202028246

(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 202028246 A

(43)公開日： 中華民國 109 (2020) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：108136773　(22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 10 月 09 日

(51)Int. Cl.：　*C07K16/28　(2006.01)*　*A61P35/00　(2006.01)*

(30)優先權：2018/10/11　美國　62/744,640

2019/04/10　美國　62/832,274

2019/07/23　美國　62/877,812

(71)申請人：美商英伊布里克斯公司 (美國) INHIBRX, INC.　(US)

美國

(72)發明人：艾克曼　伯瑞登　P ECKELMAN, BRENDAN P. (US)；卡布蘭　麥克　D KAPLAN, MICHAEL D. (US)；威爾斯　凱特琳　M WILLIS, KATELYN M. (US)；瓊斯　凱爾　S JONES, KYLE S. (US)；珊那布里爾　安潔莉卡　N SANABRIA, ANGELICA N. (US)；巴恩斯　思尼　A BARNES, SYDNEY A. (US)；哈爾　瑪格麗特　E HAERR, MARGARET E. (US)；湯門　約翰　C TIMMER, JOHN C. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：221 項　圖式數：42　共 731 頁

(54)名稱

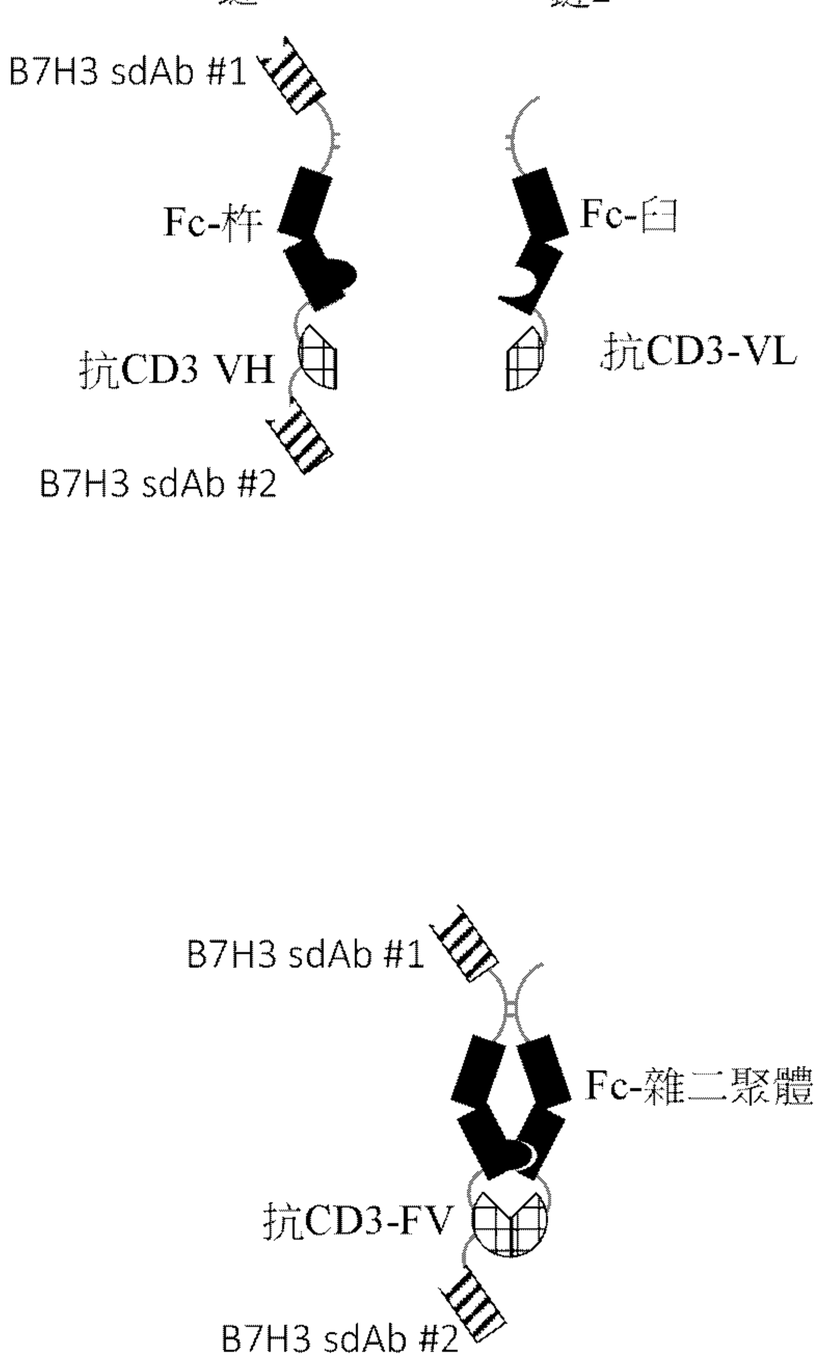
B7H3 單域抗體及其治療性組合物

(57)摘要

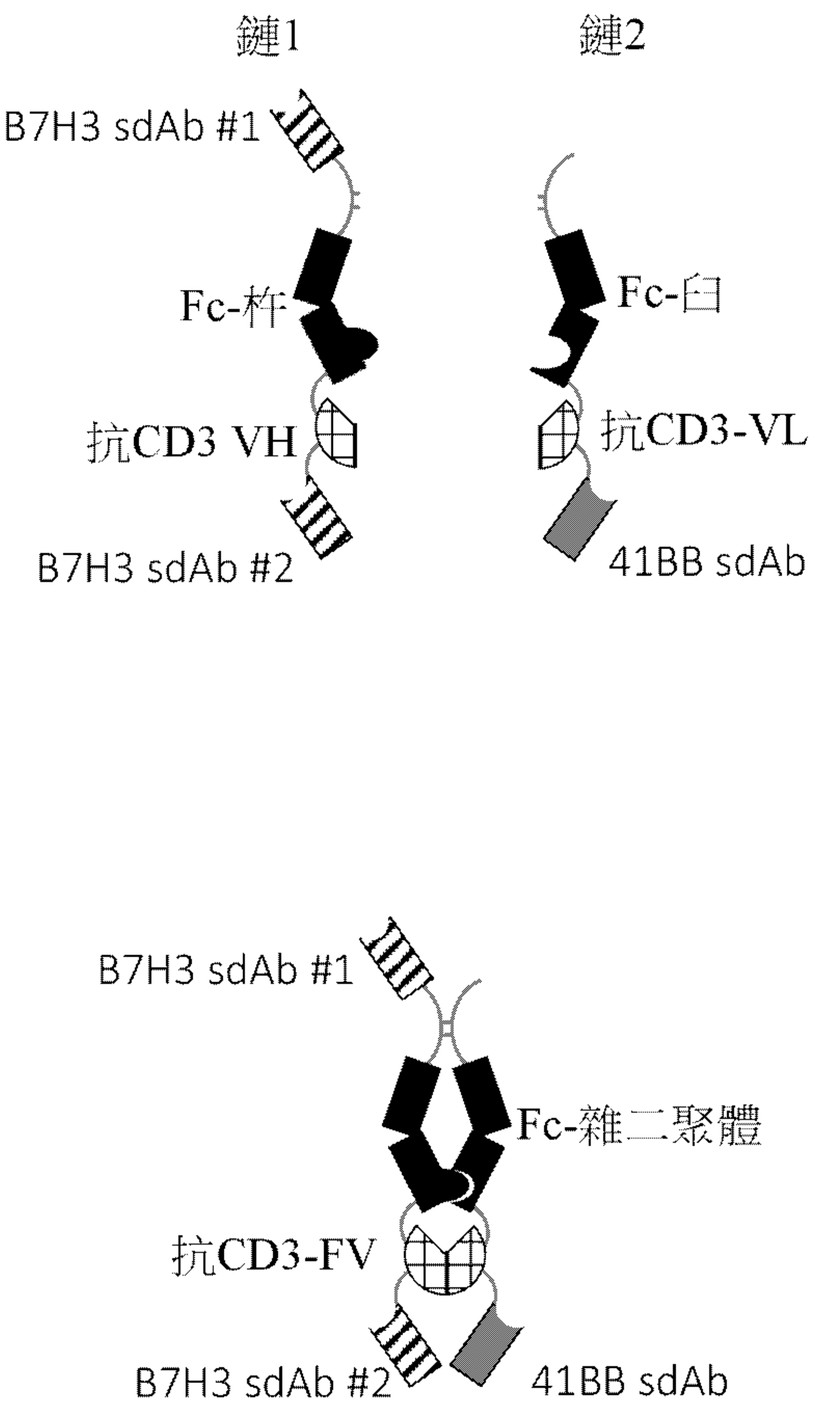
本發明提供特異性結合 B7H3 之結合多肽。更具體言之，本文提供結合 B7H3 之融合蛋白，其包括多價及/或多特異性構築體及嵌合抗原受體。亦提供含有該等多肽之醫藥組合物；編碼該等多肽之核酸分子以及其載體及細胞；以及所提供之 B7H3 結合多肽用於治療諸如癌症之疾病及病狀的使用方法及用途。

Provided herein are binding polypeptides that specifically bind B7H3. More specifically, provided herein are fusion proteins, including multivalent and/or multispecific constructs and chimeric antigen receptors, that bind B7H3. Also provided are pharmaceutical compositions containing the polypeptides, nucleic acid molecules encoding the polypeptides and vectors and cells thereof, and methods of use and uses of the provided B7H3 binding polypeptides for treating diseases and conditions, such as cancer.

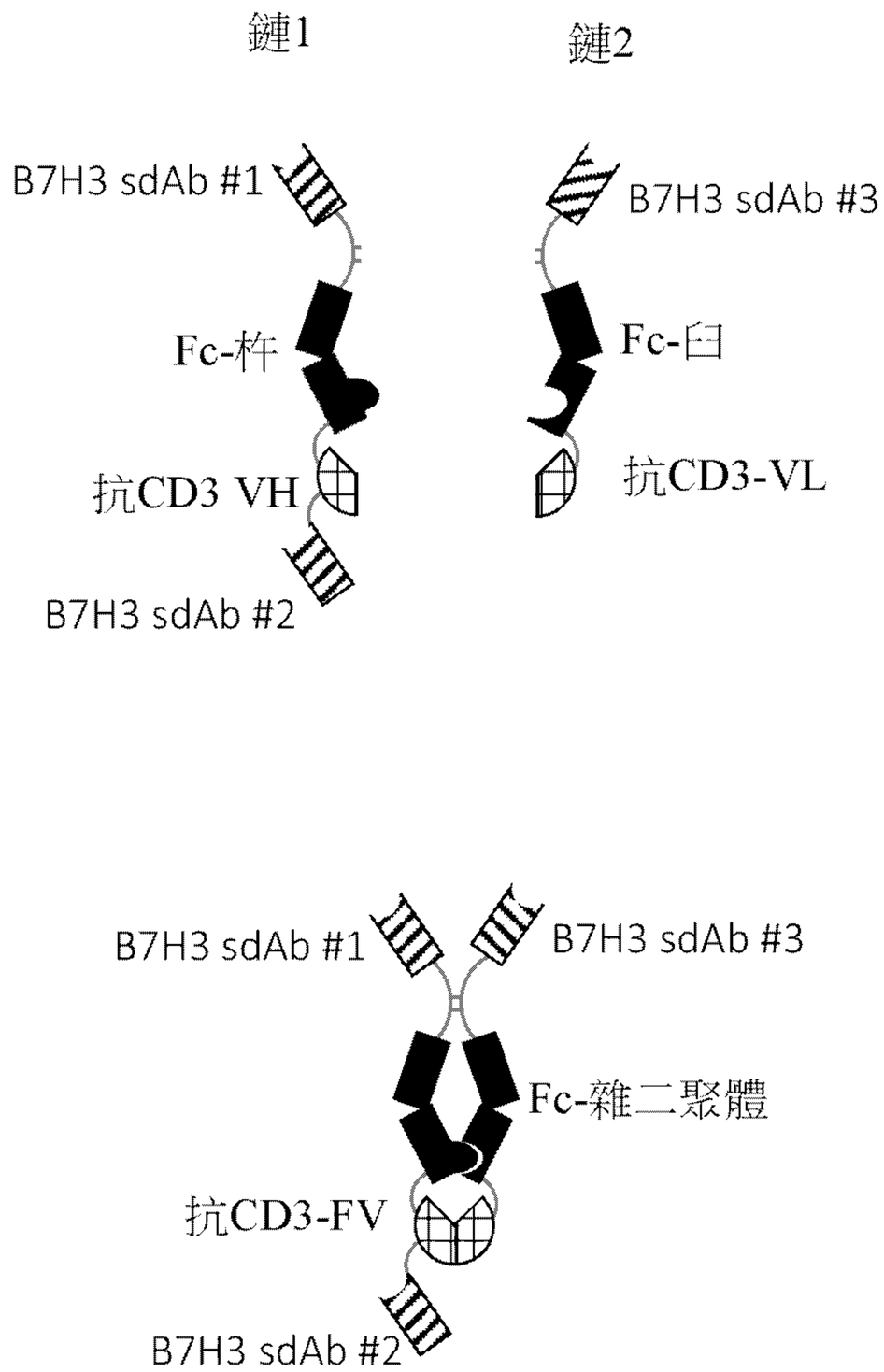
指定代表圖：


鏈1
鏈2
B7H3 sdAb #1
Fc-杵
抗CD3 VH
B7H3 sdAb #2
Fc-臼
抗CD3-VL
B7H3 sdAb #1
Fc-雜二聚體
抗CD3-FV
B7H3 sdAb #2

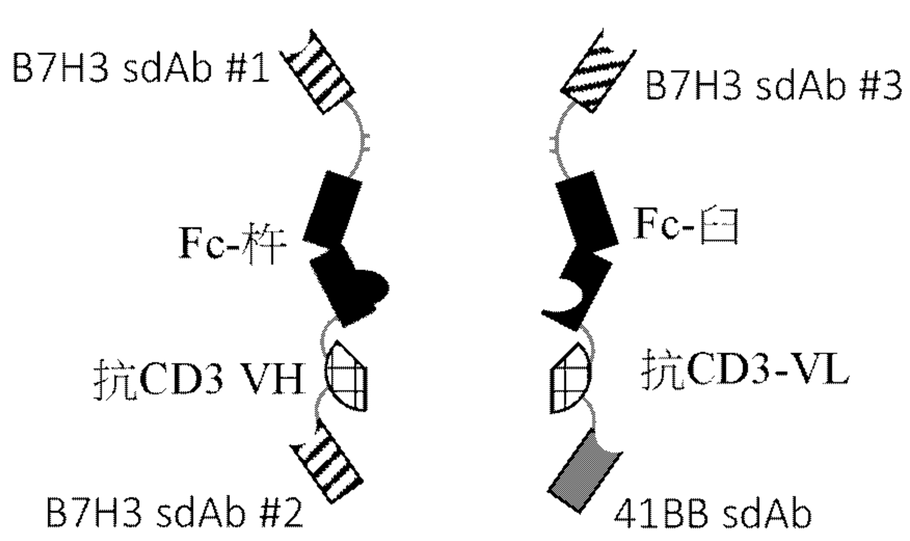
【圖3A】

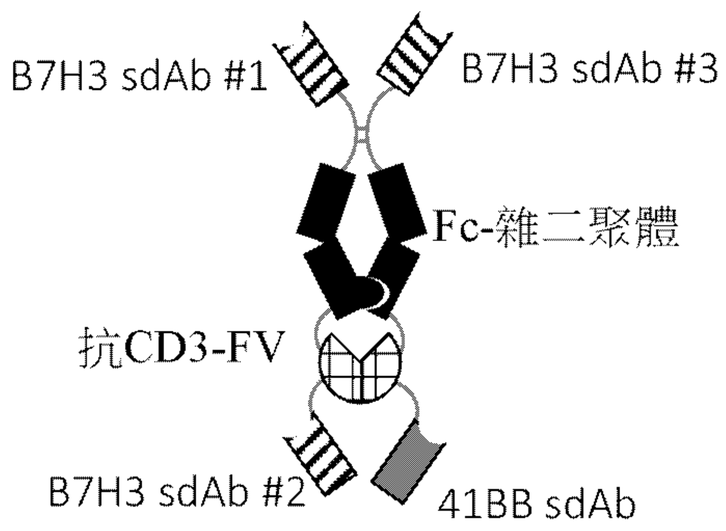

鏈1
鏈2
B7H3 sdAb #1
Fc-杵
抗CD3 VH
B7H3 sdAb #2
Fc-臼
抗CD3-VL
41BB sdAb
B7H3 sdAb #1
Fc-雜二聚體
抗CD3-FV
B7H3 sdAb #2
41BB sdAb

【圖3B】

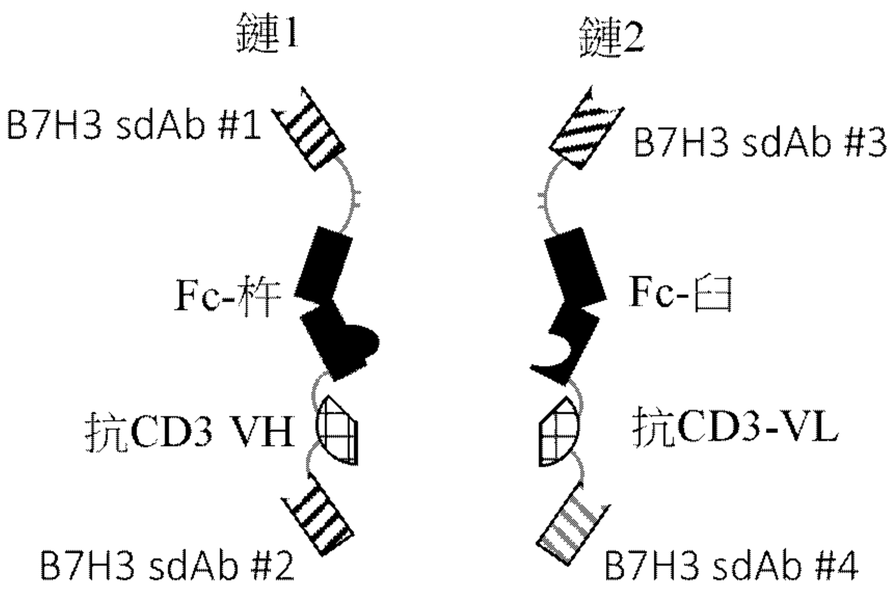

鏈1
鏈2
B7H3 sdAb #1
B7H3 sdAb #3
Fc-杵
Fc-臼
抗CD3 VH
抗CD3-VL
B7H3 sdAb #2
B7H3 sdAb #1
B7H3 sdAb #3
Fc-雜二聚體
抗CD3-FV
B7H3 sdAb #2

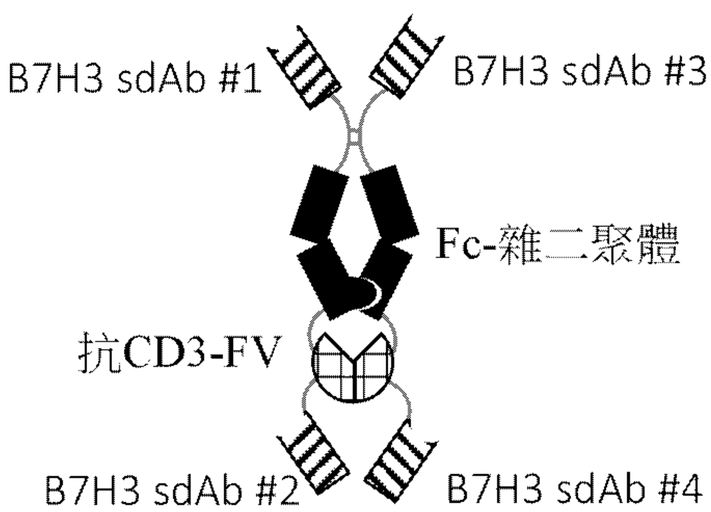
【圖3C】


鏈1
鏈2
B7H3 sdAb #1
B7H3 sdAb #3
Fc-杵
Fc-臼
抗CD3 VH
抗CD3-VL
B7H3 sdAb #2
41BB sdAb


B7H3 sdAb #1
B7H3 sdAb #3
Fc-雜二聚體
抗CD3-FV
B7H3 sdAb #2
41BB sdAb

【圖3D】


鏈1
鏈2
B7H3 sdAb #1
B7H3 sdAb #3
Fc-杵
Fc-臼
抗CD3 VH
抗CD3-VL
B7H3 sdAb #2
B7H3 sdAb #4


B7H3 sdAb #1
B7H3 sdAb #3
Fc-雜二聚體
抗CD3-FV
B7H3 sdAb #2
B7H3 sdAb #4

【圖3E】

202028246

【發明摘要】

【中文發明名稱】

B7H3單域抗體及其治療性組合物

【英文發明名稱】

B7H3 SINGLE DOMAIN ANTIBODIES AND THERAPEUTIC COMPOSITIONS THEREOF

【中文】

本發明提供特異性結合B7H3之結合多肽。更具體言之，本文提供結合B7H3之融合蛋白，其包括多價及/或多特異性構築體及嵌合抗原受體。亦提供含有該等多肽之醫藥組合物；編碼該等多肽之核酸分子以及其載體及細胞；以及所提供之B7H3結合多肽用於治療諸如癌症之疾病及病狀的使用方法及用途。

【英文】

Provided herein are binding polypeptides that specifically bind B7H3. More specifically, provided herein are fusion proteins, including multivalent and/or multispecific constructs and chimeric antigen receptors, that bind B7H3. Also provided are pharmaceutical compositions containing the polypeptides, nucleic acid molecules encoding the polypeptides and vectors and cells thereof, and methods of use and uses of the provided B7H3 binding polypeptides for treating diseases and conditions, such as cancer.

【指定代表圖】

圖3A-3E

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

B7H3單域抗體及其治療性組合物

【英文發明名稱】

B7H3 SINGLE DOMAIN ANTIBODIES AND THERAPEUTIC COMPOSITIONS THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明一般提供特異性結合B7H3之結合多肽。更具體言之，本發明係關於至少結合B7H3之融合蛋白，其包括多價及/或多特異性構築體及嵌合抗原受體。本發明亦提供編碼該等多肽之核酸分子以及其載體及細胞；以及所提供之B7H3結合多肽用於治療諸如癌症之疾病及病狀的使用方法及用途。

【先前技術】

【0002】 B7H3為B7家族免疫細胞調節分子之一成員。其在多種腫瘤細胞之表面及腫瘤血管上表現，且其表現已與多種癌症不良預後相關。人類中多種癌症、包括實體腫瘤上之B7H3之表現使得B7H3成為所期望之治療目標。需要靶向B7H3之經改良之治療性分子及藥劑。本文提供滿足此類需要之實施例。

【發明內容】

【0003】 本文提供一種B7H3結合多肽構築體，其包含特異性結合B7H3之至少一個僅重鏈之可變域(B7H3 VHH域)。在一些實施例中，該B7H3結合多肽構築體進一步包含結合至除B7H3外之目標的一或多個額外結合域。

【0004】本文提供一種B7H3結合構築體，其包含至少一個僅重鏈之可變域(B7H3 VHH域)，該B7H3 VHH域包含：互補決定區1 (CDR1)，其包含選自由SEQ ID NO: 115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144及145組成之群的胺基酸序列；互補決定區2 (CDR2)，其包含選自由SEQ ID NO: 146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166及167組成之群的胺基酸序列；及互補決定區3 (CDR3)，其包含選自由SEQ ID NO: 168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189及483-488組成之群的胺基酸序列。在一些實施例中，該B7H3結合多肽構築體進一步包含結合至除B7H3外之目標的一或多個額外結合域。

【0005】在一些實施例中，B7H3結合多肽構築體為二聚體。

【0006】在一些實施例中，B7H3具有SEQ ID NO: 190或其缺少信號序列之成熟形式中所示之序列。在一些實施例中，B7H3為人類B7H3。

【0007】在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域為人類化的。在一些實施例中，B7H3 VHH域為駱駝VHH。在一些實施例中，B7H3 VHH域為駱駝VHH之人類化形式。

【0008】在一些實施例中，一或多個額外結合域結合至免疫細胞上之活化受體。在一些實施例中，免疫細胞為T細胞。在一些實施例中，活化受體為CD3 (CD3ε)。在一些實施例中，結合多肽構築體對B7H3及CD3具有雙特異性。在一些實施例中，免疫細胞為自然殺手(NK)細胞。在一

些實施例中，活化受體為CD16 (CD16a)。在一些實施例中，B7H3結合多肽構築體對B7H3及CD16a具有雙特異性。

【0009】 在一些實施例中，一或多個額外結合域結合至細胞介素受體。在一些實施例中，一或多個額外結合域為細胞介素或能夠結合至細胞介素受體的其經截短之片段或變異體。在一些態樣中，細胞介素為干擾素或干擾素之經截短之片段或變異體。在一些實例中，干擾素為第I型干擾素、第II型干擾素、第I型干擾素之經截短之片段或變異體或第II型干擾素之經截短之片段或變異體。在一些實施例中，干擾素係選自第I型干擾素，其為IFN-α或IFN-β或其經截短之片段或變異體；或第II型干擾素，其為IFN-γ或其經截短之片段或變異體。

【0010】 在一些實施例中，一或多個額外結合域包含抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，一或多個額外結合域為單價的。在一些實施例中，該抗體或其抗原結合片段為Fv、經二硫鍵穩定之Fv (dsFv)、scFv、Fab、單域抗體(sdAb)、VNAR或VHH。

【0011】 在任何所提供之實施例中之一些中，多肽包含免疫球蛋白Fc區。在一些實施例中，多肽包含連接至少一個VHH域及一或多個額外結合域之免疫球蛋白Fc區。在一些實施例中，B7H3結合多肽構築體為二聚體。在一些實施例中，Fc區為均二聚體Fc區。

【0012】 在任何所提供之實施例中之一些中，Fc區包含SEQ ID NO: 198、200、201、202或203中之任一者中所示之胺基酸序列；或展現出與SEQ ID NO: 198、200、201、202或203中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列。在一些實施例中，Fc區為人

類IgG1。

【0013】在任何所提供之實施例中之一些中，B7H3結合多肽構築體為二聚體。在一些實施例中，Fc區為均二聚體Fc區。

【0014】在任何所提供之實施例中之一些中，Fc區為人類IgG1。

【0015】在任何所提供之實施例中之一些中，Fc區包含SEQ ID NO: 198中所示之胺基酸序列；或展現出與SEQ ID NO: 198有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列。

【0016】在一些實施例中，Fc區為雜二聚體Fc區。在一些實施例中，Fc區展現效應功能。在一些實施例中，Fc區包含包括一或多種胺基酸修飾之多肽，該修飾降低效應功能及/或減少與選自Fcγ受體或C1q之效應分子的結合。在一些實施例中，一或多種胺基酸修飾為Glu233、Leu234或Leu235中之一或多者缺失。

【0017】在任何所提供之實施例中之一些中，Fc區包含SEQ ID NO: 199中所示之胺基酸序列；或展現出與SEQ ID NO: 199有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列。

【0018】在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 1-114、466、467、489、490或492-518中之任一者中所示之VHH域序列；或展現出與SEQ ID NO: 1-114、466、467、489、490或492-518中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【0019】在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 1、8-35、40、41、44、56-110、466、467、489、490或492-518中之任一者中所示之VHH域序列，或展現出與SEQ ID NO: 1、8-35、40、41、44、56-110、466、467、489、490或492-518中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【0020】在任何所提供之實施例中之一些中，至少一個B7H3域包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 1；(ii) SEQ ID NO: 1之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 1有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含CDR1，其包含選自由SEQ ID NO: 115、116、117、118、119、120及121組成之群的胺基酸序列；CDR2，其包含選自由SEQ ID NO: 146、147、148、149、150及151組成之群的胺基酸序列；及CDR3，其包含選自由SEQ ID NO: 168及169組成之群的胺基酸序列。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 115、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 115、147及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 115、148及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 115、149及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 115、150及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一

些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 116、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 117、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 118、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 115、146及169中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 119、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 120、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 115、151及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 116、147及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 118、147及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 119、147及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 116、151及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 115、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 121、147及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 115、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含

SEQ ID NO: 119、149及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 122、151及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 2-34及467中之任一者中所示之胺基酸序列或展現出與SEQ ID NO: 2-34及467中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 2-34及467中之任一者中所示之胺基酸序列。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 8-34、467、489-490及492-497中之任一者中所示之胺基酸序列，或展現出與SEQ ID NO: 8-34、467、489-490及492-497中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 8-34、467、489-490及492-497中之任一者中所示之胺基酸序列。

【0021】 在任何所提供之實施例中之一些中，至少一個B7H3 VHH域包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 35；(ii) SEQ ID NO: 35之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 35有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含CDR1，其包含選自由SEQ ID NO: 123組成之群的胺基酸序列；CDR2，其包含選自由SEQ ID NO: 152及153組成之群的胺基酸序列；及CDR3，其包含選自由SEQ ID NO: 170及171組成之群的胺基

酸序列。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 123、152及170中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 123、152及171中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 123、153及170中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 123、153及171中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 36-43中之任一者中所示之胺基酸序列或展現出與SEQ ID NO: 36-43中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 36-43中之任一者中所示之胺基酸序列。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 40、41或498-503中之任一者中所示之胺基酸序列，或展現出與SEQ ID NO: 40、41或498-503中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 40、41或498-503中之任一者中所示之胺基酸序列。

【0022】 在任何所提供之實施例中之一些中，至少一個B7H3 VHH域包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 44；(ii) SEQ ID NO:44之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 44有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。在一些實施例中，至少一

個B7H3 VHH域包含CDR1，其包含選自由SEQ ID NO: 124、125、126、127、128、129、130、131、132或133組成之群的胺基酸序列；CDR2，其包含SEQ ID NO: 154中所示之胺基酸序列；及CDR3，其包含選自由SEQ ID NO: 172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182及183組成之群的胺基酸序列。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 124、154及172中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 124、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 124、154及174中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 124、154及175中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 125、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 126、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 127、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 128、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 129、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 130、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 131、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 124、

154及176中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 124、154及177中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 124、154及178中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 124、154及179中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 124、154及180中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 124、154及181中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 124、154及182中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 124、154及183中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 126、154及176中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 124、154及179中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 124、154及182中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 132、154及176中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；或SEQ ID NO: 133、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 45-91及466中之任一者中所示之胺基酸序列或展現出與SEQ ID NO: 45-91及466中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致

性的胺基酸序列，且結合B7H3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 45-91及466中之任一者中所示之胺基酸序列。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 56-91、466及504-514中之任一者中所示之胺基酸序列，或展現出與SEQ ID NO: 56-91、466及504-514中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 56-91、466及504-514中之任一者中所示之胺基酸序列。

【0023】在任何所提供之實施例中之一些中，至少一個B7H3 VHH域包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 105；(ii) SEQ ID NO: 105之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 105有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含CDR1，其包含SEQ ID NO: 145中所示之胺基酸序列；CDR2，其包含SEQ ID NO: 167中所示之胺基酸序列；及CDR3，其包含SEQ ID NO: 488中所示之胺基酸序列。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 106-109中之任一者中所示之胺基酸序列或展現出與SEQ ID NO: 106-109中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 106-109中之任一者中所示之胺基酸序列。

【0024】在任何所提供之實施例中之一些中，至少一個B7H3 VHH

域包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 110；(ii) SEQ ID NO:110之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 110有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含CDR1，其包含SEQ ID NO: 139中所示之胺基酸序列；CDR2，其包含SEQ ID NO: 161中所示之胺基酸序列；及CDR3，其包含SEQ ID NO: 189中所示之胺基酸序列。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 111-114中之任一者中所示之胺基酸序列或展現出與SEQ ID NO: 111-114中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 111-114中之任一者中所示之胺基酸序列。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 515-518中之任一者中所示之胺基酸序列，或展現出與SEQ ID NO: 515-518中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 515-518中之任一者中所示之胺基酸序列。

【0025】 在任何所提供之實施例中之一些中，至少一個B7H3 VHH域包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103或104；(ii) SEQ ID NO: 92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103或104之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 92、93、94、95、96、97、98、99、100、

101、102、103或104有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 134、155及184中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 135、156及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 136、157及185中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 137、158及186中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 138、159及187中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 138、160及188中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 139、161及189中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 140、162及483中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 141、163及484中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 139、161及189中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 142、164及485中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 143、165及486中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 144、166及487中分別所示之CDR1、CDR2及

CDR3中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域係SEQ ID NO: 92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103或104中所示。

【0026】 在一些實施例中，B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 1中所示之VHH域序列。在一些實施例中，B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 8中所示之VHH域序列。在一些實施例中，B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 43中所示之VHH域序列。在一些實施例中，B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 503中所示之VHH域序列。在一些實施例中，B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 67中所示之VHH域序列。在一些實施例中，B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 85中所示之VHH域序列。在一些實施例中，B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 455中所示之VHH域序列。在一些實施例中，B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 456中所示之VHH域序列。在一些實施例中，B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 466中所示之VHH域序列。在一些實施例中，B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 467中所示之VHH域序列。

【0027】 在任何所提供之實施例中之一些中，B7H3 VHH域可在其N及/或C端處包含額外胺基酸，諸如用於連接於另一胺基酸序列，諸如另一多肽。在任何所提供之實施例中之一些中，B7H3 VHH域可包含可撓性連接子，諸如甘胺酸連接子或主要由胺基酸甘胺酸及絲胺酸構成的連接子，其在本文中表示為GS-連接子。本發明之該等連接子可具有各種長度，例如，長度為5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個胺基酸。在一些實施例中，連接子包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：GGSGGS，亦即$(GGS)_2$ (SEQ ID NO: 191)；GGSGGSGGS，亦即$(GGS)_3$ (SEQ ID NO: 192)；GGSGGSGGSGGS，亦

即$(GGS)_4$ (SEQ ID NO: 193)；及GGSGGSGGSGGSGGS，亦即$(GGS)_5$ (SEQ ID NO: 194)；Gly-Gly (GG)、GGG、GGGG (SEQ ID NO: 195)；GGGGG (SEQ ID NO: 196)；及GGGGGG (SEQ ID NO: 197)。在一些實施例中，連接子為(GGGGS)n，其中n為1至5 (SEQ ID NO:123)；(GGGGGS)n，其中n為1至4 (SEQ ID NO:124)；GGGGS (SEQ ID NO:125)；GGGGGS (SEQ ID NO:126)；GGGGGSGGGGGSGGGGGS (SEQ ID NO:317)；GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:318)；GGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:319)；或PGGGG (SEQ ID NO:444)。在一些實施例中，連接子為GG連接子。在一些實施例中，B7H3結合多肽包括GS-連接子及甘胺酸連接子之組合。在一些實施例中，B7H3 VHH域可在其C端處包含額外連接子，諸如用於連接於另一胺基酸序列，諸如另一多肽。在任何所提供之實施例中之一些中，B7H3 VHH域可在其N端處包含連接子，諸如用於連接於另一胺基酸序列，諸如另一多肽。

【0028】 本文提供一種多特異性多肽構築體，其包含：第一組分，該第一組分包含包括第一Fc多肽及第二Fc多肽的雜二聚體Fc區；及第二組分，該第二組分包含包括可變重鏈區(VH)及可變輕鏈區(VL)之抗CD3抗體或抗原結合片段，其中構成抗CD3抗體或抗原結合片段之VH及VL連接於雜二聚體Fc之相對多肽；第一組分及第二組分藉由連接子偶合，其中雜二聚體Fc區定位於抗CD3抗體之N端；且第一組分及第二組分中之一或兩者包含至少一個抗原結合域，其包含特異性結合B7H3之單域抗體(B7H3 VHH域)。在特定實施例中，B7H3 VHH域可包括所提供之B7H3 VHH域序列中之任一者，包括如上文或本文中其他地方所述之任一者。

【0029】 在一些實施例中，多特異性多肽構築體至少包含(i)第一多肽，其包含雜二聚體Fc區之第一Fc多肽、連接子及抗CD3抗體或抗原結合片段之VH或VL域；及(ii)第二多肽，其包含雜二聚體Fc區之第二Fc多肽、連接子(視情況與第一多肽中所存在之連接子相同之連接子)及抗CD3抗體或抗原結合片段之VH或VL域中之另一者，其中該第一多肽及該第二多肽中之一或兩者包含至少一個B7H3 VHH域。

【0030】 在一些實施例中，與均二聚體Fc區之多肽相比，視情況與SEQ ID NO: 198中所示之Fc多肽或其免疫活性片段相比，雜二聚體Fc區之第一Fc多肽及第二Fc多肽中之一或兩者包含至少一種誘導雜二聚化之修飾。在一些實施例中，雜二聚體Fc之第一Fc多肽及第二Fc多肽中之每一者獨立地包含至少一種胺基酸修飾。在一些實施例中，雜二聚體Fc之第一Fc多肽及第二Fc多肽中之每一者包含杵-臼修飾或包含電荷突變以增加多肽之靜電互補性。

【0031】 在一些實例中，胺基酸修飾為杵-臼修飾。在一個實施例中，雜二聚體Fc區之第一Fc多肽包含選自以下中之修飾：Thr366Ser、Leu368Ala、Tyr407Val及其組合，且雜二聚體Fc區之第二Fc多肽包含修飾Thr366Trp。在此類實施例中，第一Fc多肽及第二Fc多肽可進一步包含將非半胱胺酸殘基修飾成半胱胺酸殘基，其中第一Fc多肽之修飾在位置Ser354及Tyr349中之一者處，且第二Fc多肽之修飾在位置Ser354及Tyr349中之另一者處。

【0032】 在一些實施例中，胺基酸修飾為電荷突變以增加多肽之靜電互補性。在一些實施例中，第一Fc多肽及/或第二Fc多肽或第一Fc多肽及第二Fc多肽中之每一者在互補位置處包含修飾，其中該修飾為用具有與

另一多肽之互補胺基酸相反的電荷之胺基酸置換。

【0033】 在任何所提供之實施例中之一些中，雜二聚體Fc區之第一Fc多肽或第二Fc多肽中之一者在殘基Ile253處進一步包含修飾。在一些實施例中，該修飾為Ile253Arg。在一些實施例中，雜二聚體Fc區之第一Fc多肽或第二Fc多肽中之一者在殘基His435處進一步包含修飾。在一些實施例中，該修飾為His435Arg。

【0034】 在一些實施例中，任何所提供之多肽或構築體之Fc區包含缺乏Lys447之多肽。

【0035】 在一些實施例中，任何所提供之多肽或構築體之Fc區包含至少一種修飾以增強FcRn結合。在一些實施例中，該修飾在選自由以下組成之群的位置處：Met252、Ser254、Thr256、Met428、Asn434及其組合。在一些實施例中，該修飾係選自由以下組成之群：Met252Y、Ser254T、Thr256E、Met428L、Met428V、Asn434S及其組合。在一些實施例中，該修飾在位置Met252處及位置Met428處。在一些實施例中，該修飾為Met252Y及Met428L。在一些實施例中，該修飾為Met252Y及Met428V。

【0036】 在任何所提供之實施例中之一些中，雜二聚體Fc區之第一Fc多肽包含SEQ ID NO: 293、297、305或307中之任一者中所示之胺基酸序列，且雜二聚體Fc區之第二Fc多肽包含SEQ ID NO: 294、298、301、303、309或311中之任一者中所示之胺基酸序列。

【0037】 在任何所提供之實施例中之一些中，所提供之多肽或構築體之Fc區包含包括至少一種胺基酸修飾之多肽，該修飾降低效應功能及/或減少與選自Fcγ受體或C1q之效應分子的結合。在一些實施例中，一或

多種胺基酸修飾為Glu233、Leu234或Leu235中之一或多者缺失。

【0038】 在任何所提供之實施例中之一些中，雜二聚體Fc區之第一Fc多肽包含SEQ ID NO: 295、299、306或308中之任一者中所示之胺基酸序列，且雜二聚體Fc區之第二Fc多肽包含SEQ ID NO: 296、300、302、304、310或312中之任一者中所示之胺基酸序列。

【0039】 在任何所提供之實施例中之一些中，抗CD3抗體或抗原結合片段為單價的。在一些實施例中，抗CD3抗體或抗原結合片段為Fv抗體片段。在一些實施例中，Fv抗體片段包含經二硫鍵穩定之抗CD3結合Fv片段(dsFv)。

【0040】 在一些實施例中，抗CD3抗體或抗原結合片段不為單鏈抗體，視情況不為單鏈可變片段(scFv)。

【0041】 在一些實施例中，抗CD3抗體或抗原結合片段包含VH CDR1，其包含胺基酸序列TYAMN (SEQ ID NO: 219)；VH CDR2，其包含胺基酸序列RIRSKYNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO: 220)；VH CDR3，其包含胺基酸序列HGNFGNSYVSWFAY (SEQ ID NO: 221)；VL CDR1，其包含胺基酸序列RSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO: 222)；VL CDR2，其包含胺基酸序列GTNKRAP (SEQ ID NO: 223)；及VL CDR3，其包含胺基酸序列ALWYSNLWV (SEQ ID NO: 224)。在一些實施例中，抗CD3抗體或抗原結合片段包含VH，其具有SEQ ID NO: 225-255、480、460或462中之任一者之胺基酸序列；或展現出與SEQ ID NO: 225-255、480、460或462中之任一者有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的序列；及VL，其具有SEQ ID NO: 256-274、417、459或461中之任一者之胺基酸序列；或展

現出與SEQ ID NO: 6256-274、417、459或461中之任一者有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的序列。在一些實施例中，抗CD3抗體或抗原結合片段包含胺基酸序列SEQ ID NO: 237及胺基酸序列SEQ ID NO: 265。在一些實施例中，抗CD3抗體或抗原結合片段包含胺基酸序列SEQ ID NO: 237及胺基酸序列SEQ ID NO: 417。在一些實施例中，抗CD3抗體或抗原結合片段包含胺基酸序列SEQ ID NO: 460及胺基酸序列SEQ ID NO: 461。在一些實施例中，抗CD3抗體或抗原結合片段包含胺基酸序列SEQ ID NO: 480及胺基酸序列SEQ ID NO: 459。

【0042】 在一些實施例中，抗CD3抗體或抗原結合片段之VL連接於雜二聚體Fc之第一Fc多肽，且抗CD3抗體或抗原結合片段之VH連接於雜二聚體Fc之第二Fc多肽。

【0043】 在一些實施例中，CD3結合區包含可變重鏈區(VH)及可變輕鏈區(VL)，且VL在雜二聚體Fc區之第一Fc多肽的C端，且VH在雜二聚體Fc區之第二Fc多肽的C端，其中第一Fc多肽包含臼突變且第二Fc多肽包含杵突變。在一些實施例中，至少一個B7H3單域抗體相對於Fc區定位於胺基端，及/或相對於多特異性多肽構築體之CD3結合區定位於羧基端。

【0044】 在一些實施例中，多特異性多肽構築體包含特異性結合B7H3之第一B7H3 VHH域及特異性結合B7H3之第二B7H3 VHH域。在一些實施例中，第一B7H3 VHH域或第二B7H3 VHH域相對於多特異性構築體之Fc區定位於胺基端，且第一B7H3 VHH域或第二B7H3 VHH域中之另一者相對於多特異性構築體之CD3結合區定位於羧基端。

【0045】 在任何所提供之多特異性多肽構築體中之一些實施例中，

第一組分按N端至C端之次序包含結合B7H3之第一B7H3 VHH域、雜二聚體Fc區之第一Fc多肽、連接子、抗CD3抗體或抗原結合片段之VH或VL域及結合B7H3之第二B7H3 VHH域；且第二多肽按N端至C端之次序包含雜二聚體Fc區之第二Fc多肽、連接子(視情況與第一組分中所存在之連接子相同之連接子)及抗CD3抗體或抗原結合片段之VH或VL域中之另一者。

【0046】在一些實施例中，多特異性多肽構築體至少包含第一多肽，其包含雜二聚體Fc區之第一Fc多肽、連接子及抗CD3抗體或抗原結合片段之VH或VL域；及第二多肽，其包含雜二聚體Fc區之第二Fc多肽、連接子(視情況與第一多肽中所存在之連接子相同之連接子)及抗CD3抗體或抗原結合片段之VH或VL域中之另一者，其中該第一多肽及該第二多肽中之一或兩者包含至少一個B7H3 VHH域。

【0047】在一些實施例中，多肽構築體包含免疫球蛋白Fc區。在一些實施例中，免疫球蛋白Fc區連接至少一個B7H3 VHH域及一或多個額外結合域。在一些實施例中，Fc區為均二聚體Fc區。在一些實施例中，Fc區包含SEQ ID NO: 198、200、201、202或203中所示之胺基酸序列，或展現出與SEQ ID NO: 198、200、201、202或203中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列。在一些實施例中，Fc區為人類IgG1。在一些實施例中，Fc區包含SEQ ID NO: 198中所示之胺基酸序列或展現出與SEQ ID NO: 198有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列。

【0048】在一些實施例中，Fc區為雜二聚體Fc區。在一些實施例

中，Fc區展現效應功能。在一些實施例中，Fc區包含包括一或多種減少效應功能及/或減少與選自Fcγ受體或C1q之效應分子之結合的胺基酸修飾的多肽。在一些實施例中，一或多種胺基酸修飾為Glu233、Leu234或Leu235中之一或多者缺失。在一些實施例中，Fc區包含SEQ ID NO: 199中所示之胺基酸序列或展現出與SEQ ID NO: 199有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列。

【0049】 在一些實施例中，與均二聚體Fc區之多肽相比，視情況與SEQ ID NO: 198中所示之Fc多肽或其免疫活性片段相比，雜二聚體Fc區之第一Fc多肽及第二Fc多肽中之一或兩者包含至少一種誘導雜二聚化之修飾。在一些實施例中，雜二聚體Fc區之第一Fc多肽及第二Fc多肽中之每一者獨立地包含至少一種胺基酸修飾。在一些實施例中，雜二聚體Fc區之第一Fc多肽及第二Fc多肽中之每一者包含杵-臼修飾或包含電荷突變以增加該等多肽之靜電互補性。在一些實施例中，胺基酸修飾為杵-臼修飾。在一些實施例中，胺基酸修飾為電荷突變以增加該等多肽之靜電互補性。在一些實施例中，第一Fc多肽及/或第二Fc多肽或第一Fc多肽及第二Fc多肽中之每一者在互補位置處包含修飾，其中該修飾為用具有與另一多肽之互補胺基酸相反之電荷的胺基酸置換。在一些實施例中，Fc區包含包括至少一種增強FcRn結合之修飾的多肽。在一些實施例中，Fc區包含包括至少一種胺基酸修飾之多肽，該至少一種胺基酸修飾減少效應功能及/或減少與選自Fcγ受體或C1q之效應分子的結合。

【0050】 在一些實施例中，第一組分及第二組分中之一或兩者包含結合41BB (CD137)之至少一個共刺激受體結合區(CRBR)。在一些實施例

中，多特異性多肽構築體僅包含一個共刺激受體結合區(CRBR)。在一些實施例中，至少一個共刺激受體結合區(CRBR)相對於多特異性多肽構築體之Fc區定位於胺基端及/或相對於多特異性多肽構築體之CD3結合區定位於羧基端。

【0051】 在任何所提供之多特異性多肽構築體中之一些實施例中，第一組分按N端至C端之次序包含結合B7H3之第一B7H3 VHH域、雜二聚體Fc區之第一Fc多肽、連接子、抗CD3抗體或抗原結合片段之VH或VL域及結合B7H3之第二B7H3 VHH域；且第二組分包含CRBR且按N端至C端之次序包含雜二聚體Fc區之第二Fc多肽、連接子(視情況與第一組分中所存在之連接子相同之連接子)、抗CD3抗體或抗原結合片段之VH或VL域中之另一者，其中CRBR相對於第二組分之Fc區定位於胺基端或相對於抗CD3抗體或抗原結合片段定位於羧基端。

【0052】 在一些實施例中，至少一個共刺激受體結合區(CRBR)為或包含共刺激受體之原生同源結合搭配物之胞外域或其結合片段，或展現對共刺激受體之結合活性的其變異體。在一些實施例中，至少一個共刺激受體結合區(CRBR)為選自由以下組成之群的抗體或其抗原結合片段：Fab片段、F(ab')2片段、Fv片段、scFv、scAb、dAb、單域重鏈抗體及單域輕鏈抗體。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段為Fv、scFv、Fab、單域抗體(VHH域)、VNAR或VHH。在一些實施例中，抗體或抗原結合片段為VHH域。在一些實施例中，VHH域為人類或人類化VHH域。

【0053】 在任何所提供之實施例中之一些中，至少一個共刺激受體結合區(CRBR)結合選自以下中之共刺激受體：41BB (CD137)、OX40 (CD134)、CD27、糖皮質激素誘導之TNFR相關蛋白(GITR)、CD28、

ICOS、CD40、B細胞活化因子受體(BAFF-R)、B細胞成熟抗原(BCMA)、跨膜活化因子及CAML相互作用因子(TACI)及NKG2D。在一些實施例中，至少一個共刺激受體結合區(CRBR)結合選自以下中之共刺激受體：41BB (CD137)、OX40 (CD134)及糖皮質激素誘導之TNFR相關蛋白(GITR)。

【0054】在一些實施例中，至少一個共刺激受體結合區(CRBR)結合至4-1BB (CD137)。

【0055】在一些實施例中，至少一個共刺激受體結合區(CRBR)包含SEQ ID NO: 400中所示之胺基酸序列；或與SEQ ID NO: 400中所示之序列有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的序列，且結合4-1BB。在一些實施例中，至少一個共刺激受體結合區(CRBR)包含SEQ ID NO: 481中所示之胺基酸序列；或與SEQ ID NO: 481中所示之序列有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的序列，且結合4-1BB。

【0056】在一些實施例中，至少一個共刺激受體結合區(CRBR)包含SEQ ID NO: 400中所示之胺基酸序列。在一些實施例中，至少一個共刺激受體結合區(CRBR)包含SEQ ID NO: 481中所示之胺基酸序列。

【0057】在一些實施例中，第一組分及第二組分中之一或兩者包含結合抑制性受體之至少一個抑制性受體結合區(IRBR)。在一些實施例中，至少一個抑制性受體結合區(IRBR)相對於多特異性多肽構築體之Fc區定位於胺基端及/或相對於CD3結合區定位於羧基端。在一些實施例中，多特異性多肽構築體僅包含一個抑制性受體結合區(IRBR)。

【0058】 在任何所提供之多特異性多肽構築體中之一些實施例中，第一組分按N端至C端之次序包含結合B7H3之第一B7H3 VHH域、雜二聚體Fc區之第一Fc多肽、連接子、抗CD3抗體或抗原結合片段之VH或VL域及結合B7H3之第二B7H3 VHH域；且第二組分包含IRBR且按N端至C端之次序包含雜二聚體Fc區之第二Fc多肽、連接子(視情況與第一組分中所存在之連接子相同之連接子)、抗CD3抗體或抗原結合片段之VH或VL域中之另一者，其中IRBR相對於第二組分之Fc區定位於胺基端或相對於抗CD3抗體或抗原結合片段定位於羧基端。

【0059】 在一些實施例中，至少一個IRBR為或包含抑制性受體之原生同源結合搭配物之胞外域或其結合片段，或展現對抑制性受體之結合活性的其變異體。在一些實施例中，至少一個IRBR為選自由以下組成之群的抗體或其抗原結合片段：Fab片段、F(ab')2片段、Fv片段、scFv、scAb、dAb、單域重鏈抗體及單域輕鏈抗體。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段為Fv、scFv、Fab、單域抗體(VHH域)、VNAR或VHH。在一些實施例中，抗體或抗原結合片段為VHH域。在一些實施例中，VHH域為人類或人類化VHH域。在一些實施例中，至少一個IRBR結合選自以下中之抑制性受體：PD-1、CTLA-4、TIGIT、VISTA及TIM3。在一些實施例中，至少一個IRBR結合PD-1。

【0060】 在多特異性多肽構築體之任何所提供之實施例中之一些中，第一組分按N端至C端之次序包含結合B7H3之第一B7H3 VHH域、雜二聚體Fc區之第一Fc多肽、連接子、抗CD3抗體或抗原結合片段之VH或VL域及結合B7H3之第二B7H3 VHH域；且第二組分按N端至C端之次序包含IRBR或CRBR中之一者、雜二聚體Fc區之第二Fc多肽、連接子(視情

況與第一組分中所存在之連接子相同之連接子)、抗CD3抗體或抗原結合片段之VH或VL域中之另一者及CRBR或IRBR中之另一者。

【0061】在任何所提供之實施例中之一些中，連接子為肽或多肽連接子。在一些實施例中，連接子長度為3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20個胺基酸。

【0062】在一些實施例中，連接子為不可裂解連接子，諸如包含GS、GGS、GGGGS (SEQ ID NO: 315)、GGGGGS (SEQ ID NO: 316)及其組合之連接子。在一些實施例中，連接子為或包含序列GGGGGSGGGGGSGGGGGS (SEQ ID NO: 317)。

【0063】在一些實施例中，連接子為可裂解連接子，諸如充當蛋白酶之受質的多肽。在一些實施例中，蛋白酶係由免疫效應細胞、腫瘤或腫瘤微環境中所存在之細胞產生。在一些實施例中，蛋白酶係由免疫效應細胞產生，且免疫效應細胞為活化T細胞、自然殺手(NK)細胞或NK T細胞。在一些實施例中，蛋白酶為間質蛋白酶、基質金屬蛋白酶(MMP)、顆粒酶B及其組合。在一些實施例中，可裂解連接子包含胺基酸序列GGSGGGG**IEPD**IGGSGGS (SEQ ID NO: 361)。

【0064】本文提供一種分離單域抗體，其結合B7H3且含有本文提供之B7H3 VHH域序列中之任一者，包括如上文或本文中其他地方所述之任一者。

【0065】本文提供一種結合B7H3之分離單域抗體，其包含互補決定區1 (CDR1)，其包含選自由SEQ ID NO: 115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、

144及145組成之群的胺基酸序列；互補決定區2 (CDR2)，其包含選自由SEQ ID NO: 146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166及167組成之群的胺基酸序列；及互補決定區3 (CDR3)，其包含選自由SEQ ID NO: 168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189及483-488組成之群的胺基酸序列。

【0066】 在一些實施例中，雜二聚體Fc區包含Fc臼多肽及Fc杵多肽，其中抗CD3抗體或抗原結合片段之VL定位於Fc臼C端且抗CD3抗體或抗原結合片段之VH定位於Fc杵C端。

【0067】 在一些實施例中，抗CD3抗體或抗原結合片段為單價的。在一些實施例中，抗CD3抗體或抗原結合片段不為單鏈抗體，視情況不為單鏈可變片段(scFv)。在一些實施例中，抗CD3抗體或抗原結合片段為Fv抗體片段。在一些實施例中，Fv抗體片段包含經二硫鍵穩定之抗CD3結合Fv片段(dsFv)。在一些實施例中，抗CD3抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO: 237之胺基酸序列及SEQ ID NO: 265之胺基酸序列。在一些實施例中，抗CD3抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO: 237之胺基酸序列及SEQ ID NO: 417之胺基酸序列。在一些實施例中，抗CD3抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO: 460之胺基酸序列及SEQ ID NO: 461之胺基酸序列。在一些實施例中，抗CD3抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO: 480之胺基酸序列及SEQ ID NO: 459之胺基酸序列。

【0068】 本文提供編碼任何所提供之B7H3結合多肽之聚核苷酸。本文提供編碼所提供之多特異性多肽構築體中之任一者的一或多種聚核苷

酸。本文提供一種聚核苷酸，其包含第一核酸序列，其編碼所提供之多特異性構築體中之任一者的第一多肽；及第二核酸序列，其編碼所提供之多特異性構築體中之任一者的第二多肽，其中第一核酸序列及第二核酸序列係藉由內部核糖體進入位點(IRES)或編碼自裂解肽或引起核糖體跳躍之肽的核酸分離。

【0069】 本文提供一種編碼所提供之單域抗體中之任一者的聚核苷酸。本文提供一種包含所提供之聚核苷酸中之任一者的載體。

【0070】 本文提供一種包含一或多種所提供之聚核苷酸中之任一者或一或多種所提供之載體中之任一者的細胞。

【0071】 本文提供一種產生多肽之方法，該方法包含將一或多種所提供之聚核苷酸中之任一者或一或多種所提供之載體中之任一者引入細胞中，且在產生多特異性多肽構築體之條件下培養細胞。本文提供一種由所提供之方法中之任一者產生的多肽。

【0072】 本文提供一種經工程改造之免疫細胞，其包含嵌合抗原受體，該嵌合抗原受體包含：包含所提供之單域抗體中之任一者的胞外域；跨膜域；及胞內信號傳導域。

【0073】 本文提供一種醫藥組合物，其包含所提供之B7H3結合多肽、多特異性多肽構築體、單域抗體或經工程改造之免疫細胞中之任一者。

【0074】 本文提供一種刺激或誘導個體之免疫反應之方法，該方法包含向有需要之個體投與所提供之B7H3結合多肽、多特異性多肽構築體、單域抗體或經工程改造之免疫細胞中之任一者或醫藥組合物。本文提供一種治療個體之疾病或病狀之方法，該方法包含向有需要之個體投與治

療有效量之所提供之B7H3結合多肽、多特異性多肽構築體、單域抗體或經工程改造之免疫細胞中之任一者或醫藥組合物。

【圖式簡單說明】

【0075】 **圖1A-1F**闡述一系列描繪多種抗B7H3單域抗體(sdAb)結合細胞表面B7H3之能力的圖。藉由流動式細胞量測術評估與B7H3陽性細胞株NCI-H460 (**圖1A-1B**)或A375 (**圖1C**)或經B7H3轉染之293細胞(**圖1D、1E、2F**)之結合。

【0076】 **圖2A-2V**闡述一系列描繪人類化sdAb結合細胞表面B7H3之能力的圖。**圖2A-2C**展示NCI-H460上57B04及其人類化變異體之結合。**圖2D**展示57B06及其人類化(hz)變異體與NCI-H460之結合。**圖2E**展示1H5及其人類化(hz)變異體與表現B7H3之293FS細胞的結合。**圖2F-2I**及**2X-Y**展示人類化(hz) 1A5變異體與NCI-H460 (**圖2F**)或表現B7H3之293FS細胞(**圖2G、2H、2I、2X、2Y**)的結合。**圖2J-2W**展示58E05及其人類化(hz)變異體與HCT-116 (**圖2J、2K、2L**)、NCI-H460 (**圖2M、2N、2O、2P、2R、2S、2T、2U**)、A549 (**圖2Q**)或表現B7H3之293FS細胞(**圖2V及2W**)之結合。

【0077】 **圖3A-3E**描繪表示多種靶向B7H3之限制性CD3接合構築體的一系列示意圖。本發明之靶向B7H3之限制性CD3接合構築體的基本組分具有限制性CD3結合。抗原結合域定位於胺基端及/或羧基端。Fc區(諸如雜二聚體Fc區)定位於CD3結合區的N端。Fc緊鄰CD3結合區定位阻礙CD3結合。

【0078】 **圖4A-4C**描繪cx3855或B7H3xCD3 DART-Fc與B7H3目標細胞或T細胞之結合的存在或不存在。**圖4A**描繪與B7H3陽性細胞A375細

胞株之結合的存在或不存在。**圖4B**描繪與初級人類T細胞之結合的存在或不存在。**圖4C**描繪比較與A375及初級人類T細胞之結合的滴定。

【0079】 **圖5A-5C**描繪cx4137與B7H3目標細胞或T細胞之結合的存在或不存在。**圖5A**描繪與B7H3陽性A375細胞之結合的存在或不存在。**圖5B**描繪與初級人類T細胞之結合的存在或不存在。**圖5C**描繪比較與A375及初級人類T細胞之結合的滴定。

【0080】 **圖6A-6C**描繪cx3090與B7H3目標細胞或T細胞之結合的存在或不存在。**圖6A**描繪與B7H3陽性細胞A375細胞株之結合的存在或不存在。**圖6B**描繪與初級人類T細胞之結合的存在或不存在。**圖6C**描繪比較與A375及初級人類T細胞之結合的滴定。

【0081】 **圖7A-7C**描繪cx3243與B7H3目標細胞或T細胞之結合的存在或不存在。**圖7A**描繪與B7H3陽性細胞A375細胞株之結合的存在或不存在。**圖7B**描繪與初級人類T細胞之結合的存在或不存在。**圖7C**描繪比較與A375及初級人類T細胞之結合的滴定。

【0082】 **圖8A-8C**描繪cx4736與B7H3目標細胞或T細胞之結合的存在或不存在。**圖8A**描繪與B7H3陽性細胞A375細胞株之結合的存在或不存在。**圖8B**描繪與初級人類T細胞之結合的存在或不存在。**圖8C**描繪比較與A375及初級人類T細胞之結合的滴定。

【0083】 **圖9A-9C**描繪cx4136與B7H3目標細胞或T細胞之結合的存在或不存在。**圖9A**描繪與B7H3陽性細胞A375細胞株之結合的存在或不存在。**圖9B**描繪與初級人類T細胞之結合的存在或不存在。**圖9C**描繪比較與A375及初級人類T細胞之結合的滴定。

【0084】 **圖10A-10C**描繪cx3072與B7H3目標細胞或T細胞之結合的

存在或不存在。**圖10A**描繪與B7H3陽性細胞A375細胞株之結合的存在或不存在。**圖10B**描繪與初級人類T細胞之結合的存在或不存在。**圖10C**描繪比較與A375及初級人類T細胞之結合的滴定。

【0085】 **圖11A-11C**描繪cx4641與B7H3目標細胞或T細胞之結合的存在或不存在。**圖11A**描繪與B7H3陽性細胞A375細胞株之結合的存在或不存在。**圖11B**描繪與初級人類T細胞之結合的存在或不存在。**圖11C**描繪比較與A375及初級人類T細胞之結合的滴定。

【0086】 **圖12A-12C**描繪cx4645與B7H3目標細胞或T細胞之結合的存在或不存在。**圖12A**描繪與B7H3陽性細胞A375細胞株之結合的存在或不存在。**圖12B**描繪與初級人類T細胞之結合的存在或不存在。**圖12C**描繪比較與A375及初級人類T細胞之結合的滴定。

【0087】 **圖13A-13C**描繪cx4736 (50 nM)與B7H3目標細胞或T細胞之結合的存在或不存在。**圖13A**描繪與B7H3陽性細胞A375細胞株之結合的存在或不存在。**圖13B**描繪與初級人類T細胞之結合的存在或不存在。**圖13C**描繪比較與A375及初級人類T細胞之結合的滴定。

【0088】 **圖14A-14C**描繪cx4736 (12.5 nM)與B7H3目標細胞或T細胞之結合的存在或不存在。**圖14A**描繪與B7H3陽性細胞A375細胞株之結合的存在或不存在。**圖14B**描繪與初級人類T細胞之結合的存在或不存在。**圖14C**描繪比較與A375及初級人類T細胞之結合的滴定。

【0089】 **圖15A-15C**描繪cx2846與B7H3目標細胞或T細胞之結合的存在或不存在。**圖15A**描繪與B7H3陽性細胞A375細胞株之結合的存在或不存在。**圖15B**描繪與初級人類T細胞之結合的存在或不存在。**圖15C**描繪比較與A375及初級人類T細胞之結合的滴定。

【0090】 **圖16A-16C**描繪cx3834與B7H3目標細胞或T細胞之結合的存在或不存在。**圖16A**描繪與B7H3陽性細胞A375細胞株之結合的存在或不存在。**圖16B**描繪與初級人類T細胞之結合的存在或不存在。**圖16C**描繪比較與A375及初級人類T細胞之結合的滴定。

【0091】 **圖17A-17C**描繪cx3960與B7H3目標細胞或T細胞之結合的存在或不存在。**圖17A**描繪與B7H3陽性細胞A375細胞株之結合的存在或不存在。**圖17B**描繪與初級人類T細胞之結合的存在或不存在。**圖17C**描繪比較與A375及初級人類T細胞之結合的滴定。

【0092】 **圖18A-18C**描繪cx4904與B7H3目標細胞或T細胞之結合的存在或不存在。**圖18A**描繪與B7H3陽性細胞A375細胞株之結合的存在或不存在。**圖18B**描繪與初級人類T細胞之結合的存在或不存在。**圖18C**描繪比較與A375及初級人類T細胞之結合的滴定。

【0093】 **圖19A-19C**描繪cx4908與B7H3目標細胞或T細胞之結合的存在或不存在。**圖19A**描繪與B7H3陽性細胞A375細胞株之結合的存在或不存在。**圖19B**描繪與初級人類T細胞之結合的存在或不存在。**圖19C**描繪比較與A375及初級人類T細胞之結合的滴定。

【0094】 **圖20A-20B**描繪證明靶向B7H3之限制性CD3接合構築體引發B7H3依賴性T細胞活化之能力的圖。Jurkat CD3 NFAT-GFP報導體細胞株用於監測T細胞活化。A375細胞(**圖20A**)及B7H3基因經CRISPR破壞之A375細胞(A375 B7H3-/-，**圖20B**)分別用作陽性及陰性細胞株。DART-Fc格式中雙特異性之B7H3xCD3用作比較。

【0095】 **圖21A-21B**描繪證明靶向B7H3之限制性CD3接合構築體介導抗原特異性T細胞細胞毒性針對B7H3陽性細胞株A375 (**圖21A**)或B7H3

基因經CRISPR破壞之A375細胞株(A375 B7H3-/-，**圖21B**)之能力的圖，該等細胞分別用作抗原陽性及陰性細胞株。DART-Fc格式中雙特異性之B7H3xCD3用作比較。

【0096】 **圖22A-22B**描繪在T細胞與B7H3陽性細胞(A375；**圖22A**)或B7H3陰性細胞(A375 B7H3-/-；**圖22B**)之共培養物中在靶向B7H3之限制性CD3接合構築體存在下CD4+ T細胞中的CD25表現。

【0097】 **圖23A-23B**描繪在T細胞與B7H3陽性細胞(A375；**圖23A**)或B7H3陰性細胞(A375 B7H3-/-；**圖23B**)之共培養物中在靶向B7H3之限制性CD3接合構築體存在下CD4+ T細胞中的CD69表現。

【0098】 **圖24A-24B**描繪在T細胞與B7H3陽性細胞(A375；**圖24A**)或B7H3陰性細胞(A375 B7H3-/-；**圖24B**)之共培養物中在靶向B7H3之限制性CD3接合構築體存在下CD4+ T細胞中的CD71表現。

【0099】 **圖25A-25B**描繪在T細胞與B7H3陽性細胞(A375；**圖25A**)或B7H3陰性細胞(A375 B7H3-/-；**圖25B**)之共培養物中在靶向B7H3之限制性CD3接合構築體存在下CD8+ T細胞中的CD25表現。

【0100】 **圖26A-26B**描繪在T細胞與B7H3陽性細胞(A375；**圖26A**)或B7H3陰性細胞(A375 B7H3-/-；**圖26B**)之共培養物中在靶向B7H3之限制性CD3接合構築體存在下CD8+ T細胞中的CD69表現。

【0101】 **圖27A-27B**描繪在T細胞與B7H3陽性細胞(A375；**圖27A**)或B7H3陰性細胞(A375 B7H3-/-；**圖27B**)之共培養物中在靶向B7H3之限制性CD3接合構築體存在下CD8+ T細胞中的CD71表現。

【0102】 **圖28A-28D**描繪一系列證明靶向B7H3之限制性CD3接合構築體以抗原依賴性方式引發IFNγ (**圖28A-28C**)或TNFα (**圖28D**)自T細

胞或PBMC產生之能力的圖。使用FluoroSpot分析，監測在B7H3陽性細胞株A375存在或不存在下的細胞介素產生。

【0103】 **圖29A**描繪如使用經NFAT驅動之螢光素酶報導基因工程改造以穩定表現CD16a之Jurkat報導體所評估，58E05-Fc誘導A375目標細胞之ADCC的能力。**圖29B**描繪如使用經NFAT驅動之螢光素酶報導基因工程改造以穩定表現CD16a之Jurkat報導體所評估，58E05-Fc及1A5-Fc之人類化變異體誘導SHP-77目標細胞之ADCC的能力。習知抗B7H3 IgG1抗體用作比較且在SHP-77 (表現低至中間水準之B7H3之細胞株)存在下未展示介導CD16a表現之能力。

【0104】 **圖30A**為由兩個多肽(鏈1及鏈2)構成之多種靶向B7H3之限制性CD3構築體的示意圖。鏈1含有雜二聚體Fc「臼」，經由不可裂解連接子連接至在G100C經修飾之抗CD3 VL域(頂部)；靶向B7H3之sdAb，連接至雜二聚體Fc「臼」，該雜二聚體Fc「臼」經由不可裂解連接子連接至抗CD3 VL域(中間)；或靶向B7H3之sdAb，連接至雜二聚體Fc「臼」，該雜二聚體Fc「臼」經由不可裂解連接子連接至在G100C經修飾之抗CD3 VL域(底部)。鏈2含有靶向B7H3之sdAb，連接至互補雜二聚體Fc「杵」，該雜二聚體Fc「杵」經由如上所述之連接子連接至在G44C經修飾之抗CD3 VH域，該VH域連接至第二個靶向B7H3之sdAb (頂部)；靶向B7H3之sdAb，連接至互補雜二聚體Fc「杵」，該雜二聚體Fc「杵」經由如上所述之連接子連接至抗CD3 VH域(中間)；或靶向B7H3之sdAb，連接至互補雜二聚體Fc「杵」，該雜二聚體Fc「杵」經由如上所述之連接子連接至經G44C修飾之抗CD3 VH域(底部)。共表現時，CD3結合域分別經由臼及杵上之VL:VH締合而正確地組裝。在表示之情況下，VH:VL相互作用藉

由VH域中之經修飾之殘基G44C與VL域中之G100C之間的經工程改造之二硫鍵穩定化。

【0105】 **圖30B**為由兩個多肽(鏈1及鏈2)構成之多種靶向B7H3之限制性CD3構築體的示意圖。鏈1含有雜二聚體Fc「臼」，經由不可裂解連接子連接至在G100C經修飾之抗CD3 VL域，該VL域連接至靶向共刺激受體之sdAb。鏈2含有靶向B7H3之sdAb，連接至互補雜二聚體Fc「杵」，該雜二聚體Fc「杵」經由如上所述之連接子連接至在G44C經修飾之抗CD3 VH域，該VH域連接至第二個靶向B7H3之sdAb (頂部)；雜二聚體Fc「杵」，經由如上所述之連接子連接至在G44C經修飾之抗CD3 VH域，該VH域連接至靶向B7H3之sdAb (中間)；或靶向B7H3之sdAb，連接至互補雜二聚體Fc「杵」，該雜二聚體Fc「杵」經由如上所述之連接子連接至經G44C修飾之抗CD3 VH域(底部)。共表現時，CD3結合域分別經由臼及杵上之VL:VH締合而正確地組裝。VH:VL相互作用藉由VH域中之經修飾之殘基G44C與VL域中之G100C之間的經工程改造之二硫鍵穩定化。所得構築體係以二價(頂部)或單價(中間及底部)方式與B7H3接合。本文中之所有構築體均含有靶向共刺激受體之sdAb。

【0106】 **圖30C**為由三個多肽(鏈1、鏈2及鏈3)構成之多種靶向B7H3之限制性CD3構築體的示意圖，其中B7H3靶向域為FAB。鏈1含有靶向BH73之VH、IgG重鏈恆定區1 (CH1)，該CH1經由鉸鏈連接至雜二聚體Fc之第一成員(Fc-Het-1)，該Fc-Het-1經由如上所述之連接子連接至缺乏(頂部)或含有G100C之修飾(中間)的抗CD3 VL域。鏈2含有靶向BH73之VH、IgG重鏈恆定區1 (CH1)，該CH1經由鉸鏈連接至雜二聚體Fc之第二成員(Fc-Het-2)，該Fc-Het-2經由如上所述之連接子連接至缺乏

(頂部)或含有G44C之修飾(中間)的抗CD3 VH域。鏈3含有連接至人類Ig輕鏈恆定(CL)區之靶向B7H3之互補VL域。共表現時，CD3結合域經由互補雜二聚體Fc區上之VL:VH締合而正確地組裝。在表示之情況下，VH:VL相互作用藉由VH域中之經修飾之殘基G44C與VL域中之G100C之間的經工程改造之二硫鍵穩定化。

【0107】 **圖31A-31F**描繪代表性靶向B7H3之限制性CD3接合構築體的細胞結合。**圖31A**、**31C**及**31E**展示與A375細胞(B7H3陽性人類黑色素瘤細胞株)之結合。**圖31B**、**31D**及**31F**展示缺乏與分離T細胞之結合。

【0108】 **圖32A-32D**描繪代表性靶向B7H3之限制性CD3接合構築體以目標依賴性方式對CD3產生促效作用之能力。**圖32A**及**圖32C**描繪在B7H3陽性A375細胞存在下能夠介導CD3信號傳導，而**圖32B**及**圖32D**展示在B7H3陰性CCRF-CEM細胞存在下不能介導CD3信號傳導。Jurkat CD3 NFAT-GFP報導體細胞株用於評估CD3促效作用。

【0109】 **圖33A**描繪代表性靶向B7H3之限制性CD3接合構築體(cx3072)以目標依賴性方式誘導T細胞介導之細胞毒性的能力。目標細胞用cytoID紅色標記進行標記且藉由添加凋亡蛋白酶3/7綠色試劑目測死亡細胞。藉由確定紅色目標細胞與綠色死亡細胞之重疊面積來評估細胞毒性。由CRISPR技術產生之B7H3陰性A375細胞株用於測試抗原特異性T細胞介導之細胞毒性。cx3072無法引發此等缺乏B7H3之A375細胞的T細胞介導之細胞毒性。**圖33B**展示在B7H3陽性A375細胞存在下cx5952能夠誘導T細胞介導之細胞毒性，但在B7H3陰性CCRF-CEM細胞存在下不能。

【0110】 **圖34A**及**34B**描繪代表性靶向B7H3之限制性CD3接合構築體以目標依賴性方式誘導T細胞介導之細胞毒性的能力。**圖34A**描繪在

B7H3陽性A375細胞存在下此等構築體能夠誘導T細胞介導之細胞毒性，而**圖34B**描繪在B7H3陰性CCRF-CEM細胞存在下此等構築體能夠誘導T細胞介導之細胞毒性。藉由確定紅色目標細胞與綠色死亡細胞之重疊面積來評估細胞毒性。

【0111】 **圖34C**及**34D**描繪代表性靶向B7H3之限制性CD3接合構築體以目標依賴性方式誘導T細胞介導之細胞毒性的能力。**圖34C**描繪在B7H3陽性A375細胞存在下此等構築體能夠誘導T細胞介導之細胞毒性，而**圖34C**描繪在B7H3陰性CCRF-CEM細胞存在下此等構築體能夠誘導T細胞介導之細胞毒性。藉由確定紅色目標細胞與綠色死亡細胞之重疊面積來評估細胞毒性。

【0112】 **圖35A-35C**描繪代表性靶向B7H3之限制性CD3接合構築體(cx5952)以目標依賴性方式誘導T細胞介導之細胞毒性及T細胞活化的能力。藉由確定紅色目標細胞與綠色死亡細胞之重疊面積來評估細胞毒性。**圖35A-35C**展示cx5952以目標依賴性方式活化CD4+及CD8+ T細胞之能力。藉由T細胞活化標記物CD25 (**圖35A**)、CD69 (**圖35B**)及CD71 (**圖35C**)評估T細胞活化。

【0113】 **圖35D-35K**描繪代表性靶向B7H3之限制性CD3接合構築體以目標依賴性方式誘導T細胞活化的能力。B7H3目標依賴性CD4+ T細胞活化顯示在T細胞活化標記物CD25 (**圖35D**)及CD71 (**圖35F**)之表現。B7H3目標依賴性CD8+ T細胞活化顯示在T細胞活化標記物CD25 (**圖35H**)及CD71 (**圖35J**)之表現。基於如CD4+ T細胞(**圖35E**)或CD8+ T細胞(**圖35I**)中所示之T細胞活化標記物CD25，或基於如CD4+ T細胞(**圖35G**)或CD8+ T細胞(**圖35K**)中所示之T細胞活化標記物CD71，未觀測到非目標

CD8+ T細胞活化。

【0114】 **圖36A**描繪代表性靶向B7H3之限制性CD3接合構築體以目標依賴性方式誘導IFNγ產生的能力。**圖36A**展示在靶向B7H3之CD3接合構築體存在下IFNγ自與B7H3陽性A375細胞或B7H3陰性CCRF-CEM細胞培養的T細胞之產生。

【0115】 **圖36B**描繪代表性靶向B7H3之限制性CD3接合構築體以目標依賴性方式誘導IFNγ產生的能力。**圖36B**展示在靶向B7H3之CD3接合構築體存在下IFNγ自與B7H3陽性A375細胞或B7H3陰性CCRF-CEM細胞培養的T細胞之產生。

【0116】 **圖37A**及**37B**描繪代表性靶向B7H3之限制性CD3接合構築體的細胞結合。cx5187及cx5823各含有兩個B7H3結合域，而構築體cx5873及cx5965各含有一個B7H3結合域。**圖37A**展示與B7H3陽性A375細胞之結合。**圖37B**展示缺乏與B7H3陰性CCRF-CEM細胞及分離T細胞之結合。

【0117】 **圖37C**及**圖37D**描繪代表性靶向B7H3之限制性CD3接合構築體以目標依賴性方式對CD3產生促效作用之能力。**圖37C**展示B7H3陽性A375細胞與對B7H3為二價及雙抗原決定基之分子(cx5187)接合比對B7H3為單價之構築體(cx5873及cx5965)誘導更有效的CD3信號傳導。**圖37D**展示在B7H3陰性CCRF-CEM細胞存在下缺乏T細胞活化。Jurkat CD3 NFAT-GFP報導體細胞株用於評估CD3促效作用。

【0118】 **圖38A**及**圖38B**描繪代表性靶向B7H3之限制性CD3接合構築體以目標依賴性方式誘導T細胞介導之細胞毒性的能力。**圖38A**展示用對B7H3為二價及雙抗原決定基之構築體(cx5187)靶向B7H3陽性A375細

胞比對B7H3為單價之構築體(cx5873及cx5965)誘導更有效的T細胞介導之細胞毒性。**圖38B**描繪缺乏針對B7H3陰性CCRF-CEM細胞的T細胞介導之細胞毒性。

【0119】 **圖39A-39D**描繪在B7H3陽性A375細胞存在下代表性靶向B7H3之限制性CD3接合構築體能夠活化T細胞，但在B7H3陰性CCRF-CEM細胞存在下不能。**圖39A**及**39B**分別展示用對B7H3為二價及雙抗原決定基之構築體(cx5187)靶向B7H3陽性A375細胞比對B7H3為單價之構築體(cx5873及cx5965)誘導CD4+及CD8+T細胞上更有效的CD25表現。**圖39C**及**39D**分別展示在B7H3陰性CCRF-CEM細胞存在下CD4+及CD8+T細胞上缺乏CD25表現。

【0120】 **圖40A及40B**顯示在B7H3陽性A375細胞存在下代表性靶向B7H3之限制性CD3接合構築體能夠引發T細胞介導之細胞毒性(**圖40A**)，但在CCRF-CEM B7H3陰性細胞存在下不能(**圖40B**)。

【0121】 **圖40C-40J**顯示如藉由以下所評估，在B7H3陽性A375細胞存在下代表性靶向B7H3之限制性CD3接合構築體能夠引發T細胞活化，但在CCRF-CEM B7H3陰性細胞存在下不能：CD4+ T細胞上CD25之表現(分別**圖40C及40D**)、CD8+ T細胞上之CD25表現(分別**圖40E及40F**)、CD4+ T細胞上之CD71表現(分別**圖40G及40H**)、CD8+ T細胞上之CD71表現(分別**圖40I及40J**)。

【0122】 **圖40K及40L**顯示在B7H3陽性A375細胞存在下代表性靶向B7H3之限制性CD3接合構築體能夠引發T細胞細胞介素產生(**圖40K**)，但在CCRF-CEM B7H3陰性細胞存在下不能(**圖40L**)。

【0123】 **圖41A-41B**描繪以4-1BB結合域為CRBR的多種代表性靶

向B7H3之限制性CD3接合分子。cx5841及cx5187具有定位於雜二聚體之一條鏈之N端及C端的靶向B7H3之sdAb、Fc杵，且具有定位於雜二聚體之相對鏈之C端的靶向41BB之sdAb、Fc臼，而且具有結合CD3之Fv的VH及VL，該VH及VL相對於彼此定位於相對側。

【0124】 **圖42A-42D**描繪**圖41A-41B**中所述之示例性構築體之T細胞報導體分析的結果。**圖42A**及**42B**描繪當B7H3陽性細胞株A375或B7H3陰性細胞株CCRF-CEM分別與Jurkat CD3 NFAT-GFP報導體細胞共培養時GFP報導體之平均螢光強度(MFI)。**圖42C**及**42D**描繪當B7H3陽性細胞株A375或B7H3陰性細胞株CCRF-CEM分別與Jurkat CD3 NFAT-螢光素酶報導體細胞共培養時螢光素酶報導體之相對發光單位(RLU)。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0125】 本申請案主張以下美國臨時申請案之優先權：2018年10月11日申請的題為「B7H3單域抗體及其治療性組合物」之62/744,640；2019年4月10日申請的題為「B7H3單域抗體及其治療性組合物」之62/832,274；及2019年7月23日申請的題為「B7H3單域抗體及其治療性組合物」之62/877,812，該等臨時申請案之內容以全文引用之方式併入以用於所有目的。

序列表以引用之方式併入

【0126】 本申請案與電子格式之序列表一起申請。該序列表以2019年10月8日創建的題為744952000441SeqList.TXT之文檔提供，其大小為471千位元組。電子格式之序列表中之資訊以全文引用之方式併入。

【0127】 本文提供特異性結合至B7H3之多肽，下文中亦稱為B7H3

結合多肽。在一些實施例中，所提供之結合多肽包含至少一個結合B7H3之VHH域。在一些實施例中，本文提供之B7H3結合多肽包含一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個或八個各自個別地結合B7H3之VHH域。在一些實施例中，本文提供之B7H3結合多肽包含一個、兩個、三個或四個結合B7H3之VHH域。在一些實施例中，B7H3結合多肽為單特異性的。在一些實施例中，B7H3結合多肽為多特異性的。舉例而言，所提供之B7H3結合多肽包括可包含至少一個結合B7H3之VHH域及結合一或多種除B7H3外之目標蛋白之一或多個額外結合域、諸如一或多個額外VHH域的多肽。

【0128】 在一些實施例中，B7H3結合多肽包含至少一個結合B7H3之VHH域及Fc域。在一些實施例中，本文提供之B7H3結合多肽包含一個、兩個、三個或四個結合B7H3之VHH域及Fc域。在一些實施例中，Fc域介導B7H3結合多肽在生理條件下之二聚以便形成使B7H3結合位點之數量加倍之二聚體。舉例而言，包含三個結合B7H3之VHH域及Fc區之B7H3結合多肽係三價之單體形式，但在生理條件下，Fc區可介導二聚，使得B7H3結合多肽在該等條件下以六價二聚體形式存在。

【0129】 B7H3 (亦稱為CD276)為免疫細胞調節分子之B7家族之成員。其在各種腫瘤細胞及腫瘤血管之表面上表現，包括(但不限於)神經母細胞瘤、黑色素瘤、腎細胞癌、前列腺癌、結腸直腸癌、胰臟癌、胃癌、乳癌、卵巢癌及小細胞肺癌。在人類中，B7H3蛋白質以兩種形式2Ig及4Ig表現。類似於其他B7家族成員，2Ig形式具有僅僅含有一個V樣及一個C樣Ig域之胞外區(Chapoval等人, 2001, Nat. Immunol. 2:269-274)。4Ig形式含有串聯之V樣及C樣Ig域之重複(Steinberger等人, 2004, J.

Immunol. 172:2352-2359；Sun等人，2002, J. Immunol. 168:6294-6297)，且已顯示為在人類中之免疫細胞及腫瘤細胞上誘發的顯性同功異型物(Zhou等人(2007) Tissue Antigens, 70:96-104)。在一些情況下，已顯示腫瘤組織上之B7H3表現量與腫瘤轉移之程度、增加之臨床癌症復發之風險及癌症特異性死亡強烈相關(Roth等人，2007, Cancer Res. 67:7893-7900；Zang等人，2007, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 104: 19458-19463)。類似地，腫瘤組織上高B7H3表現量與透明細胞腎細胞癌、尿道上皮細胞癌(Crispen等人，2008, Clin. Cancer Res. 14:5150-5157；Boorjian等人，2008, Clin. Cancer Res. 14:4800-4808)、卵巢癌(Zang等人，2010, Mod. Pathol. 23: 1 104-1 112)、神經膠母細胞瘤(Lemke等人，2012, Clin. Cancer Res. 18: 105-117)、骨肉瘤(Wang等人，2013, PLoS One 8:e70689)、胰臟癌(Yamato等人，2009, Br. J. Cancer 101：1709-1716)及神經母細胞瘤(Gregorio等人，2008, Histopathology 53:73-80)中較差患者存活率相關。

【0130】 人類B7H3 (4ig)之一示例性序列如下闡述：

MLRRRGSPGMGVHVGAALGALWFCLTGALEVQVPEDPVVALV

GTDATLCCSFSPEPGFSL

AQLNLIWQLTDTKQLVHSFAEGQDQGSAYANRTALFPDLLAQG

NASLRLQRVRVADEGSF

TCFVSIRDFGSAAVSLQVAAPYSKPSMTLEPNKDLRPGDTVTITC

SSYQGYPEAEVFWQD

GQGVPLTGNVTTSQMANEQGLFDVHSILRVVLGANGTYSCLVR

NPVLQQDAHSSVTITPQ

RSPTGAVEVQVPEDPVVALVGTDATLRCSFSPEPGFSLAQLNLIW

QLTDTKQLVHSFTEG

RDQGSAYANRTALFPDLLAQGNASLRLQRVRVADEGSFTCFVSI

RDFGSAAVSLQVAAPY

SKPSMTLEPNKDLRPGDTVTITCSSYRGYPEAEVFWQDGQGVPL

TGNVTTSQMANEQGLF

DVHSVLRVVLGANGTYSCLVRNPVLQQDAHGSVTITGQPMTFP

PEALWVTVGLSVCLIAL

LVALAFVCWRKIKQSCEEENAGAEDQDGEGEGSKTALQPLKHS

DSKEDDGQEIA (SEQ ID NO:190，信號序列加下劃線)

【0131】在一些情況下，所提供之B7H3結合多肽直接阻斷或抑制B7H3之活性，在一些態樣中，其可用作治療劑以抑制或減少腫瘤細胞生長或存活。

【0132】提供多種B7H3多肽結合形式。在一些實例中，B7H3結合多肽包括B7H3 VHH-Fc多肽。在一些實施例中，Fc為展現免疫效應活性之Fc，該免疫效應活性諸如一或多種效應功能，諸如抗體依賴性細胞毒性(ADCC)、抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)。

【0133】在一些實施例中，所提供之B7H3結合多肽可用於刺激個體之免疫反應，在一些態樣中，其治療個體之疾病或病症，諸如癌症。在一些態樣中，本文提供之B7H3結合多肽，諸如B7H3-Fc，可結合至表現B7H3之腫瘤細胞且誘發針對表現B7H3之腫瘤細胞之主動免疫反應。在一些情況下，主動免疫反應可引起癌細胞死亡(例如抗體結合至癌細胞誘發

細胞凋亡式細胞死亡)，或抑制癌細胞之生長(例如阻斷細胞週期進展)。在其他情況下，本文提供之B7H3結合多肽，諸如B7H3 VHH-Fc，可結合至癌細胞且抗體依賴性細胞毒性(ADCC)可消除該B7H3結合多肽所結合之癌細胞。在一些情況下，所提供之B7H3 VHH結合多肽亦可活化細胞與體液免疫反應，且募集更多自然殺手細胞或增加進一步活化個體免疫系統以破壞癌細胞之細胞介素(例如IL-2、IFN-γ、IL-12、TNF-α、TNF-β等)的產生。在另一實施例中，B7H3結合多肽，諸如B7H3 VHH-Fc，可結合至癌細胞，且巨噬細胞或其他吞噬細胞可諸如經由CDC或ADCP過程調理癌細胞。

【0134】 在其他態樣中，本文亦提供展現多特異性結合之VHH結合多肽。在一些情況下，結合多肽包括對B7H3及諸如CD3之T細胞抗原展現雙重親和力之多肽。在一些態樣中，此類雙重親和力分子能夠在結合腫瘤表現之B7H3時接合或活化腫瘤部位處之T細胞。詳言之，本文提供之此類分子尤其為展現限制性CD3結合之分子。本文亦提供表現含有B7H3結合多肽之嵌合抗原受體的經工程改造之細胞，諸如經工程改造之T細胞。

【0135】 本申請案中所提及之所有公開案，包括專利文件、科學論文及資料庫，出於所有目的均以全文引用之方式併入本文中，其引用之程度如同各個別公開案以引用之方式個別地併入一般。若本文所闡述之定義與以引用方式併入本文中之專利、申請案、公開申請案及其他公開案中所闡述之定義相反或在其他方面不一致，則以本文所闡述之定義為準，而非以以引用方式併入本文中之定義為準。

【0136】 本文所述或所提及之技術及程序通常很好理解且普遍使用習知方法由熟習此項技術者採用，諸如以下文獻中所述之廣泛利用之方

法：Sambrook等人, Molecular Cloning: A Laboratory Manual第3版 (2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY (F. M. Ausubel等人編輯, (2003))；系列METHODS IN ENZYMOLOGY (Academic Press, Inc.): PCR 2: A PRACTICAL APPROACH (M. J. MacPherson, B. D. Hames 及 G. R. Taylor 編輯 (1995))；Harlow 及 Lane 編輯 (1988) ANTIBODIES, A LABORATORY MANUAL, and ANIMAL CELL CULTURE (R. I. Freshney編輯(1987))；Oligonucleotide Synthesis (M. J. Gait編輯, 1984)；Methods in Molecular Biology, Humana Press；Cell Biology: A Laboratory Notebook (J. E. Cellis 編輯, 1998) Academic Press；Animal Cell Culture (R. I. Freshney)編輯, 1987)；Introduction to Cell and Tissue Culture (J. P. Mather及P. E. Roberts, 1998) Plenum Press；Cell and Tissue Culture Laboratory Procedures (A. Doyle, J. B. Griffiths及D. G. Newell編輯, 1993-8) J. Wiley and Sons；Handbook of Experimental Immunology (D. M. Weir及C. C. Blackwell編輯)；Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J. M. Miller及M. P. Calos編輯, 1987)；PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis等人編輯, 1994)；Current Protocols in Immunology (J. E. Coligan等人編輯, 1991)；Short Protocols in Molecular Biology (Wiley and Sons, 1999)；Immunobiology (C. A. Janeway 及 P. Travers, 1997)；Antibodies (P. Finch, 1997)；Antibodies: A Practical Approach (D. Catty.編輯, IRL Press, 1988-1989)；Monoclonal Antibodies: A Practical Approach (P. Shepherd 及 C. Dean 編輯, Oxford University Press, 2000)；Using

Antibodies: A Laboratory Manual (E. Harlow及D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999)；The Antibodies (M. Zanetti及J. D. Capra編輯，Harwood Academic Publishers, 1995)；以及Cancer: Principles and Practice of Oncology (V. T. DeVita等人編輯，J.B. Lippincott Company, 1993)；及其最新型式。

【0137】本文所使用之章節標題僅出於組織之目的且不應理解為限制所描述之主題。

I. 定義

【0138】除非另外定義，否則結合本發明使用之科學與技術術語將具有一般技術者通常理解之含義。此外，除非上下文另有需要或另外明確地指出，否則單數術語應包括複數且複數術語應包括單數。對於各種來源或參考文獻之間有關定義之任何矛盾，以本文所提供之定義為準。

【0139】應瞭解，本文所述之本發明實施例包括「由」實施例「組成」及/或「基本上由」實施例「組成」。除非另外指出，否則如本文所用，單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個指示物。術語「或」在本文中之使用不意圖暗示替代方案係互相排斥的。

【0140】在本申請案中，除非明確地敍述或熟習此項技術者所瞭解，否則「或」之使用意謂「及/或」。在多重附屬項之情況下，「或」之使用重新提及超過一個前述獨立項或附屬項。

【0141】如本文所用，術語「約」係指熟習此項技術者易於知曉之各別值的常見誤差範圍。本文中提及「約」某一值或參數包括(且描述)針對該值或參數本身之實施例。舉例而言，涉及「約X」之描述包括「X」之描述。

【0142】 術語「核酸分子」、「核酸」及「聚核苷酸」可互換使用，且係指核苷酸聚合物。此類核苷酸聚合物可含有天然及/或非天然核苷酸且包括(但不限於) DNA、RNA及PNA。「核酸序列」係指包含於核酸分子或聚核苷酸中之核苷酸線性序列。

【0143】 如本文所用之術語「經分離之聚核苷酸」應意謂基因組、cDNA或合成來源或其某一組合之聚核苷酸，藉助於其來源，該分離之聚核苷酸(1)不與自然界中發現之聚核苷酸之全部或一部分相關聯，(2)可操作地連接於在自然界中其未連接之聚核苷酸，或(3)在自然界中不作為較大序列之部分存在。

【0144】 術語「多肽」及「蛋白質」可互換使用且係指胺基酸殘基之聚合物，且不限於最小長度。胺基酸殘基之此類聚合物可含有天然或非天然胺基酸殘基且包括但不限於胺基酸殘基之肽、寡肽、二聚體、三聚體及多聚體。全長蛋白與其片段皆涵蓋於該定義中。該術語亦包括多肽之表現後修飾，例如糖基化、唾液酸化、乙醯化、磷酸化及類似修飾。此外，出於本發明之目的，「多肽」係指一種蛋白質，其包括對天然序列之修飾，諸如缺失、添加及取代(實際上通常係保守的)，只要該蛋白質保持所需活性即可。此等修飾可為有意的，如經由定點突變誘發；或可為偶然的，諸如經由產生蛋白質之宿主的突變或因PCR擴增所致的誤差。

【0145】 本文所提及之術語「經分離之蛋白質」意謂如下目標蛋白質，其(1)不含至少一些通常在自然界中發現與其在一起之其他蛋白質，(2)基本上不含來自相同來源，例如來自相同物種之其他蛋白質，(3)由來自不同物種之細胞表現，(4)已與在自然界中其相關聯之至少約50%聚核苷酸、脂質、碳水化合物或其他材料分離，(5)不與在自然界中「分離之

蛋白質」相關聯之蛋白質部分相關聯(藉由共價或非共價相互作用)，(6)可操作地與在自然界中其不相關聯之多肽相關聯(藉由共價或非共價相互作用)，或(7)在自然界中不存在。此類經分離之蛋白質可由基因組DNA、cDNA、mRNA或其他RNA編碼，可為合成來源，或其任何組合。在某些實施例中，經分離之蛋白質實質上為純的或實質上不含在其天然環境中發現之將干擾其使用(治療、診斷、預防、研究或其他)的蛋白質或多肽或其他污染物。

【0146】 如本文所用，「實質上純」意謂對象物種為存在之主要物種(亦即以莫耳計，其比組合物中之任何其他個別物種更豐富)，且實質上純化之部分為其中對象物種佔存在之所有大分子物種之至少約50%(以莫耳計)的組合物。一般而言，實質上純組合物將包含超過組合物中存在之所有大分子物種之約80%，例如在一些實施例中，超過約85%、90%、95%及99%。在一些實施例中，對象物種純化至基本均質性(無法藉由習知偵測方法在組合物中偵測到污染物種)，其中組合物基本上由單一大分子物種組成。

【0147】 如本文所用之術語「可操作地連接」係指進行如此描述之組分之位置處於准許其以其預期方式起作用的關係中。「可操作地連接」至編碼序列之控制序列係以使編碼序列之表現在與控制序列相容之條件下達成的方式接合。

【0148】 術語「特異性結合」於抗原或抗原決定基為此項技術中充分瞭解之術語，且用於測定該特異性結合之方法亦為此項技術中熟知。若分子與特定細胞或物質之反應或締合比其與替代性細胞或物質更頻繁、更快速，持續時間更長及/或親和力更大，則稱其呈現「特異性結合」或

「較佳結合」。若單域抗體(sdAb)或含VHH多肽與目標之結合比其與其他物質之結合親和力、親合力更大、更容易及/或持續時間更長，則其「特異性結合」或「優先結合」於目標。舉例而言，特異性或優先結合至B7H3抗原決定基之sdAb或含VHH多肽為與此抗原決定基之結合比其與其他B7H3抗原決定基或除B7H3外之抗原決定基之結合親和力、親合力更大、更容易及/或持續時間更長的sdAb或含VHH多肽。藉由閱讀此定義，亦應理解；例如特異性或優先結合至第一目標之sdAb或含VHH多肽可能或可能不特異性或優先結合至第二目標。由此，「特異性結合」或「優先結合」未必需要(儘管其可包括)獨佔式結合。一般而言，但不一定，提及結合意謂優先結合。「特異性」係指結合蛋白選擇性地結合抗原之能力。

【0149】 如本文所用之術語「抗原決定基」係指抗原結合分子(例如sdAb或含VHH多肽)在目標分子(例如抗原，諸如蛋白質、核酸、碳水化合物或脂質)上結合之位點。抗原決定基常常包括一組表面具有化學活性之分子，諸如胺基酸、多肽或糖側鏈，且具有特定三維結構特徵以及荷質比特徵。抗原決定基可由目標分子之相鄰及/或並接非相鄰殘基(例如胺基酸、核苷酸、糖、脂質部分)形成。由相鄰殘基(例如胺基酸、核苷酸、糖、脂質部分)形成之抗原決定基通常在暴露於變性溶劑時得以保留，而藉由三級摺疊形成之抗原決定基通常在用變性溶劑處理時丟失。抗原決定基可包括(但不限於)至少3個、至少5個或8-10個殘基(例如胺基酸或核苷酸)。在一些實施例中，抗原決定基之長度小於20個殘基(例如胺基酸或核苷酸)、小於15個殘基或小於12個殘基。若兩個抗體對某個抗原展現競爭性結合，則其可能結合該抗原內之同一個抗原決定基。在一些實施例中，可藉由距抗原結合分子上之CDR殘基之某一最小距離鑑別抗原決定基。在

一些實施例中，抗原決定基可藉由以上距離來鑑別，且進一步侷限於與抗原結合分子之殘基與抗原殘基之間的鍵(例如氫鍵)相關的彼等殘基。抗原決定基亦可藉由各種掃描來鑑別，例如丙胺酸或精胺酸掃描可指示出抗原結合分子可進行相互作用之一或多個殘基。除非明確表示，否則作為抗原決定基之一組殘基不排除其他殘基作為特定抗原結合分子之抗原決定基的一部分。實際上，該組之存在表示最小的一系列抗原決定基(或一組物種)。因此，在一些實施例中，鑑別為抗原決定基之一組殘基表示該抗原之最小相關抗原決定基，而非抗原上之抗原決定基的排他性殘基清單。

【0150】「非線性抗原決定基」或「構形抗原決定基」包含在對抗原決定基具有特異性之抗原結合分子所結合之抗原蛋白質內的非相鄰多肽、胺基酸及/或糖。在一些實施例中，至少一個殘基將與抗原決定基之其他所指出之殘基不相鄰；然而，一或多個殘基亦可與其他殘基相鄰。

【0151】「線性抗原決定基」包含在對抗原決定基具有特異性之抗原結合分子所結合之抗原蛋白質內的相鄰多肽、胺基酸及/或糖。應注意，在一些實施例中，並非線性抗原決定基內之每一個殘基均需要與抗原結合分子直接結合(或與鍵相關)。在一些實施例中，線性抗原決定基可來自用實際上由線性抗原決定基序列組成之肽進行免疫接種，或來自與蛋白質之剩餘部分相對分離之蛋白質結構部分(以使得抗原結合分子可至少主要地，僅與該序列部分相互作用)。

【0152】術語「抗體」及「抗原結合分子」就最廣義而言可互換使用，且涵蓋包含抗體樣抗原結合域之各種多肽，包括(但不限於)習知抗體(通常包含至少一個重鏈及至少一個輕鏈)、單域抗體(sdAb，其僅包含一個通常類似於重鏈之鏈)、含VHH多肽(包含至少一個重鏈、僅包含抗體可

變域或VHH之多肽)及前述任一者之片段，只要其展現所需抗原結合活性即可。在一些實施例中，抗體包含二聚結構域。此等二聚結構域包括(但不限於)重鏈恆定域(包含CH1、鉸鏈、CH2及CH3，其中CH1通常與輕鏈恆定域CL配對，而鉸鏈調節二聚作用)及Fc域(包含鉸鏈、CH2及CH3，其中鉸鏈調節二聚作用)。

【0153】 術語抗體亦包括(但不限於)嵌合抗體、人類化抗體及各種物種之抗體，諸如駱駝(包括駱馬)、鯊魚、小鼠、人類、食蟹獼猴等。

【0154】 術語「可變區」或「可變域」係指抗體重鏈或輕鏈中參與抗體與抗原之結合的結構域。原生抗體之重鏈及輕鏈(分別為V_H及V_L)的可變域通常具有類似結構，其中各結構域包含四個保守性構架區(FR)及三個CDR。(參見例如Kindt等人 Kuby Immunology, 第6版, W.H. Freeman and Co., 第91頁(2007)。單一V_H或V_L域可足夠賦予抗原結合特異性，例如單域抗體，諸如VHH。此外，可使用來自結合抗原之抗體的V_H或V_L域分離結合特定抗原之抗體以分別篩選互補V_L或V_H域之庫。參見例如Portolano等人, J. Immunol. 150:880-887 (1993)；Clarkson等人, Nature 352:624-628 (1991)。

【0155】 「抗體片段」或「抗原結合片段」係指除習知或完整抗體外包含習知或完整抗體之至少含有結合抗原之可變區的部分的分子。抗體片段之實例包括(但不限於)Fv、單鏈Fv (sdFv)、Fab、Fab'、Fab'-SH、$F(ab')_2$；雙功能抗體；線性抗體；僅僅包含V_H區(VHH)之單域抗體。

【0156】 如本文所用，提及結合分子時「單價」係指結合分子具有單個對目標抗原具有特異性之抗原識別位點。單價結合分子之實例包括例如單價抗體片段、具有抗體樣結合特性之蛋白質結合分子或MHC分子。

單價抗體片段之實例包括(但不限於)Fab片段、Fv片段及單鏈Fv片段(scFv)。

【0157】術語「單域抗體」、「sdAb」、「VHH」在本文中可互換地使用以指具有單個單體結構域抗原結合/識別結構域之抗體。此類抗體包括駱駝抗體或鯊魚抗體。在一些實施例中，VHH包含三個CDR及四個構架區，稱為FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及FR4。在一些實施例中，VHH可在N端或C端截短，以使得其僅僅包含部分FR1及/或FR4，或缺乏彼等構架區中之一或兩者，只要VHH實質上維持抗原結合及特異性即可。

【0158】術語「含VHH多肽」係指包含至少一個VHH結構域之多肽。在一些實施例中，VHH多肽包含兩個、三個或四個或更多個VHH域，其中各VHH域可相同或不同。在一些實施例中，含VHH多肽包含Fc域。在一些此類實施例中，VHH多肽可形成二聚體。含VHH多肽之非限制性結構包括VHH_1-Fc、VHH_1-VHH_2-Fc及VHH_1-VHH_2-VHH_3-Fc，其中VHH_1、VHH_2及VHH_3可相同或不同。在此等結構之一些實施例中，一個VHH可經連接子連接至另一VHH，或一個VHH可經連接子連接至Fc。在一些此類實施例中，連接子包含1-20個胺基酸，較佳為1-20個主要包含甘胺酸且視情況包含絲胺酸之胺基酸。在一些實施例中，當含VHH多肽包含Fc時，其形成二聚體。因此，若結構VHH_1-VHH_2-Fc形成二聚體，則認為其為四價的(亦即，二聚體具有四個VHH域)。類似地，若結構VHH_1-VHH_2-VHH_3-Fc形成二聚體，則認為其係六價的(亦即，二聚體具有六個VHH域)。

【0159】如本文所用，B7H3結合多肽為特異性結合B7H3之多肽或

蛋白質。通常，本文中B7H3結合多肽為含有至少一個結合B7H3之VHH域的含VHH多肽。B7H3結合多肽包括結合物，包括融合蛋白。B7H3結合多肽包括融合蛋白，包括含有Fc域之融合蛋白。在一些實施例中，B7H3結合多肽含有兩個、三個或四個或更多個各特異性結合至B7H3之VHH域，其中各VHH域可相同或不同。在一些實施例中，B7H3結合多肽為多價的。在一些實施例中，B7H3結合多肽為多特異性的。在一些情況下，B7H3結合多肽可含有一或多個結合至除B7H3外之一或多種其他或額外抗原的額外結構域。

【0160】 術語「單株抗體」係指實質上均質之抗體群體之抗體(包括sdAb或含VHH多肽)，亦即，構成此群體之個別抗體除可能少量存在之可能天然存在之突變以外均相同。單株抗體針對單一抗原位點具有高度特異性。另外，與通常包括針對不同決定子(抗原決定基)之不同抗體的多株抗體製劑形成對比，各單株抗體係針對抗原上之單一決定子。因此，單株抗體之樣品可結合至抗原上之同一抗原決定基。修飾語「單株」指示抗體之特徵為自實質上均質之抗體群體獲得，且不應理解為需要藉由任何特定方法來產生該抗體。舉例而言，單株抗體可藉由Kohler及Milstein, 1975, Nature 256:495首次描述之融合瘤方法製造，或可藉由諸如美國專利第4,816,567號中所述之重組DNA方法製造。舉例而言，單株抗體亦可自使用McCafferty等人, 1990, Nature 348:552-554中所描述之技術生成的噬菌體文庫中分離。

【0161】 術語「CDR」表示互補決定區，如由熟習此項技術者用至少一種鑑別方式所定義。所給定CDR或FR之確切胺基酸序列邊界可容易使用多種熟知方案中之任一者確定，包括以下文獻中所述之方案：Kabat

等人(1991),「Sequences of Proteins of Immunological Interest」,第5版 Public Health Service」, National Institutes of Health, Bethesda, MD (「Kabat」編號方案);Al-Lazikani等人,(1997) JMB 273,927-948 (「Chothia」編號方案);MacCallum等人, J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996),「Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography」, J. Mol. Biol. 262, 732-745.」(「接觸」編號方案);Lefranc MP等人,「IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains」, Dev Comp Immunol, 2003年1月;27(1):55-77(「IMGT」編號方案);Honegger A及Plückthun A,「Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool」, J Mol Biol, 2001年6月8日;309(3):657-70,(「Aho」編號方案);以及Martin等人,「Modeling antibody hypervariable loops: a combined algorithm」, PNAS, 1989, 86(23):9268-9272,(「AbM」編號方案)。

【0162】所給定CDR或FR之邊界可根據鑑別所用之方案而變化。舉例而言,Kabat方案係基於結構比對,而Chothia方案係基於結構資訊。Kabat與Chothia兩種方案之編號均基於最常用抗體區域序列長度,其中在一些抗體中出現由插入字母(例如「30a」)表示之插入以及缺失。兩種方案使得某些插入及缺失(「插入缺失」)位於不同位置,產生不同編號。接觸方案係基於對複雜晶體結構之分析,且在多個方面與Chothia編號方案類似。AbM方案為介於Kabat與Chothia定義之間的折衷,其基於由Oxford Molecular之AbM抗體模型化軟體使用之方案。

【0163】在一些實施例中,CDR可根據Chothia編號方案、Kabat編

號方案、Kabat與Chothia之組合、AbM定義及/或接觸定義中之任一者來定義。VHH包含三個CDR，稱為CDR1、CDR2及CDR3。下表1列出分別如藉由Kabat、Chothia、AbM及接觸方案所鑑別的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3之例示性位置邊界。對於CDR-H1，殘基編號使用Kabat及Chothia兩種編號方案來列出。FR位於CDR之間，例如FR-H1位於CDR-H1之前，FR-H2位於CDR-H1與CDR-H2之間，FR-H3位於CDR-H2與CDR-H3之間等等。應注意，因為所示Kabat編號方案使得插入位於H35A及H35B處，所以視環長度而定，Chothia CDR-H1環之末端在使用所示Kabat編號規約進行編號時在H32與H34之間變化。

表1. 根據各種編號方案得到之CDR邊界

CDR	**Kabat**	**Chothia**	**AbM**	**接觸**
CDR-H1 (Kabat編號[1])	H31--H35B	H26--H32..34	H26--H35B	H30--H35B
CDR-H1 (Chothia編號[2])	H31--H35	H26--H32	H26--H35	H30--H35
CDR-H2	H50--H65	H52--H56	H50--H58	H47--H58
CDR-H3	H95--H102	H95--H102	H95--H102	H93--H101

1 - Kabat等人(1991), 「Sequences of Proteins of Immunological Interest」, 第5版Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD
2 - Al-Lazikani等人, (1997) JMB 273,927-948

【0164】因此，除非另外說明，否則既定抗體或其區域(諸如其可變區)的「CDR」或「互補決定區」或個別指定之CDR (例如CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3)應理解為涵蓋如藉由任一前述方案所定義之互補決定區(或具體互補決定區)。舉例而言，在陳述特定CDR (例如CDR-H3)含有既定VHH胺基酸序列中相應CDR之胺基酸序列的情況下，應瞭解此類CDR具有VHH內如藉由任一前述方案所定義的相應CDR (例如CDR-H3)之序列。在一些實施例中，指定具體CDR序列。使用多種編號方案來描述所提供之抗體之示例性CDR序列(參見例如表1)，但應瞭解，所提供之抗

體可包括如根據其他上述編號方案中之任一者或熟練技術人員已知之其他編號方案描述的CDR。

【0165】 如本文所用，「結合物」、「結合」或其語法變化形式係指兩種或更多種化合物藉由此項技術中已知之任何接合或連接方法接合或連接在一起，導致形成另一化合物。其亦可指藉由將兩種或更多種化合物接合或連接在一起所產生之化合物。舉例而言，直接或間接地連接至一或多種化學部分或多肽之VHH域為例示性結合物。此類結合物包括融合蛋白，藉由化學結合物產生之結合物及藉由任何其他方法產生之結合物。

【0166】 免疫球蛋白Fc融合物(「Fc-融合物」)，諸如VHH-Fc，為包含一或多個VHH域可操作地連接於免疫球蛋白之Fc區的分子免疫球蛋白Fc區可間接或直接連接至一或多個VHH域。各種連接子為此項技術中已知的且可視情況用於連接Fc與融合搭配物以產生Fc-融合物。在一些此類實施例中，連接子包含1-20個胺基酸，較佳為1-20個主要包含甘胺酸且視情況包含絲胺酸之胺基酸。相同物種之Fc-融合物可二聚形成Fc-融合均二聚體，或使用不相同物種以形成Fc-融合雜二聚體。在一些實施例中，Fc為哺乳動物Fc，諸如人類Fc。

【0167】 如本文所用，術語「重鏈恆定區」係指包含至少三個重鏈恆定域C_H1、鉸鏈、C_H2及C_H3的區域。當然，除非另外指出，否則該等結構域內不改變功能之缺失及變化涵蓋在術語「重鏈恆定區」之範圍內。非限制性示例性重鏈恆定區包括γ、δ及α。非限制性示例性重鏈恆定區亦包括ε及μ。各重鏈恆定區對應於抗體同型。舉例而言，包含γ恆定區之抗體係IgG抗體，包含δ恆定區之抗體係IgD抗體且包含α恆定區之抗體係IgA抗體。另外，包含μ恆定區之抗體係IgM抗體，且包含ε恆定區之抗體係

IgE抗體。某些同型可進一步細分為子類。舉例而言，IgG抗體包括(但不限於) IgG1 (包含γ_1恆定區)、IgG2 (包含γ_2恆定區)、IgG3 (包含γ_3恆定區)及IgG4 (包含γ_4恆定區)抗體；IgA抗體包括(但不限於) IgA1 (包含α_1恆定區)及IgA2 (包含α_2恆定區)抗體；且IgM抗體包括(但不限於) IgM1及IgM2。

【0168】如本文所用，「Fc區」係指包含CH2及CH3之重鏈恆定區之部分。在一些實施例中，Fc區包含鉸鏈、CH2及CH3。在各種實施例中，當Fc區包含鉸鏈時鉸鏈介導兩個含Fc之多肽之間的二聚。Fc區可為本文所論述之任何抗體重鏈恆定區同型。在一些實施例中，Fc區為IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。

【0169】「功能Fc片段」具有原生序列Fc區之「效應功能」。示例性「效應功能」包括Fc受體結合；Clq結合及補體依賴性細胞毒性(CDC)；Fc受體結合；抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；吞噬作用；細胞表面受體(例如B細胞受體)之下調；以及B細胞活化等。該等效應功能一般需要Fc區與結合域(例如抗體可變域)組合且可使用各種分析評估。

【0170】「原生序列Fc區」包含與在自然界中發現之Fc區之胺基酸序列相同的胺基酸序列。原生序列人類Fc區包括原生序列人類IgG1 Fc區(非A及A異型)；原生序列人類IgG2 Fc區；原生序列人類IgG3 Fc區；及原生序列人類IgG4 Fc區以及其天然存在之變異體。

【0171】「變異Fc區」包含與原生序列Fc區之胺基酸序列相差至少一個胺基酸修飾的胺基酸序列。在一些實施例中，「變異Fc區」包含與原生序列Fc區之胺基酸序列相差至少一個胺基酸修飾，但保留原生序列Fc

區之至少一種效應功能的胺基酸序列。在一些實施例中，變異Fc區相比於原生序列Fc區或相比於親本多肽之Fc區具有至少一個胺基酸取代，例如在原生序列Fc區中或在親本多肽之Fc區中約一個至約十個胺基酸取代，且較佳約一個至約五個胺基酸取代。在一些實施例中，本文中之變異Fc區與原生序列Fc區及/或與親本多肽之Fc區具有至少約80%序列一致性、至少約90%序列一致性、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性。

【0172】 一般而言，免疫球蛋白重鏈或其部分，諸如Fc區中殘基之編號為Kabat等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)中EU索引之編號。「如Kabat中之EU索引」係指人類IgG1 EU抗體之殘基編號。

【0173】 「Fc受體」或「FcR」描述與抗體之Fc區結合之受體。在一些實施例中，FcγR係原生人類FcR。在一些實施例中，FcR係結合IgG抗體之FcR (γ受體)且包括FcγRI、FcγRII及FcγRIII子類之受體，包括彼等受體之對偶基因變異體及交替剪接形式。FcγRII受體包括FcγRIIA(「活化受體」)及FcγRIIB (「抑制受體」)，兩者具有相似的胺基酸序列，不同之處主要在於其細胞質域。活化受體FcγRIIA在其細胞質域中含有基於免疫受體酪胺酸之活化模體(ITAM)。抑制受體FcγRIIB在其細胞質域中含有基於免疫受體酪胺酸之抑制模體(ITIM)。(參見例如Daeron, Annu. Rev. Immunol. 15:203-234 (1997))。FcR評述於例如Ravetch及Kinet, *Annu. Rev. Immunol* 9:457-92 (1991)；Capel等人, *Immunomethods* 4:25-34 (1994)；及de Haas等人, *J. Lab. Clin. Med.*

126:330-41 (1995)。其他FcR，包括將來鑑別之FcR，涵蓋於本文術語「FcR」中。舉例而言，術語「Fc受體」或「FcR」亦包括新生兒受體FcRn，其負責將母體IgG轉移至胎兒(Guyer等人, *J. Immunol.* 117:587 (1976)及Kim等人, *J. Immunol.* 24:249 (1994))且調節免疫球蛋白之穩態。與FcRn之結合的量測方法係已知的(參見例如Ghetie及Ward, *Immunol. Today* 18(12):592-598 (1997)；Ghetie等人, *Nature Biotechnology*, 15(7):637-640 (1997)；Hinton等人, *J. Biol. Chem.* 279(8):6213-6216 (2004)；WO 2004/92219 (Hinton等人)。

【0174】如本文所論述，如本文所用之「接受體人類構架」係包含源自人類免疫球蛋白構架或人類共同構架之重鏈可變域(V_H)構架之胺基酸序列的構架。源自人類免疫球蛋白構架或人類共同構架之接受體人類構架可包含與其相同之胺基酸序列，或其可含有胺基酸序列改變。在一些實施例中，在諸如VHH之單一抗原結合域中之所有人類構架中，胺基酸改變之數量少於10、或少於9、或少於8、或少於7、或少於6、或少於5、或少於4、或少於3。

【0175】如本文所用，「嵌合抗原受體」或「CAR」係指一種經工程改造之受體，其經由抗原結合域將抗原特異性引入至其進行工程改造之細胞(例如T細胞，諸如原始T細胞、中樞記憶T細胞、效應記憶T細胞或其組合)，因此將抗原結合域之抗原結合特性與T細胞之T細胞活性(例如溶解能力及自我更新)組合。CAR通常包括細胞外抗原結合域(胞外域)、跨膜域及胞內信號傳導域。胞內信號傳導域一般含有至少一個例如源自CD3ζ之ITAM信號傳導域及視情況選用之至少一個例如源自CD28或4-1BB之共刺激信號傳導域。在本文提供之CAR中，VHH域形成抗原結合域且當在

細胞中表現時位於細胞外側。

【0176】「親和力」係指分子(例如抗體或含VHH多肽)之單一結合位點與其結合搭配物(例如抗原)之間的非共價相互作用之總和的強度。分子X對其搭配物Y之親和力或表觀親和力一般可分別由解離常數(K_D)或$K_{D-表觀}$來表示。親和力可藉由此項技術中已知之常用方法(諸如ELISA K_D、KinExA、流動式細胞量測術及/或表面電漿子共振裝置)，包括本文所述之彼等方法來量測。此等方法包括(但不限於)涉及BIAcore®、Octet®或流動式細胞量測術之方法。

【0177】如本文所用之術語「K_D」係指抗原結合分子/抗原相互作用之平衡解離常數。當本文中使用術語「K_D」時，其包括K_D及$K_{D-表觀}$。

【0178】在一些實施例中，藉由流動式細胞量測術，使用表現抗原之細胞株且將在每種抗體濃度下量測之平均螢光擬合至非線性單位點等式(Prism Software graphpad)中來量測抗原結合分子之K_D。在一些此類實施例中，K_D為$K_{D-表觀}$。

【0179】術語「生物活性」係指分子之任一種或多種生物特性(無論是在活體內發現為天然存在的抑或藉由重組手段提供或實現的)。生物特性包括(但不限於)結合配位體、誘發或增加細胞增殖(諸如T細胞增殖)及誘發或增加細胞介素之表現。

【0180】「親和力成熟」含VHH多肽係指相較於不具有在一或多個CDR中之一或多個改變之親本含VHH多肽，具有此類改變之含VHH多肽，此類改變改良含VHH多肽對抗原之親和力。

【0181】如本文所用之「人類化VHH」係指其中一或多個構架區已實質上經人類構架區置換之VHH。在一些情況下，人類免疫球蛋白之某

些構架區(FR)殘基經對應非人類殘基置換。此外，人類化VHH可包含在原始VHH或人類構架序列中均未發現，但包括在內以進一步改進及優化VHH或含VHH多肽之效能的殘基。在一些實施例中，人類化之含VHH多肽包含人類Fc區。應瞭解，人類化序列可藉由其一級序列鑑別且未必表示該抗體產生之過程。

【0182】 如本文所用之術語「實質上相似」或「實質上相同」表示兩個或更多個數值之間的相似度足夠高，使得在藉由該值量度之生物特徵的背景下，熟習此項技術者將認為該兩個或更多個值之間的差異具有極小或無生物及/或統計顯著性。在一些實施例中，兩個或更多個實質上相似值相差不超過約以下任一個：5%、10%、15%、20%、25%或50%。

【0183】 多肽「變異體」意謂在比對序列且必要時引入間隙以達到最大序列一致性百分比之後，且不考慮任何保守取代為序列一致性之一部分，與原生序列多肽具有至少約80%胺基酸序列一致性的生物活性多肽。該等變異體包括例如在多肽之N端或C端添加或缺失一或多個胺基酸殘基的多肽。在一些實施例中，變異體將具有至少約80%胺基酸序列一致性。在一些實施例中，變異體將具有至少約90%胺基酸序列一致性。在一些實施例中，變異體與原生序列多肽將具有至少約95%胺基酸序列一致性。

【0184】 如本文所用之關於肽、多肽或抗體序列之「胺基酸序列一致性百分比(%)」及「同源性」定義為在比對序列且必要時引入間隙以達到最大序列一致性百分比之後，且不考慮任何保守取代為序列一致性之一部分，候選序列中與特定肽或多肽序列中之胺基酸殘基一致的胺基酸殘基之百分比。出於確定胺基酸序列一致性百分比之目的之比對可以此項技術內之各種方式實現，例如使用公開可獲得之電腦軟體，諸如BLAST、

BLAST-2、ALIGN或MEGALIGNTM (DNASTAR)軟體。熟習此項技術者可測定用於量測比對之適當參數，包括用於達成所比較序列之全長內之最大比對所需的任何演算法。

【0185】 胺基酸取代可包括(但不限於)將多肽中之一個胺基酸替換為另一個胺基酸。示例性取代展示於表2中。胺基酸取代可引入所關注抗體及針對所需活性篩選出之產物中，該活性例如抗原結合之保留/改良、免疫原性降低、或ADCC或CDC之改善。

表2

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

【0186】 胺基酸可根據共有側鏈特性進行分組：

(1)疏水性：正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；

(2)中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；

(3)酸性：Asp、Glu；

(4)鹼性：His、Lys、Arg；

(5)影響鏈取向之殘基：Gly、Pro；

(6)芳族：Trp、Tyr、Phe。

【0187】非保守取代將需要此等類別中之一者之成員換成另一個類別。

【0188】術語「載體」用於描述可經工程改造以含有可在宿主細胞中繁殖之經選殖聚核苷酸的聚核苷酸。載體可包括以下元件中之一或多個：複製起點、一或多個調控所關注多肽之表現的調控序列(諸如啟動子及/或強化子)及/或一或多個可選擇標記物基因(諸如抗生素抗性基因及可用於比色分析中之基因，例如β-半乳糖)。術語「表現載體」係指用於在宿主細胞中表現所關注多肽之載體。

【0189】「宿主細胞」係指可為或已為載體或經分離聚核苷酸之接受體的細胞。宿主細胞可為原核細胞或真核細胞。示例性真核細胞包括哺乳動物細胞，諸如靈長類動物或非靈長類動物細胞；真菌細胞，諸如酵母；植物細胞；以及昆蟲細胞。非限制性示例性哺乳動物細胞包括(但不限於) NSO細胞、PER.C6®細胞(Crucell)以及293及CHO細胞，以及其衍生物，諸如293-6E、CHO-DG44、CHO-K1、CHO-S及CHO-DS細胞。宿主細胞包括單個宿主細胞之後代，且後代可能由於自然、偶然或故意突變而不一定與原始母細胞完全一致(在形態或基因組DNA互補方面)。宿主細胞包括在活體內經本文提供之聚核苷酸轉染之細胞。

【0190】如本文所用，術語「經分離」係指分子已與自然界中通常發現與其一起或產生的至少一些組分分離。舉例而言，當多肽與產生多肽之細胞的至少一些組分分離時，該多肽稱為「經分離」。在多肽在表現後

由細胞分泌的情況下，使含有該多肽之清液層與產生其之細胞在實體上分離視為「分離」多肽。類似地，當聚核苷酸不為在自然界中其中通常發現該聚核苷酸的較大聚核苷酸(諸如在DNA聚核苷酸之情況下基因組DNA或粒線體DNA)之一部分或與產生該聚核苷酸之細胞的至少一些組分分離(例如在RNA聚核苷酸之情況下)時，聚核苷酸稱為「經分離」。因此，宿主細胞內部之載體中所含的DNA聚核苷酸可稱為「經分離」。

【0191】 術語「個體(individual)」與「個體(subject)」在本文中可互換使用，係指動物；例如哺乳動物。術語患者包括人類及獸醫學個體。在一些實施例中，提供治療哺乳動物之方法，該等哺乳動物包括(但不限於)人類、嚙齒動物、猿猴、貓科動物、犬科動物、馬科動物、牛科動物、豬科動物、綿羊、山羊、哺乳類實驗動物、哺乳類農畜、哺乳類運動動物及哺乳類寵物。個體可為雄性或雌性且可為任何適齡個體，包括嬰兒、幼年、青年、成年及老年個體。在一些實例中，「個體(individual或subject)」係指需要治療疾病或病症之個體。在一些實施例中，接受治療之個體可為患者，指出以下事實：該個體已鑑別為患有與該治療有關聯之病症，或有極大的風險患上該病症。在特定實施例中，個體為人類，諸如人類患者。

【0192】 如本文所用，「疾病」或「病症」係指需要及/或期望治療之病狀。

【0193】 除非另外指出，否則術語「腫瘤細胞」、「癌細胞」、「癌症」、「腫瘤」及/或「贅瘤」在本文中可互換使用，且係指展現不可控之生長及/或細胞存活異常增加及/或抑制細胞凋亡，干擾身體器官及系統之正常功能的細胞。此定義中包括良性及惡性癌症、息肉、增生以及潛伏性

腫瘤或微小轉移灶。

【0194】 術語「癌症」及「腫瘤」涵蓋實體癌症及血液/淋巴癌，且亦涵蓋惡性、潛在惡性及良性生長，諸如異常增生。此定義中亦包括具有免疫系統無法阻止(例如免疫逃避及免疫逃脫機制)之異常增殖的細胞(例如病毒感染細胞)。示例性癌症包括(但不限於)：基底細胞癌、膽道癌；膀胱癌；骨癌；大腦及中樞神經系統癌症；乳癌；腹膜癌；子宮頸癌；絨毛膜癌；結腸及直腸癌；結締組織癌；消化系統癌症；子宮內膜癌；食道癌；眼癌；頭頸癌；胃癌(包括胃腸癌)；神經膠母細胞瘤；肝癌；肝瘤；上皮細胞內贅瘤；腎臟癌或腎癌；喉癌；白血病；肝癌；肺癌(例如小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌及肺鱗狀細胞癌)；黑色素瘤；骨髓瘤；神經母細胞瘤；口腔癌(唇癌、舌癌、口癌及咽癌)；卵巢癌；胰臟癌；前列腺癌；視網膜母細胞瘤；橫紋肌肉瘤；直腸癌；呼吸系統癌症；唾液腺癌；肉瘤；皮膚癌；鱗狀細胞癌；胃癌；睾丸癌；甲狀腺癌；子宮或子宮內膜癌；泌尿系統癌症；外陰癌；淋巴瘤，包括霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)及非霍奇金氏淋巴瘤，以及B細胞淋巴瘤(包括低級/濾泡性非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)；小淋巴球性(SL) NHL；中級/濾泡性NHL；中級彌漫性NHL；高級免疫母細胞NHL；高級淋巴母細胞NHL；高級小無核裂細胞NHL；腫塊性病變NHL；套細胞淋巴瘤；AIDS相關淋巴瘤；以及瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia)；慢性淋巴球性白血病(CLL)；急性淋巴母細胞白血病(ALL)；毛細胞白血病；慢性骨髓母細胞白血病；以及其他癌瘤及肉瘤；及移植後淋巴增生性病症(PTLD)，以及與母斑病、水腫(諸如與腦瘤相關)及梅格斯氏症狀(Meigs' syndrome)相關之異常血管增生。

【0195】 如本文所用之術語「非腫瘤細胞」係指正常細胞或組織。示例性非腫瘤細胞包括(但不限於)：T細胞、B細胞、自然殺手(NK)細胞、自然殺手T (NKT)細胞、樹突狀細胞、單核球、巨噬細胞、上皮細胞、纖維母細胞、肝細胞、間質性腎細胞、纖維母細胞樣滑膜細胞、骨母細胞以及位於乳房、骨骼肌、胰臟、胃、卵巢、小腸、胎盤、子宮、睪丸、腎臟、肺、心臟、大腦、肝、前列腺、結腸、淋巴器官、骨及骨來源間葉幹細胞中之細胞。如本文所用之術語「位於周邊之細胞或組織」係指並非位於腫瘤細胞附近及/或腫瘤微環境內部之非腫瘤細胞。

【0196】 如本文所用之術語「腫瘤微環境內之細胞或組織」係指圍繞及/或餵飼腫瘤細胞之細胞、分子、細胞外基質及/或血管。腫瘤微環境內之示例性細胞或組織包括(但不限於)：腫瘤血管結構；浸潤腫瘤之淋巴球；纖維母細胞網狀細胞；內皮祖細胞(EPC)；癌症相關纖維母細胞；外被細胞；其他基質細胞；細胞外基質之組分(ECM)；樹突狀細胞；抗原呈遞細胞；T細胞；調節性T細胞(Treg細胞)；巨噬細胞；嗜中性白血球；骨髓衍生之抑制細胞(MDSC)及位於腫瘤附近之其他免疫細胞。如下文中所述，此項技術中熟知用於鑑別腫瘤細胞及/或位於腫瘤微環境內之細胞/組織的方法。

【0197】 在一些實施例中，「增加」或「減少」分別係指統計學上顯著之增加或減少。如熟習此項技術者將顯而易見，「調節」亦可包括與相同條件但不存在測試劑之情形相比，實現目標或抗原對其配位體、結合搭配物、用於締合成均多聚體或雜多聚體形式之搭配物或受質的親和力、親合力、特異性及/或選擇性的變化(可為增加或減少)；實現目標或抗原對存在該目標或抗原之介質或周圍環境中之一或多種條件(諸如pH、離子強

度、輔因子之存在等)的敏感性的變化(可為增加或減少)；及/或細胞增殖或細胞介素產生。視所涉及之目標而定，此可藉由任何合適方式及/或使用本身已知或本文所述之任何合適分析來確定。

【0198】 如本文所用，「免疫反應」意謂涵蓋足以抑制或阻止疾病發作或緩解疾病症狀(例如癌症或癌轉移)之細胞及/或體液免疫反應。「免疫反應」可包含先天性及適應性免疫系統兩者之態樣。

【0199】 如本文所用，術語疾病、病症或病狀之「治療(treating)」、「治療(treatment)」或「療法(therapy)」係一種獲得有益或所期望之臨床結果的方法。如本文所用之「治療」涵蓋針對包括人類之哺乳動物之疾病的治療劑之任何投與或施用。出於本發明之目的，有益或所期望之臨床結果包括但不限於以下之任一種或多種：減輕一或多種症狀、減弱疾病程度、預防或延遲疾病擴散(例如轉移，例如轉移至肺或淋巴結)、預防或延遲疾病復發、延遲或減緩疾病進展、改善疾病病況、抑制疾病或疾病進展、抑制或減緩疾病或其進展、阻滯其發展及緩解(無論部分抑或完全)。「治療」亦涵蓋減輕增生性疾病之病理後果。本文所提供之方法涵蓋此等治療態樣中之任一種或多種。按照以上內容，術語治療不需要百分之一百移除病症之所有態樣。

【0200】 如在癌症情況下，在本文所用之術語癌症之「治療」或「抑制(inhibit)」、「抑制(inhibiting)」或「抑制(inhibition)」係指以下中之至少一者：腫瘤生長速率之統計顯著降低；腫瘤生長中止；或如藉由諸如(但不限於)實體腫瘤反應評估標準(RECIST)的指標所量測，腫瘤之尺寸、質量、代謝活性或體積減小；或無進展存活期(PFS)或總存活期(OS)之統計顯著增加。

【0201】「改善」意謂與未投與治療劑相比，一或多種症狀得以減輕或好轉。「改善」亦包括症狀之持續時間縮短或減少。

【0202】疾病或病症之「預防(Preventing)」、「預防(prophylaxis)」或「預防(prevention)」係指單獨或與另一化合物組合投與醫藥組合物，以預防疾病或病症或者疾病或病症之一些或全部症狀的出現或發作，或降低疾病或病症發作之可能性。

【0203】術語「抑制(inhibition)」或「抑制(inhibit)」係指任何表型特徵之減少或停止，或該特徵之發生率、程度或可能性降低或停止。「降低」或「抑制」係使活性、功能及/或量相較於參考物減少、降低或停滯。在一些實施例中，「降低」或「抑制」意謂能夠引起總體減少10%或更大。在一些實施例中，「降低」或「抑制」意謂能夠引起總體減小50%或更大。在一些實施例中，「降低」或「抑制」意謂能夠引起總體減少75%、85%、90%、95%或更大。在一些實施例中，一段時間內上文所述量相對於同一段時間內之對照而言受到抑制或減少。

【0204】如本文所用，「延遲疾病發展」意謂延緩、阻礙、減緩、阻滯、穩定、遏制及/或延遲疾病(諸如癌症)之發展。此延遲可具有不同時間長度，視所治療之疾病及/或個體的病史而定。如熟習此項技術者顯而易見，充分或顯著延遲可實際上涵蓋預防，因為該個體不發展該疾病。舉例而言，可延遲晚期癌症，諸如癌轉移發展。

【0205】如本文所用，「預防」包括在某一疾病在可能易患該疾病但尚未診斷患有該疾病之個體中的出現或復發方面提供預防作用。除非另外規定，否則術語「降低」、「抑制」或「預防」不表示或不需要一直完全預防，而僅在所量測之時間段內。

【0206】術語「抗癌劑」在本文中以最廣含義使用，係指用於治療一或多種癌症之藥劑。示例類別之此等藥劑包括(但不限於)化學治療劑、抗癌生物製劑(諸如細胞介素、受體細胞外域-Fc融合物及抗體)、放射線療法、CAR-T療法、治療性寡核苷酸(諸如反義寡核苷酸及siRNA)及溶瘤病毒。

【0207】術語「生物樣品」意謂一定量之來自活物或先前活物的物質。該等物質包括(但不限於)血液(例如全血)、血漿、血清、尿液、羊水、滑液、內皮細胞、白血球、單核球、其他細胞、器官、組織、骨髓、淋巴結及脾臟。

【0208】術語「對照」或「參考」係指已知不含分析物之組合物(「陰性對照」)或已知含有分析物之組合物(「陽性對照」)。陽性對照可包含已知濃度之分析物。

【0209】術語「有效量」或「治療有效量」係指如例如藉由改善或消除症狀及/或疾病病因，含有活性成分(例如sdAb或含VHH多肽)之組合物在單獨(亦即，呈單一療法形式)或與其他治療劑組合投與患者時使疾病進展在統計學上顯著減少的量及/或濃度。有效量可為減輕、減少或緩解至少一種與疾病或病症相關之症狀或生物反應或效應、預防疾病或病症進展或改善患者之生理功能的量。含有活性劑之組合物的治療有效量可根據諸如疾病病況、個體之年齡、性別及體重及活性劑在個體中引發所需反應之能力而變化。治療有效量亦為治療有益作用超過活性劑之任何毒性或有害作用的量。治療有效量可以一或多次投藥遞送。治療有效量係指可有效在所必需之劑量及時間下達成所要治療及/或預防結果之量。

【0210】如本文所用，組合物係指兩種或更多種產物、物質或化合

物(包括細胞)之任何混合物。其可為溶液、懸浮液、液體、粉末、膏劑、水溶液、非水溶液或其任何組合。

【0211】 術語「醫藥調配物」及「醫藥組合物」係指所呈形式允許活性成分之生物活性有效，且不含對調配物將投與之個體具有不可接受毒性之其他組分的製劑。因此，其為適合於醫藥學上用於哺乳動物個體，常常人類之組合物。醫藥組合物通常包含有效量之活性劑(例如sdAb或含VHH多肽)及載劑、賦形劑或稀釋劑。載劑、賦形劑或稀釋劑通常分別為醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。此類調配物可為無菌的。

【0212】 「醫藥學上可接受之載劑」係指此項技術中習知之無毒固體、半固體或液體填充劑、稀釋劑、囊封材料、調配助劑或載劑，其與治療劑一起使用，一起構成向個體投與之「醫藥組合物」。醫藥學上可接受之載劑在所用劑量及濃度下對接受者無毒且與調配物之其他成分相容。醫藥學上可接受之載劑適於所用之調配物。

【0213】 與一或多種其他治療劑「組合」投與包括同時(並行)投藥及按任何次序依次投藥。

【0214】 術語「並行」在本文中用以指投與兩種或更多種治療劑，其中至少部分一投與在時間上重疊，或其中一種治療劑之投與落在相對於投與另一種治療劑之相對短之時間段內，或其中兩種藥劑之治療作用重疊至少一段時間。

【0215】 術語「依次」在本文中用以指時間上不重疊地投與兩種或更多種治療劑，或其中該等藥劑之治療作用不重疊。

【0216】 如本文所用，「結合」係指除一種治療模式以外，亦投與另一種治療模式。因此，「結合」係指在向個體投與一種治療模式之前、

期間或之後投與另一種治療模式。

【0217】 術語「藥品說明書」用以指通常包括於治療性產品之商業包裝中的說明，其含有關於與使用此類治療性產品有關之適應症、用法、劑量、投與、組合療法、禁忌及/或警告的資訊。

【0218】 「製品」為包含至少一種試劑的任何製造品(例如包裝或容器)或套組，該至少一種試劑例如為用於治療疾病或病症(例如癌症)之藥物，或用於特異性偵測本文所述之生物標記物的探針。在一些實施例中，製造品或套組係以單元形式推銷、分銷或出售以用於執行本文所述方法。

【0219】 術語「標記」及「可偵測標記」意謂例如附著至抗體或抗原以使得特異性結合對之成員之間的反應(例如，結合)可偵測之部分。特異性結合對之標記成員稱為「可偵測地標記」。因此，術語「經標記之結合蛋白」係指併入有標記以便鑑別結合蛋白之蛋白質。在一些實施例中，標記係可產生可藉由目視或儀器手段偵測之信號的可偵測標記物，例如併入經放射性標記之胺基酸或附接至具有可藉由標記抗生物素蛋白(例如含有可藉由光學或比色方法偵測之螢光標記物或酶活性的抗生蛋白鏈菌素)偵測之生物素基部分的多肽。用於多肽之標記的實例包括(但不限於)以下各者：放射性同位素或放射性核素(例如^{3}H、^{14}C、^{35}S、^{90}Y、^{99}Tc、^{111}In、^{125}I、^{131}I、^{177}Lu、^{166}Ho或^{153}Sm)；色素原、螢光標記(例如FITC、若丹明(rhodamine)、鑭系磷光體(lanthanide phosphor))、酶標記(例如辣根過氧化酶、螢光素酶、鹼性磷酸酶)；化學發光標記物；生物素基；由二級報導體識別之預定多肽抗原決定基(例如白胺酸拉鏈對序列、二級抗體之結合位點、金屬結合域、抗原決定基標籤)；及磁化劑，諸如釓螯合物。常用於免疫分析之標記之代表性實例包括產生光之部分，例如吖錠化

合物，及產生螢光之部分，例如螢光素。就此而言，部分自身可能未可偵測地標記，但可在與又一部分反應之後變得可偵測。

II. 結合B7H3之VHH域

【0220】本文提供B7H3結合多肽，其為含有至少一個特異性結合至B7H3之VHH域的含VHH多肽。在一些實施例中，VHH域結合人類B7H3。在任何所提供實施例中之一些中，VHH域結合具有SEQ ID NO: 190中所示之序列或缺乏信號序列之其成熟形式的B7H3。在一些實施例中，VHH域結合或識別4IgB7H3。在一些實施例中，VHH域結合或識別2IgB7H3。在一些實施例中，VHH域結合或識別4IgB7H3及2IgB7H3。在一些實施例中，含VHH多肽併有本文提供之VHH域之多個複本。在此類實施例中，含VHH多肽可併有相同VHH域之多個複本。在一些實施例中，含VHH多肽可併有雖不同但識別B7H3上相同抗原決定基之VHH域之多個複本。含VHH多肽可格式化呈多種形式，包括如以下部分III中所述之任一形式。

【0221】VHH域為抗體片段，其為能夠選擇性地結合至特定抗原之單個單體可變抗體結構域。在僅僅12-15 kDa之分子量下，VHH域(亦稱為單域抗體)比由兩個蛋白重鏈及兩個輕鏈構成之常見抗體(150-160 kDa)小得多，且甚至比Fab片段(約50 kDa，一個輕鏈及重鏈一半)及單鏈可變片段(約25 kDa，兩個可變域，一個來自輕鏈及一個來自重鏈)小。

【0222】單域抗體為互補決定區為單域多肽之一部分的抗體。實例包括(但不限於)重鏈抗體、天然缺乏輕鏈之抗體、來源於習知4鏈抗體之單域抗體、經工程改造之抗體及除來源於抗體之骨架以外的單域骨架。單域抗體可來源於任何物種，包括但不限於小鼠、人類、駱駝、駱馬、羊

駝、小羊駝、栗色駱馬、鯊魚、山羊、兔及/或牛。在一些實施例中，如本文所用之單域抗體為天然存在之單域抗體，稱為缺乏輕鏈之重鏈抗體。為求清楚，此來源於天然缺乏輕鏈之重鏈分子的可變域在本文中稱為VHH，以與四鏈免疫球蛋白之習知VH區分。此類VHH分子可來源於駱駝科物種，例如駱駝、駱馬、單峰駝、羊駝、小羊駝及栗色駱馬中產生之抗體。除駱駝科之外的其他物種可產生天然缺乏輕鏈之重鏈抗體；此類VHH屬於本發明之範疇內。

【0223】 用於篩選對B7H3具有所需特異性之VHH域，包括VHH結合多肽的方法包括(但不限於)酶聯免疫吸附分析(ELISA)、酶分析、流動式細胞量測術及此項技術中已知之其他免疫介導技術。

【0224】 本文提供之所提供VHH域尤其為B7H3 VHH (源自駱馬)及人類化序列，諸如下文描述之任一者。

【0225】 在一些實施例中，結合B7H3之VHH域可人類化。人類化抗體(諸如含VHH多肽)適用作治療性分子，此係因為人類化抗體減少或消除對非人類抗體之人類免疫反應，人類免疫反應可引起對抗體治療劑之免疫反應且減小治療劑之效力。一般而言，人類化抗體包含一或多個可變域，其中CDR (或其一部分)來源於非人類抗體，且FR (或其一部分)來源於人類抗體序列。人類化抗體視情況亦包含人類恆定區之至少一部分。在一些實施例中，人類化抗體中之一些FR殘基經來自非人類抗體(例如CDR殘基源自之抗體)之相應殘基取代，從而例如恢復或改良抗體特異性或親和力。

【0226】 人類化抗體及其製造方法綜述於例如Almagro及Fransson, (2008) *Front. Biosci.* 13: 1619-1633，且進一步描述於例如Riechmann等

人, (1988) *Nature* 332:323-329；Queen等人, (1989) *Proc. Natl Acad. Sci USA* 86: 10029-10033；美國專利第5,821,337號、第7,527,791號、第6,982,321號及第7,087,409；Kashmiri等人, (2005) *Methods* 36:25-34；Padlan, (1991) *Mol. Immunol.* 28:489-498 (描述「表面重塑」)；Dall'Acqua等人, (2005) *Methods* 36:43-60 (描述「FR改組」)；以及Osbourn等人, (2005) *Methods* 36:61-68及Klimka等人, (2000) *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (描述FR改組之「引導選擇」方法)。

【0227】 可用於人類化之人類構架區包括(但不限於)：使用「最佳擬合」方法選擇之構架區(參見例如Sims等人 (1993) *J. Immunol.* 151 :2296)；來源於具有重鏈可變區特定亞群之人類抗體之共同序列的構架區(參見例如Carter等人 (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285；及Presta等人 (1993) *J. Immunol*, 151:2623)；人類成熟(體細胞突變)構架區或人類生殖系構架區(參見例如Almagro及Fransson, (2008) *Front. Biosci.* 13:1619-1633)；及來源於篩選FR文庫之構架區(參見例如Baca等人, (1997) *J. Biol. Chem.* 272: 10678-10684及Rosok等人, (1996) *J. Biol. Chem.* 271 :22611-22618)。通常由人類FR區置換VHH之FR區來製備人類化VHH。在一些實施例中，置換人類FR之某些FR殘基來改良人類化VHH之一或多種特性。具有此類置換殘基之VHH域在本文中仍稱為「人類化」。

【0228】 本文提供一種結合B7H3之VHH域，其中該VHH域包含選自SEQ ID NO: 1-114中之任一者之VHH胺基酸序列或與選自SEQ ID NO: 1-114中之任一者之V_HH區胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列中所含的

CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 115-145中之任一者中所示之CDR1、SEQ ID NO: 146-167中之任一者中所示之CDR2及SEQ ID NO: 168-189中之任一者中所示之CDR3。所提供之B7H3 VHH域尤其具有SEQ ID NO: 1-114中之任一者中所示的胺基酸序列，或與選自SEQ ID NO: 1-114中之任一者之V_HH區胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，B7H3 VHH域具有SEQ ID NO: 1-114中之任一者中所示之胺基酸序列。

【0229】 本文提供一種結合B7H3之VHH域，其中該VHH域包含選自SEQ ID NO: 1-114、466、467、489或490、492-518中之任一者之VHH胺基酸序列或與選自SEQ ID NO: 1-114、466、467、489或490、492-518中之任一者之V_HH區胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列中所含的CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 115-145中之任一者中所示之CDR1、SEQ ID NO: 146-167中之任一者中所示之CDR2及SEQ ID NO: 168-189或483-488中之任一者中所示之CDR3。所提供之B7H3 VHH域尤其具有SEQ ID NO: 1-114、466、467、489或490、492-518中之任一者中所示的胺基酸序列或與選自SEQ ID NO: 1-114、466、467、489或490、492-518中之任一者之V_HH區胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，B7H3 VHH域具有SEQ ID NO: 1-114、466、467、489或490、492-518中之任一者中所示之胺基酸序列。

【0230】在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO:1中所示之VHH域或與SEQ ID NO:1中所示選擇之VHH區胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列中所含的CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，B7H3 VHH域具有SEQ ID NO:1中所示之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 1中所示選擇之胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，B7H3 VHH域為SEQ ID NO:1中所示之胺基酸序列的人類化變異體。

【0231】在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 115、116、117、118、119、120、121或122中之任一者中所示之CDR1、SEQ ID NO: 146、147、148、149、150、151中之任一者中所示之CDR2及SEQ ID NO: 168中所示之CDR3。

【0232】在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 115、146及168中之任一者中所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 116、146及168中之任一者中所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 117、146及168中之任一者中所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 118、146及168中之任一者中所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 119、146及168中之任一者中所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 120、146及168中之任一者中所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之

B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 115、147及168中之任一者中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 115、148及168中之任一者中所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 115、149及168中之任一者中所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 115、150及168中之任一者中所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 115、151及168中之任一者中所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 116、147及168中之任一者中所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 118、147及168中之任一者中所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 119、147及168中之任一者中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 116、151及168中之任一者中所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 121、147及168中之任一者中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 119、149及168中所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 122、151及168中之任一者中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。

【0233】 在一些態樣中，結合B7H3之VHH域包含選自SEQ ID NO: 2-34、467中之任一者之VHH胺基酸序列，或與選自SEQ ID NO: 2-34、

467中之任一者之V_HH區胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列中所含的CDR1、CDR2及CDR3。

【0234】在一些態樣中，結合B7H3之VHH域包含選自SEQ ID NO: 2-34、467、489-490及492-497中之任一者之VHH胺基酸序列或與選自SEQ ID NO: 2-34、467、489-490及492-497中之任一者之V_HH區胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列中所含的CDR1、CDR2及CDR3。

【0235】在一些情況下，所提供之B7H3 VHH域為具有SEQ ID NO: 2-34、467中之任一者中所示之胺基酸序列或與選自SEQ ID NO: 2-34、467中之任一者之V_HH區胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列的人類化變異體。在一些實施例中，B7H3人類化VHH域具有SEQ ID NO: 2-34、467中之任一者中所示之胺基酸序列。

【0236】在一些情況下，所提供之B7H3 VHH域為具有SEQ ID NO: 2-34、467、489-490及492-497中之任一者中所示之胺基酸序列或與選自SEQ ID NO: 2-34、467、489-490及492-497中之任一者之V_HH區胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列的人類化變異體。在一些實施例中，B7H3人類化VHH域具有SEQ ID NO: 2-34、467、489及490中之任一者中所示之胺基酸序列。

【0237】在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 35中所示之VHH域中所含的CDR1、CDR2及CDR3或與SEQ ID NO:

35中所示選擇之VHH區胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，B7H3 VHH域具有SEQ ID NO: 35中所示之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 35中所示選擇之胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，B7H3 VHH域為SEQ ID NO: 35中所示之胺基酸序列的人類化變異體。

【0238】 在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 123中所示之CDR1、SEQ ID NO: 152或153中所示之CDR2及SEQ ID NO: 170或171中所示之CDR3。

【0239】 在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 123、152及170中之任一者中所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 123、153及170中之任一者中所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 123、153及171中之任一者中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。

【0240】 在一些態樣中，結合B7H3之VHH域包含選自SEQ ID NO: 36-43中之任一者之VHH胺基酸序列中所含的CDR1、CDR2及CDR3，或與選自SEQ ID NO: 36-43中之任一者之V_HH區胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列。.

【0241】 在一些態樣中，結合B7H3之VHH域包含選自SEQ ID NO: 36-43及498-503中之任一者之VHH胺基酸序列中所含的CDR1、CDR2及

CDR3，或與選自SEQ ID NO: 36-43及498-503中之任一者之V_HH區胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列。

【0242】在一些情況下，所提供之B7H3 VHH域為具有SEQ ID NO: 36-43中之任一者中所示之胺基酸序列或與選自SEQ ID NO: 36-43中之任一者之V_HH區胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列的人類化變異體。在一些實施例中，B7H3人類化VHH域具有SEQ ID NO: 36-43中之任一者中所示之胺基酸序列。

【0243】在一些情況下，所提供之B7H3 VHH域為具有SEQ ID NO: 36-43及498-503中之任一者中所示之胺基酸序列或與選自SEQ ID NO: 36-43及498-503中之任一者之V_HH區胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列的人類化變異體。在一些實施例中，B7H3人類化VHH域具有SEQ ID NO: 36-43及498-503中之任一者中所示之胺基酸序列。

【0244】在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 44中所示之VHH域中所含的CDR1、CDR2及CDR3或與SEQ ID NO: 44中所示選擇之VHH區胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，B7H3 VHH域具有SEQ ID NO: 44中所示之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 44中所示選擇之胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，B7H3 VHH域為SEQ ID NO: 44中所示之胺基酸序列的人類化變異

體。

【0245】在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 124、125、126、127、128、129、130、131、132、133中之任一者中所示之CDR1、SEQ ID NO: 154中所示之CDR2及SEQ ID NO: 172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182或183中之任一者中所示之CDR3。

【0246】在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 124、154、172中之任一者中所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 124、154、173中之任一者中所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 124、154、174中之任一者中所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 124、154、175中之任一者中所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 125、154、173中之任一者中所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 126、154、173中之任一者中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 127、154、173中之任一者中所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 128、154、173中之任一者中所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 129、154、173中之任一者中所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 130、154、173中之任

一者中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 131、154、173中之任一者中所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 124、154、176中之任一者中所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 124、154、177中之任一者中所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 124、154、178中之任一者中所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 124、154、179中之任一者中所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 124、154、180中之任一者中所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 124、154、181中之任一者中所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 124、154、182中之任一者中所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 124、154、183中之任一者中所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 126、154、176中之任一者中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 126、154、179中之任一者中所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 126、154、182中之任一者中所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 132、154、176中之任一者中所示之

CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 133、154、173中之任一者中所示之CDR1、CDR2及CDR3。

【0247】在一些態樣中，結合B7H3之VHH域包含選自SEQ ID NO: 45-91、466中之任一者之VHH胺基酸序列或與選自SEQ ID NO: 45-91、466中之任一者之V_HH區胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列中所含的CDR1、CDR2及CDR3。

【0248】在一些態樣中，結合B7H3之VHH域包含選自SEQ ID NO: 45-91、466及504-514中之任一者之VHH胺基酸序列或與選自SEQ ID NO: 45-91、466及504-514中之任一者之V_HH區胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列中所含的CDR1、CDR2及CDR3。

【0249】在一些情況下，所提供之B7H3 VHH域為具有SEQ ID NO: 45-91、466中之任一者中所示之胺基酸序列或與選自SEQ ID NO: 45-91、466中之任一者之V_HH區胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列的人類化變異體。在一些實施例中，B7H3人類化VHH域具有SEQ ID NO: 45-91、466中之任一者中所示之胺基酸序列。

【0250】在一些情況下，所提供之B7H3 VHH域為具有SEQ ID NO: 45-91、466及504-514中之任一者中所示之胺基酸序列或與選自SEQ ID NO: 45-91、466及504-514中之任一者之V_HH區胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之

胺基酸序列的人類化變異體。在一些實施例中，B7H3人類化VHH域具有SEQ ID NO: 45-91、466及504-514中之任一者中所示之胺基酸序列。

【0251】在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 105中所示之VHH域或與SEQ ID NO: 105中所示選擇之VHH區胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列中所含的CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，B7H3 VHH域具有SEQ ID NO: 105中所示之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 105中所示選擇之胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，B7H3 VHH域為SEQ ID NO: 105中所示之胺基酸序列的人類化變異體。

【0252】在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 145中所示之CDR1、SEQ ID NO: 167中所示之CDR2及SEQ ID NO: 195中所示之CDR3。

【0253】在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 145中所示之CDR1、SEQ ID NO: 167中所示之CDR2及SEQ ID NO:488中所示之CDR3。

【0254】在一些態樣中，結合B7H3之VHH域包含選自SEQ ID NO: 106-109中之任一者之VHH胺基酸序列或與選自SEQ ID NO: 106-109中之任一者之V_HH區胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列中所含的CDR1、CDR2及CDR3。

【0255】在一些情況下，所提供之B7H3 VHH域為具有SEQ ID

NO: 106-109中之任一者中所示之胺基酸序列或與選自SEQ ID NO: 106-109中之任一者之V_HH區胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列的人類化變異體。在一些實施例中，B7H3人類化VHH域具有SEQ ID NO: 106-109中之任一者中所示之胺基酸序列。

【0256】在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 110中所示之VHH域或與SEQ ID NO:110中所示選擇之VHH區胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列中所含的CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，B7H3 VHH域具有SEQ ID NO: 110中所示之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 110中所示選擇之胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，B7H3 VHH域為SEQ ID NO: 110中所示之胺基酸序列的人類化變異體。

【0257】在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 131中所示之CDR1、SEQ ID NO: 169中所示之CDR2及SEQ ID NO:189中所示之CDR3。

【0258】在一些實施例中，本文提供之B7H3 VHH域含有SEQ ID NO: 131中所示之CDR1、SEQ ID NO: 161中所示之CDR2及SEQ ID NO:189中所示之CDR3。

【0259】在一些態樣中，結合B7H3之VHH域包含選自SEQ ID NO: 111-114中之任一者之VHH胺基酸序列或與選自SEQ ID NO: 111-114中之任一者之V_HH區胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、

96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列中所含的CDR1、CDR2及CDR3。

【0260】 在一些態樣中，結合B7H3之VHH域包含選自SEQ ID NO: 111-114及515-528中之任一者之VHH胺基酸序列或與選自SEQ ID NO: 111-114及515-518中之任一者之V_HH區胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列中所含的CDR1、CDR2及CDR3。

【0261】 在一些情況下，所提供之B7H3 VHH域為具有SEQ ID NO: 111-114中之任一者中所示之胺基酸序列或與選自SEQ ID NO: 111-114中之任一者之V_HH區胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列的人類化變異體。在一些實施例中，B7H3人類化VHH域具有SEQ ID NO: 111-114中之任一者中所示之胺基酸序列。

【0262】 在一些情況下，所提供之B7H3 VHH域為具有SEQ ID NO: 111-114及515-518中之任一者中所示之胺基酸序列或與選自SEQ ID NO: 111-114及515-518中之任一者之V_HH區胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列的人類化變異體。在一些實施例中，B7H3人類化VHH域具有SEQ ID NO: 111-114及515-518中之任一者中所示之胺基酸序列。

III.含有B7H3結合多肽之融合蛋白及結合物

【0263】 本文提供含有B7H3結合多肽之融合蛋白及結合物，該等B7H3結合多肽含有至少一個特異性結合B7H3之VHH域直接或間接地連接至一或多個額外結構域或部分。在一些實施例中，本發明之融合蛋白或

結合物由單一多肽構成。在其他實施例中，本發明之融合蛋白或結合物由超過一種多肽構成。在一些實施例中，本發明之B7H3結合多肽併有至少一個特異性結合B7H3之VHH域。在一些態樣中，B7H3結合多肽為多價的。在一些實施例中，B7H3結合多肽包括特異性結合B7H3之VHH域的兩個或更多個複本，例如特異性結合B7H3之VHH域的三個或更多個、四個或更多個、五個或更多個、或六個或更多個複本。在某些態樣中，B7H3結合多肽為多特異性的。例如在一些情況下，一或多個額外域可為結合至一或多種其他抗原或蛋白質之一或多個額外結合域。

【0264】在一些實施例中，本發明之B7H3結合多肽包括兩個或更多個經由胺基酸連接子可操作地連接之多肽序列。在一些實施例中，此等連接子主要由胺基酸甘胺酸及絲胺酸組成，在本文中表示為GS連接子。本發明之融合蛋白之GS-連接子可具有各種長度，例如長度為5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個胺基酸。在一些實施例中，GS-連接子包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：GGSGGS，亦即$(GGS)_2$ (SEQ ID NO: 191)；GGSGGSGGS，亦即$(GGS)_3$ (SEQ ID NO: 192)；GGSGGSGGSGGS，亦即$(GGS)_4$ (SEQ ID NO: 193)；及GGSGGSGGSGGSGGS，亦即$(GGS)_5$ (SEQ ID NO: 194)。在一些實施例中，連接子為包含甘胺酸殘基之可撓性連接子，諸如(藉助於非限制性實例) GG、GGG、GGGG (SEQ ID NO: 195)、GGGGG (SEQ ID NO: 196)及GGGGGG (SEQ ID NO: 197)。在一些實施例中，連接子為(GGGGS)n，其中n為1至5 (SEQ ID NO: 313)；(GGGGGS)n，其中n為1至4 (SEQ ID NO: 314)；GGGGS (SEQ ID NO: 315)；GGGGGS (SEQ ID NO: 316)；GGGGGSGGGGGSGGGGGS

(SEQ ID NO: 317)；GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 318)；或GGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 319)。在一些實施例中，B7H3結合多肽包括GS-連接子及甘胺酸連接子之組合。

A. Fc融合物

【0265】本文提供一種B7H3結合多肽，其為含有至少一個本文提供之結合B7H3之VHH域及Fc域的融合蛋白。在一些實施例中，本文提供之B7H3結合多肽包含一個、兩個、三個或四個結合B7H3之VHH域及Fc域。

【0266】在一些實施例中，在一些態樣中，融合蛋白中免疫球蛋白Fc區之併入可由兩種多肽構成，該兩種多肽一起形成二聚體。在一些實施例中，Fc域介導B7H3結合多肽在生理條件(諸如當自細胞表現時)下之二聚以便形成使B7H3結合位點之數量加倍之二聚體。舉例而言，包含三個結合B7H3之VHH域及Fc區之B7H3結合多肽係三價之單體形式，但Fc區可介導二聚，使得B7H3結合多肽在該等條件下以六價二聚體形式存在。在一些實施例中，B7H3 VHH域與IgG Fc區融合且在此等實施例中，融合蛋白為每分子具有兩個B7H3 VHH域之二價分子。在一些實施例中，兩個B7H3結合域(2×)與IgG Fc區融合且在此等實施例中，融合蛋白為每分子具有四個B7H3 VHH域之四價分子。在一些實施例中，三個B7H3結合域(3×)與IgG Fc區融合且在此等實施例中，融合蛋白為每分子具有六個B7H3 VHH域之六價分子。

【0267】在一些實施例中，多價B7H3結合多肽為二價的。在一些實施例中，本發明之二價B7H3結合多肽包括具有以下結構之B7H3結合多肽之兩個複本：(B7H3 VHH)-連接子-Fc。在一些實施例中，多價B7H3結

合多肽為四價的。在一些實施例中，本發明之四價B7H3結合多肽包括具有以下結構之B7H3多肽之兩個複本：(B7H3 VHH)-連接子-(B7H3 VHH)-連接子-Fc。在一些實施例中，多價B7H3結合多肽為六價的。在一些實施例中，本發明之六價B7H3結合多肽包括具有以下結構之B7H3多肽之兩個複本：(B7H3 VHH)-連接子-(B7H3 VHH)-連接子-(B7H3 VHH)-連接子-Fc。

【0268】在一些情況下，Fc區之CH3域可用作均二聚域，以使得所得到之融合蛋白係由兩個一致多肽形成。在其他情況下，Fc區之CH3二聚體介接區可突變以便能夠實現雜二聚化。舉例而言，雜二聚域可併入至融合蛋白中，以使得構築體為不對稱之融合蛋白。

【0269】在任一所提供實施例中，B7H3 VHH域可為如上所述之任一種VHH域。在一些實施例中，B7H3 VHH域為結合B7H3之人類化VHH域。

【0270】在各種實施例中，B7H3結合多肽中包括之Fc域係人類Fc域或來源於人類Fc域。在一些實施例中，融合蛋白含有免疫球蛋白Fc區。在一些實施例中，免疫球蛋白Fc區為選自由IgG1同型、IgG2同型、IgG3同型及IgG4子類組成之群的IgG同型。

【0271】在一些實施例中，免疫球蛋白Fc區或其免疫活性片段為IgG同型。舉例而言，融合蛋白之免疫球蛋白Fc區為人類IgG1同型，其具有以下胺基酸序列：

PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT
KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY
TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO: 198)

【0272】在一些實施例中，免疫球蛋白Fc區或其免疫活性片段包含

與SEQ ID NO: 198之胺基酸序列至少50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之人類IgG1多肽序列。

【0273】 在一些實施例中，在本發明之融合蛋白包括Fc多肽之情況下，Fc多肽發生突變或修飾。在一些情況下，突變包括一或多個使Fc多肽之效應功能減少的胺基酸取代。已知改變、諸如減少效應功能之Fc多肽突變的各種實例，包括如下所述之任一種。在一些實施例中，除非提及特定SEQ ID NO時描述，否則對Fc區中之胺基酸取代之提及係藉由Kabat之EU編號(亦稱為Kabat編號)。EU編號係已知的且根據最新之IMGT Scientific Chart (IMGT® , the international ImMunoGeneTics information system® , http://www.imgt.org/IMGTScientificChart/Numbering/Hu_IGHGnber.html (建立：2001年5月17日，最新更新：2013年1月10日)及如Kabat, E.A.等人 Sequences of Proteins of Immunological interest. 第5版 US Department of Health and Human Services, NIH公開案第91-3242號(1991)中報導之EU索引。

【0274】 在一些實施例中，展現減少之效應功能的Fc區可為需要結合B7H3或CD3但某些效應功能(諸如CDC及ADCC)係不必要或有害之應用的理想候選物。可進行活體外及/或活體內細胞毒性分析以證實CDC及/或ADCC活性之降低/消除。舉例而言，可進行Fc受體(FcR)結合分析以確保多特異性多肽構築體及/或其裂解組分缺乏FcγR結合(因此可能缺乏ADCC活性)，但保留FcRn結合能力。用於介導ADCC之初級細胞NK細胞僅表現FcγRIII，而單核球表現FcγRI、FcγRII及FcγRIII。評估所關注分

子之ADCC活性之活體外分析的非限制性實例描述於以下中：美國專利第5,500,362號(參見例如Hellstrom, I.等人 *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986))及Hellstrom, I等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985)；美國專利第5,821,337號(參見Bruggemann, M.等人, *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987))。或者，可採用非放射性分析方法(參見例如用於流動式細胞量測術之ACTI™非放射性細胞毒性分析(CellTechnology, Inc. Mountain View, Calif.)；及CytoTox 96™非放射性細胞毒性分析(Promega, Madison, Wis.))。適用於此類分析之效應細胞包括周邊血液單核細胞(PBMC)及自然殺手(NK)細胞。或者或另外，可例如在動物模型中活體內評估所關注之分子之ADCC活性，諸如Clynes等人 *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998)中所揭示。亦可進行C1q結合分析以證實多特異性多肽構築體或其裂解組分無法結合C1q，因此缺乏CDC活性。參見例如WO 2006/029879及WO 2005/100402中之C1q及C3c結合ELISA。為評估補體活化，可進行CDC分析(參見例如Gazzano-Santoro等人, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996)；Cragg, M. S.等人, *Blood* 101:1045-1052 (2003)；及Cragg, M. S.及M. J. Glennie, *Blood* 103:2738-2743 (2004))。亦可使用此項技術中已知之方法測定FcRn結合及活體內清除率/半衰期(參見例如Petkova, S. B.等人, *Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006))。

【0275】在一些實施例中，人類IgG Fc區經修飾以改變抗體依賴性細胞毒性(ADCC)及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)，例如以下中所述之胺基酸修飾：Natsume等人, 2008 Cancer Res, 68(10): 3863-72；Idusogie等人, 2001 J Immunol, 166(4): 2571-5；Moore等人, 2010 mAbs, 2(2):

181-189；Lazar等人，2006 PNAS, 103(11): 4005-4010；Shields等人，2001 JBC, 276(9): 6591-6604；Stavenhagen等人，2007 Cancer Res, 67(18): 8882-8890；Stavenhagen等人, 2008 Advan. Enzyme Regul., 48: 152-164；Alegre等人，1992 J Immunol, 148: 3461-3468；Kaneko及Niwa, 2011 Biodrugs, 25(1):1-11中評述。

【0276】增強ADCC之突變之實例包括在Ser239及Ile332處之修飾，例如Ser239Asp及Ile332Glu (S239D、I332E)。增強CDC之突變之實例包括在Lys326及Glu333處之修飾。在一些實施例中，Fc區在此等位置中之一或兩處經修飾，例如使用Kabat編號系統之Lys326Ala及/或Glu333Ala (K326A及E333A)。

【0277】在一些實施例中，融合蛋白之Fc區在以下位置中之一或多處改變以減少Fc受體結合：Leu 234 (L234)、Leu235 (L235)、Asp265 (D265)、Asp270 (D270)、Ser298 (S298)、Asn297 (N297)、Asn325 (N325)、Ala327 (A327)或Pro329 (P329)。例如，Leu 234Ala (L234A)、Leu235Ala (L235A)、Leu235Glu (L235E)、Asp265Asn (D265N)、Asp265Ala (D265A)、Asp270Asn (D270N)、Ser298Asn (S298N)、Asn297Ala (N297A)、Pro329Ala (P329A) 或 Pro239Gly (P329G)、Asn325Glu (N325E)或Ala327Ser (A327S)。在較佳實施例中，Fc區內之修飾減少與Fc受體-γ受體之結合，同時對與新生兒Fc受體(FcRn)之結合影響最小。

【0278】在一些實施例中，人類IgG1 Fc區在胺基酸Asn297 (Kabat編號)處經修飾以防止融合蛋白糖基化，例如Asn297Ala (N297A)或Asn297Asp (N297D)。在一些實施例中，融合蛋白之Fc區在胺基酸

Leu235 (Kabat編號)處經修飾以改變Fc受體相互作用，例如Leu235Glu (L235E)或Leu235Ala (L235A)。在一些實施例中，融合蛋白之Fc區在胺基酸Leu234 (Kabat編號)處經修飾以改變Fc受體相互作用，例如Leu234Ala (L234A)。在一些實施例中，融合蛋白之Fc區在胺基酸Leu234 (Kabat編號)處經修飾以改變Fc受體相互作用，例如Leu235Glu (L235E)。在一些實施例中，融合蛋白之Fc區在胺基酸234與235處發生改變，例如Leu234Ala及Leu235Ala (L234A/L235A)或Leu234Val及Leu235Ala (L234V/L235A)。在一些實施例中，融合蛋白之Fc區在胺基酸234、235及297處發生改變，例如Leu234Ala、Leu235Ala、Asn297Ala (L234A/L235A/N297A)。在一些實施例中，融合蛋白之Fc區在胺基酸234、235及329處發生改變，例如Leu234Ala、Leu235Ala、Pro239Ala (L234A/L235A/P329A)。在一些實施例中，融合蛋白之Fc區在胺基酸Asp265 (Kabat編號)處經修飾以改變Fc受體相互作用，例如Asp265Ala (D265A)。在一些實施例中，融合蛋白之Fc區在胺基酸Pro329 (Kabat編號)處經修飾以改變Fc受體相互作用，例如Pro329Ala (P329A)或Pro329Gly (P329G)。在一些實施例中，融合蛋白之Fc區在胺基酸265與329處發生改變，例如Asp265Ala及Pro329Ala (D265A/P329A)或Asp265Ala及Pro329Gly (D265A/P329G)。在一些實施例中，融合蛋白之Fc區在胺基酸234、235及265處發生改變，例如Leu234Ala、Leu235Ala、Asp265Ala (L234A/L235A/D265A)。在一些實施例中，融合蛋白之Fc區在胺基酸234、235及329處發生改變，例如Leu234Ala、Leu235Ala、Pro329Gly (L234A/L235A/P329G)。在一些實施例中，融合蛋白之Fc區在胺基酸234、235、265及329處發生改變，例如

Leu234Ala、Leu235Ala、Asp265Ala、Pro329Gly(L234A/L235A/D265A/P329G)。在一些實施例中，融合蛋白之Fc區在Gly235處發生改變以減少Fc受體結合。舉例而言，其中Gly235自融合蛋白缺失。在一些實施例中，人類IgG1 Fc區在胺基酸Gly236處經修飾以增強與CD32A之相互作用，例如Gly236Ala (G236A)。在一些實施例中，人類IgG1 Fc區缺乏Lys447 (Kabat等人1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest之EU索引)。

【0279】在一些實施例中，融合蛋白之Fc區缺乏以下位置中之一或多處的胺基酸以減少Fc受體結合：Glu233 (E233)、Leu234 (L234)或Leu235 (L235)。舉例而言，B7H3結合多肽中包括之Fc區來源於人類Fc域，且在對應於IgG1之較低鉸鏈中包含三個胺基酸缺失E233、L234及L235。在一些態樣中，此類Fc多肽不嚙合FcγRs且因此稱為「效應沉默」或「無效應」。舉例而言，Fc缺失此三個胺基酸將減少補體蛋白C1q結合。在一些實施例中，具有Fc缺失此三個胺基酸之Fc區的多肽保留與FcRn之結合，因此具有延長之半衰期及穿胞運輸，此與FcRn介導之再循環相關聯。此類經修飾Fc區稱為「Fc xELL」或「Fc缺失」且具有以下胺基酸序列：

PAPGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO: 199)

【0280】在一些實施例中，免疫球蛋白Fc區或其免疫活性片段包含與SEQ ID NO: 199之胺基酸序列至少50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之人類IgG1多肽序列。

【0281】 在一些實施例中，人類IgG Fc區經修飾以增強FcRn結合。增強與FcRn之結合之Fc突變的實例為Met252Tyr、Ser254Thr、Thr256Glu (分別為M252Y、S254T、T256E) (Kabat編號，Dall'Acqua等人 2006, J. Biol Chem Vol. 281(33) 23514-23524)、Met428Leu及Asn434Ser (M428L、N434S) (Zalevsky等人 2010 Nature Biotech, 第28卷(2) 157-159)或Met252Ile、Thr256Asp、Met428Leu (分別為M252I、T256D、M428L) (Kabat等人 1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest之EU索引)。

【0282】 在一些實施例中，B7H3結合多肽中包括之Fc域來源於人類Fc域且包含突變M252Y及M428V，本文中稱為「Fc-YV」。在一些實施例中，經突變或修飾之Fc多肽包括以下突變：使用Kabat編號系統，M252Y及M428L。在一些實施例中，該等突變在核內體之酸性pH下(接近6.5)增強與FcRn之結合，而在中性pH(約7.2)下失去可偵測之結合，從而增強FcRn介導之再循環且半衰期延長。

【0283】 在一些實施例中，B7H3結合多肽中包括之Fc域來源於人類Fc域且包含誘發雜二聚化之突變。在一些實施例中，此類突變包括稱為「杵」及「臼」突變之突變。舉例而言，在CH3域內Thr366處進行胺基酸修飾，其在經更大胺基酸，例如Try (T366W)置換時能夠優先與在位置Thr366、Leu368及Tyr407處胺基酸經修飾為較小胺基酸，例如分別為Ser、Ala及Val (T366S/L368A/Y407V)之第二CH3域配對。在一些實施例中，「杵」Fc域包含突變T366W。在一些實施例中，「臼」Fc域包含突變T366S、L368A及Y407V。可藉由引入二硫鍵，例如藉由將相對CH3域上之Ser354變為Cys (S354C)及Y349變為Cys (Y349C)進一步穩定經由CH3

修飾之雜二聚(綜述於Carter, 2001 Journal of Immunological Methods, 248: 7-15中)。在一些實施例中，用於雜二聚化之Fc域包含其他突變，諸如雜二聚體Fc對之第一成員上之突變S354C，其與雜二聚體Fc對之第二成員上之相應突變Y349C形成不對稱雙硫鍵。在一些實施例中，雜二聚體Fc對之一個成員包含修飾H435R或H435K以避免蛋白A結合，同時保持FcRn結合。在一些實施例中，雜二聚體Fc對之一個成員包含修飾H435R或H435K，而雜二聚體Fc對之第二成員在H435處不經修飾。在各種實施例中，臼Fc域包含修飾H435R或H435K (在一些情況下當修飾為H435R時稱為「臼-R」)，而杵Fc域不包含。在一些情況下，相對於可能存在之均二聚臼Fc域，臼-R突變改良雜二聚體之純化。

【0284】 在一些實施例中，人類IgG Fc區經修飾以防止二聚。在此等實施例中，本發明之融合蛋白為單體。例如殘基Thr366修飾為帶電殘基，例如Thr366Lys、Thr366Arg、Thr366Asp或Thr366Glu (分別為T366K、T366R、T366D或T366E)防止CH3-CH3二聚。

【0285】 在一些實施例中，融合蛋白之免疫球蛋白Fc區或免疫活性片段為人類IgG2同型，其具有以下胺基酸序列：

PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDISVE WESNGQPENN YKTTPPMLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO: 200)

【0286】 在一些實施例中，融合物或其免疫活性片段包含與SEQ ID NO: 200之胺基酸序列至少50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之人類IgG2多肽序列。

【0287】 在一些實施例中，人類IgG2 Fc區在胺基酸Asn297處經修

飾，例如防止抗體糖基化，例如Asn297Ala (N297A)或Asn297Asp (N297D)。在一些實施例中，人類IgG2 Fc區缺乏Lys447 (Kabat等人1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest之EU索引)。

【0288】在一些實施例中，融合蛋白之免疫球蛋白Fc區或免疫活性片段為人類IgG3同型，其具有以下胺基酸序列：

PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVQFKWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST FRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKT KGQPREPQVY TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESSGQPEN NYNTTPPMLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNIFSCSVMH EALHNRFTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO: 201)

【0289】在一些實施例中，抗體或其免疫活性片段包含與SEQ ID NO: 201之胺基酸序列至少50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之人類IgG3多肽序列。

【0290】在一些實施例中，人類IgG3 Fc區在胺基酸Asn297 (Kabat編號)處經修飾，以防止抗體糖基化，例如Asn297Ala (N297A)或Asn297Asp (N297D)。在一些實施例中，人類IgG3 Fc區在胺基酸435處經修飾以延長半衰期，例如Arg435His (R435H)。在一些實施例中，人類IgG3 Fc區缺乏Lys447 (Kabat等人1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest之EU索引)。

【0291】在一些實施例中，融合蛋白之免疫球蛋白Fc區或免疫活性片段為人類IgG4同型，其具有以下胺基酸序列：

PAPEFLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK (SEQ ID NO: 202)

【0292】在一些實施例中，抗體或其免疫活性片段包含與SEQ ID NO: 202之胺基酸序列至少50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、

90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之人類IgG4多肽序列。

【0293】 在一些實施例中，融合蛋白之免疫球蛋白Fc區或免疫活性片段為人類IgG4同型，其具有以下胺基酸序列：

PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK (SEQ ID NO: 203)

【0294】 在一些實施例中，抗體或其免疫活性片段包含與SEQ ID NO: 203之胺基酸序列至少50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之人類IgG4多肽序列。

【0295】 在一些實施例中，人類IgG4 Fc區在胺基酸235處經修飾以改變Fc受體相互作用，例如Leu235Glu (L235E)。在一些實施例中，人類IgG4 Fc區在胺基酸Asn297 (Kabat編號)處經修飾，以防止抗體糖基化，例如Asn297Ala (N297A)或Asn297Asp (N297D)。在一些實施例中，人類IgG4 Fc區缺乏Lys447 (Kabat等人1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest之EU索引)。

【0296】 在一些實施例中，融合蛋白含有來源於免疫球蛋白鉸鏈區之多肽。鉸鏈區可選自任一人類IgG子類。舉例而言，融合蛋白可含有具有序列EPKSSDKTHTCPPC (SEQ ID NO: 204)之經修飾IgG1鉸鏈，其中在與輕鏈之C端半胱胺酸形成二硫鍵的Cys220中，突變成絲胺酸，例如Cys220Ser (C220S)。在其他實施例中，融合蛋白含有具有序列DKTHTCPPC (SEQ ID NO: 205)之截短鉸鏈。

【0297】 在一些實施例中，融合蛋白具有來自IgG4之經修飾鉸鏈，

其經修飾以防止或減少鏈交換，例如Ser228Pro (S228P)，具有序列ESKYGPPCPPC (SEQ ID NO: 206)。在一些實施例中，融合蛋白含有連接多肽。在其他實施例中，融合蛋白含有連接子及鉸鏈多肽。

【0298】 在一些實施例中，Fc區在N297處缺乏或具有減少之附接至N連接聚糖鏈之岩藻糖。存在大量防止岩藻糖基化之方式，包括(但不限於)在缺乏FUT8之細胞株中產生；添加抑制劑至哺乳動物細胞培養基，例如栗樹精胺；以及生產細胞株之代謝工程改造。

【0299】 在一些實施例中，Fc區經工程改造以消除在人類中發現之預先存在之抗體的識別。在一些實施例中，本發明之含VHH多肽藉由位置Leu11之突變，例如Leu11Glu (L11E)或Leu11Lys (L11K)進行修飾。在其他實施例中，本發明之單域抗體藉由羧基端區域中之改變進行修飾，例如末端序列具有序列GQGTLVTVKPGG (SEQ ID NO: 207)或GQGTLVTVEPGG (SEQ ID NO: 208)或其修飾。在一些實施例中，本發明之單域抗體藉由羧基端區域中之變化修飾，例如末端序列具有序列「GG」或其修飾。在一些實施例中，本發明之含VHH多肽藉由位置11之突變及藉由羧基端區域中之改變進行修飾。

【0300】 在一些實施例中，本發明之融合蛋白之一或多種多肽經由胺基酸連接子可操作地連接。在一些實施例中，此等連接子主要由胺基酸甘胺酸及絲胺酸組成，在本文中表示為GS連接子。本發明之融合蛋白之GS-連接子可具有各種長度，例如長度為5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個胺基酸。

【0301】 在一些實施例中，GS-連接子包含選自由以下組成之群的

胺基酸序列：GGSGGS，亦即$(GGS)_2$ (SEQ ID NO: 191)；GGSGGSGGS，亦即$(GGS)_3$ (SEQ ID NO: 192)；GGSGGSGGSGGS，亦即$(GGS)_4$ (SEQ ID NO: 193)；及GGSGGSGGSGGSGGS，亦即$(GGS)_5$ (SEQ ID NO: 194)。在一些實施例中，連接子為可撓性連接子，其包含甘胺酸殘基，諸如(藉助於非限制性實例) GG、GGG、GGGG (SEQ ID NO: 195)、GGGGG (SEQ ID NO: 196)及GGGGGG (SEQ ID NO: 197)。在一些實施例中，融合蛋白可包括GS連接子與甘胺酸連接子之組合。

B. 共軛物

【0302】本文提供含有至少一個本文提供之特異性結合B7H3之VHH域及一或多個其他部分的結合物。其他部分可為治療劑，諸如細胞毒性劑，或可為偵測劑。在一些實施例中，部分可為靶向部分、小分子藥物(小於500道爾頓莫耳質量之非多肽藥物)、毒素、細胞生長抑制劑、細胞毒性劑、免疫抑制劑、適合於診斷目的之放射性試劑、用於治療目的之放射性金屬離子、前藥活化酶、增加生物半衰期之試劑或診斷劑或可偵測試劑。

【0303】在一些實施例中，結合物為含有一或多個本文提供之B7H3 VHH域結合至治療劑的抗體藥物結合物(ADC，亦稱為免疫結合物)，其具有細胞毒性，抑制細胞生長，或者提供一些治療益處。在一些實施例中，細胞毒性劑為化學治療劑、藥物、生長抑制劑、毒素(例如細菌、真菌、植物或動物來源之酶活性毒素或其片段)或放射性同位素(亦即，放射性結合物)。在一些實施例中，本發明提供之抗體藥物結合物允許藥物部分靶向遞送至腫瘤。在一些情況下，此可引起腫瘤細胞之靶向殺死。

【0304】在一些實施例中，提供一種結合B7H3之結合物，其包含至少一個本文提供之B7H3 VHH域與治療劑結合。在一些實施例中，治療劑包括例如道諾黴素(daunomycin)、小紅莓(doxorubicin)、甲胺喋呤(methotrexate)及長春地辛(vindesine)(Rowland等人, Cancer Immunol. Immunother. 21:183-187, 1986)。在一些實施例中，治療劑具有細胞內活性。在一些實施例中，結合B7H3之結合物經內化且治療劑為阻斷細胞之蛋白質合成，引起細胞死亡之細胞毒素。在一些實施例中，治療劑為包含具有核糖體不活化活性之多肽的細胞毒素，包括例如白樹素、波甘寧(bouganin)、沙泊寧(saporin)、蓖麻毒素、蓖麻毒素A鏈、欖香膠素(bryodin)、白喉毒素、侷限麴菌素(restrictocin)、綠膿桿菌外毒素A及其變異體。在一些實施例中，在治療劑為包含具有核糖體不活化活性之多肽之細胞毒素的情況下，結合B7H3之結合物必須在結合至目標細胞後內化以使該蛋白質對細胞具細胞毒性。

【0305】在一些實施例中，提供一種結合B7H3之結合物，其包含至少一個本文提供之B7H3 VHH域與毒素結合。在一些實施例中，毒素包括例如細菌毒素(諸如白喉毒素)、植物毒素(諸如蓖麻毒素)、小分子毒素(諸如格爾德黴素(geldanamycin))(Mandler等人, J. Nat. Cancer Inst. 92(19):1573-1581 (2000)；Mandler等人, Bioorganic & Med. Chem. Letters 10:1025- 1028 (2000)；Mandler等人, Bioconjugate Chem. 13:786-791 (2002))、類美登素(maytansinoid)(EP 1391213；Liu等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:8618-8623 (1996))及卡奇黴素(calicheamicin)(Lode等人, Cancer Res. 58:2928 (1998)；Hinman等人, Cancer Res. 53:3336-3342 (1993))。毒素可藉由包括微管蛋白結合、

DNA結合或拓樸異構酶抑制之機制發揮其細胞毒性及細胞生長抑制作用。

【0306】 在一些實施例中，提供一種結合B7H3之結合物，其包含至少一個本文提供之B7H3 VHH域與標記結合，該標記可間接或直接產生可偵測信號。此等IgSF之結合物可用於研究或診斷應用，諸如用於活體內偵測癌症。標記較佳能夠直接或間接產生可偵測信號。舉例而言，標記可為射線不透的或放射性同位素，如3H、14C、32P、35S、123I、125I、131I；螢光(螢光團)或化學發光(發色團)化合物，諸如螢光異硫氰酸鹽、若丹明或螢光素；酶，諸如鹼性磷酸酶、β-半乳糖或辣根過氧化酶；顯影劑；或金屬離子。在一些實施例中，標記為用於閃爍攝影研究之放射性原子，例如99Tc或123I，或用於核磁共振(NMR)成像(亦稱為磁共振成像，MRI)之自旋標記，諸如鋯-89、碘-123、碘-131、銦-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、釓、錳或鐵。鋯-89可與多種金屬螯合劑錯合且結合至抗體，例如用於PET成像(WO 2011/056983)。

【0307】 結合B7H3之結合物可使用此項技術中已知之任何方法製備。參見例如WO 2009/067800、WO 2011/133886及美國專利申請公開案第2014322129號，其以全文引用之方式併入本文中。

【0308】 在一些實施例中，附接可為共價或非共價的，例如經由生物素-抗生蛋白鏈菌素非共價相互作用。在一些實施例中，1個、2個、3個、4個、5個或更多個可相同或不同之部分與B7H3 VHH域結合、連接或融合，以形成結合B7H3之結合物。在一些實施例中，此類部分使用此項技術中已知及下文描述之多種分子生物學或化學結合及連接方法附接至VHH域。在一些實施例中，連接子，諸如肽連接子、可裂解連接子、不

可裂解連接子或幫助結合反應之連接子，可用於將效應部分連接或結合至變異型多肽或免疫調節蛋白。

【0309】 在一些實施例中，B7H3 VHH域經由連接子(L)結合至一或多個部分，例如每個VHH約1至約20個藥物部分。在一些實施例中，結合B7H3之結合物包含以下組分：(VHH域)、$(L)_q$及$(部分)_m$，其中VHH域為如所描述能夠特異性結合B7H3之所述VHH域中之任一者；L為用於連接蛋白質或多肽至部分之連接子；m為至少1；q為0或更多；且所得結合B7H3之結合物結合至B7H3。在特定實施例中，m為1至4且q為0至8。

【0310】 連接子可由一或多個連接子組分組成。為共價附接抗體與藥物部分，連接子通常具有兩個反應性官能基，亦即在反應意義上二價。已知適用於附接兩個或更多個功能性或生物活性部分，諸如肽、核酸、藥物、毒素、抗體、半抗原及報導體基團之二價連接子試劑，且已描述得到結合物之方法(Hermanson, G. T. (1996) Bioconjugate Techniques；Academic Press: New York, 第234-242頁)。

【0311】 示例性連接子組分包括6-順丁烯二醯亞胺基己醯基(「MC」)、順丁烯二醯亞胺基丙醯基(「MP」)、纈胺酸-瓜胺酸(「val-cit」)、丙胺酸-苯丙胺酸(「ala-phe」)、對胺基苯甲氧基羰基(「PAB」)、N-丁二醯亞胺基4-(2-吡啶基硫基)戊酸酯(「SPP」)、N-丁二醯亞胺基4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1甲酸酯(「SMCC」)及N-丁二醯亞胺基(4-碘-乙醯基)胺基苯甲酸酯(「SIAB」)。

【0312】 在一些實施例中，連接子可包含胺基酸殘基。例示性胺基酸連接子組分包括二肽、三肽、四肽或五肽。示例性二肽包括：纈胺酸-瓜胺酸(vc或val-cit)、丙胺酸-苯丙胺酸(af或ala-phe)。示例性三肽包括：

甘胺酸-纈胺酸-瓜胺酸(gly-val-cit)及甘胺酸-甘胺酸-甘胺酸(gly-gly-gly)。包含胺基酸連接子組分之胺基酸殘基包括天然存在之殘基以及次要胺基酸及非天然存在之胺基酸類似物，諸如瓜胺酸。胺基酸連接子組分可在其選擇性方面經設計及優化，以藉由特定酶，例如腫瘤相關蛋白酶、組織蛋白酶B、C及D、胞漿素蛋白酶進行酶促裂解。

【0313】 VHH域與細胞毒性劑之結合物可使用多種雙官能蛋白質偶合劑製得，諸如N-丁二醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫醇)丙酸酯(SPDP)、亞胺基硫雜環戊烷(IT)、醯亞胺酯之雙官能衍生物(諸如己二醯亞胺酸二甲酯HCl)、活性酯(諸如二丁二醯亞胺基受質)、醛(諸如戊二醛)、雙疊氮基化合物(諸如雙(對疊氮基苯甲醯基)己二胺)、雙重氮衍生物(諸如雙-(對重氮苯甲醯基)-乙二胺)、二異氰酸酯(諸如甲苯2,6-二異氰酸酯)及雙活性氟化合物(諸如1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。

【0314】 抗體藥物結合物可藉由熟習此項技術者已知之多種方法、諸如有機化學反應、條件及試劑製備。在一個實施例中，方法包括：(1)使VHH域之親核性基團與二價連接子試劑反應，以經由共價鍵形成VHH-L，接著與藥物部分D反應；以及(2)藥物部分之親核性基團與二價連接子試劑反應，以經由共價鍵形成D-L，接著與VHH域之親核性基團反應。

【0315】 包括VHH域之抗體上之親核性基團包括(但不限於)：(i) N端胺基；(ii)側鏈胺基，例如離胺酸；(iii)側鏈硫醇基，例如半胱胺酸；及(iv)其中抗體經糖基化之糖羥基或胺基。胺、硫醇及羥基為親核性的且能夠與連接子部分及連接子試劑上之親電性基團反應形成共價鍵，該等親電性基團包括：(i)活性酯，諸如NHS酯、HOBt酯、鹵基甲酸酯及酸鹵化物；(ii)烷基及苯甲基鹵化物，諸如鹵乙醯胺；及(iii)醛、酮、羧基及順

丁烯二醯亞胺基。可經由離胺酸與2-亞胺基硫雜環戊烷(特氏試劑(Traut's reagent))之反應將額外親核性基團引入至抗體中，使得胺轉化成硫醇。反應性硫醇基可藉由引入一個、兩個、三個、四個或更多個半胱胺酸殘基而引入至抗體(或其片段)中(例如，製備包含一或多個非天然半胱胺酸胺基酸殘基之突變抗體)。

【0316】 諸如抗體藥物結合物之結合物亦可藉由對抗體、諸如VHH域進行修飾以引入親電性部分而產生，該等親電性部分可與連接子試劑或藥物上之親核性取代基反應。糖基化抗體之糖可經例如過碘酸鹽氧化試劑氧化，形成醛基或酮基，其可與連接子試劑或藥物部分之胺基反應。所得亞胺希夫鹼(Schiff base)基團可形成穩定鍵，或可例如藉由硼氫化物試劑還原，以形成穩定之胺鍵。在一個實施例中，糖基化抗體之碳水化合物部分與半乳糖氧化酶或偏過碘酸鈉反應可在蛋白質中產生羰基(醛及酮)，其可與藥物上之適當基團反應(Hermanson, Bioconjugate Techniques)。在另一實施例中，含有N端絲胺酸或蘇胺酸殘基之蛋白質可與偏過碘酸鈉反應，產生醛代替第一胺基酸。此類醛可與藥物部分或連接子親核試劑反應。

【0317】 同樣，藥物部分上之親核性基團包括(但不限於)：能夠與連接子部分及連接子試劑上之親電性基團反應形成共價鍵的胺、硫醇、羥基、醯肼、肟、肼、硫半卡巴肼、肼羧酸酯及芳基醯肼基團，該等親電性基團包括：(i)活性酯，諸如NHS酯、HOBi酯、鹵基甲酸酯及酸鹵化物；(ii)烷基及苯甲基鹵化物，諸如鹵乙醯胺；(iii)醛、酮、羧基及順丁烯二醯亞胺基。

【0318】 或者，可例如藉由重組技術或肽合成製得含有VHH域及細

胞毒性劑之融合蛋白。DNA之長度可包含編碼結合物之兩個部分之各別區域，該等區域彼此相鄰或由編碼不破壞結合物之所要性質之連接肽的區域隔開。

C. 多特異性格式

【0319】本文提供多特異性B7H3結合多肽，其含有至少一個結合B7H3之VHH域及一或多個額外結合域。通常一或多個額外結構域結合至除B7H3外之第二抗原或蛋白質。在一些實施例中，一或多個額外域為對第二抗原或蛋白質具有特異性之抗體或抗原結合片段。在一些實施例中，額外域為VHH域。

【0320】在一些實施例中，多特異性B7H3結合多肽包含至少一個結合B7H3之VHH域及至少一個結合第二抗原或蛋白質之額外結合域。在一些實施例中，此第二抗原為腫瘤相關抗原(TAA)或腫瘤微環境相關抗原(TMEAA)。在一些實施例中，此第二抗原為免疫調節抗原，其中該抗原與增強或抑制免疫細胞中之信號傳導路徑相關。

【0321】在一些情況下，多特異性B7H3結合多肽可進一步含有Fc域，諸如上述任一者。在一些實施例中，本文提供之多特異性B7H3結合多肽包含至少一個結合B7H3之VHH域、至少一個結合第二抗原或蛋白質之額外結合域及Fc域。在一些實施例中，Fc域介導多特異性B7H3結合多肽在生理條件下之二聚以便形成使B7H3及額外抗原或蛋白質之結合位點之數量加倍之二聚體。

【0322】下文描述非限制性示例性多特異性B7H3結合多肽。

1. 雙特異性T細胞接合分子

【0323】在一些實施例中，B7H3結合多肽為一種雙特異性構築

體，其為或包含至少一個本文提供之B7H3 VHH域及至少一個能夠結合至T細胞上表現之表面分子的額外結合分子。在一些實施例中，表面分子為T細胞活化組分，諸如T細胞受體複合物之組分。在特定態樣中，表面分子為在T細胞上表現且能夠在與抗原結合分子相互作用時誘導T細胞活化之活化T細胞抗原。例如在一些態樣中，抗原結合分子與活化T細胞抗原之相互作用可藉由觸發T細胞受體複合物之信號級聯來誘導T細胞活化。已知適於量測T細胞活化之分析，且包括任何量測或評估增生、分化、細胞介素分泌、細胞毒活性及/或一或多種活化標記物表現之分析。在一些實施例中，此類B7H3結合多肽與其兩個目標，在目標細胞上表現之B7H3及在T細胞上表現之T細胞分子，例如活化T細胞抗原之同時或幾乎同時結合可引起目標細胞與T細胞之間暫時相互作用，藉此引起T細胞活化，例如細胞毒活性，且隨後使目標細胞溶解。

【0324】 在一些實施例中，諸如活化T細胞抗原之T表面分子為CD3或為CD2。具體而言，所提供之雙特異性B7H3結合多肽能夠特異性結合在人類T細胞上表現之活化T細胞抗原，諸如人類CD3或人類CD3。在特定態樣中，特異性針對活化T細胞抗原(例如CD3或CD2)之額外域為抗體或抗原結合片段。在一些實施例中，B7H3結合多肽可為雙特異性抗體T細胞接合分子，其含有至少一個特異性結合至B7H3之B7H3 VHH域及額外結合分子，該額外結合分子為對T細胞之活化組分(例如T細胞表面分子，例如CD3或CD2)具有特異性之抗體或抗原結合片段。

【0325】 雙特異性抗體T細胞接合分子尤其為雙特異性T細胞接合分子(BiTE)，其含有藉由可撓性連接子融合之串聯scFv分子(參見例如Nagorsen及Bauerle, Exp Cell Res 317, 1255-1260 (2011)、經由例如可撓

性連接子彼此融合之串聯scFv分子且進一步含有由能夠穩定締合之第一及第二次單元構成之Fc域(WO2013026837)；雙功能抗體及其衍生物，包括串聯雙功能抗體(Holliger等人, Prot Eng 9, 299-305 (1996)；Kipriyanov等人, J Mol Biol 293, 41-66 (1999))；雙重親和力再靶向(DART)分子，其可包括具有C端二硫橋鍵之雙功能抗體形式；或特瑞單抗(triomab)，其包括完全雜交小鼠/大鼠IgG分子(Seimetz等人, Cancer Treat Rev 36, 458-467 (2010))。可使用本文提供之B7H3 VHH結構域中之任一者產生任一以上分子之類似形式。

【0326】 在一些實施例中，特異性針對活化T細胞抗原之額外結合域為選自Fab片段、$F(ab')_2$片段、Fv片段、scFv、經二硫鍵穩定之Fv片段(dsFv)、scAb、dAb、單域重鏈抗體(VHH)或單域輕鏈抗體之抗原結合片段。在一些實施例中，額外結合域就結合活化T細胞抗原(諸如CD2或CD3)而言為單價的。

【0327】 在一些實施例中，額外結合域能夠結合至CD3或CD3複合物。CD3複合物為成熟T淋巴球中彼此及與T細胞受體非共價締合的至少五個膜結合多肽之複合物。CD3複合物包括γ、δ、ε、ζ及η鏈(亦稱為次單元)。在一些實施例中，額外結合分子為能夠特異性結合至CD3或CD3複合物之抗體或抗原結合片段，亦稱為CD3結合域。在一些實施例中，能夠結合CD3或CD3複合物之CD3結合域包括抗CD3 Fab片段、抗CD3 $F(ab')_2$片段、抗CD3 Fv片段、抗CD3 scFv、抗CD3 dsFv、抗CD3 scAb、抗CD3 dAb、抗CD3單域重鏈抗體(VHH)及抗CD3單域輕鏈抗體之一或多個複本。在一些實施例中，抗CD3結合域就結合CD3而言為單價的。

【0328】 在一些情況下，CD3結合域識別CD3ε鏈。在一些實施例

中，抗CD3ε結合域包括抗CD3ε Fab片段、抗CD3ε $F(ab')_2$片段、抗CD3ε Fv片段、抗CD3ε scFv、抗CD3ε dsFv、抗CD3ε scAb、抗CD3ε dAb、抗CD3ε單域重鏈抗體(VHH)及抗CD3ε單域輕鏈抗體之一或多個複本。在一些實施例中，抗CD3ε結合域就結合CD3ε而言為單價的。

【0329】 示例性的針對CD3或CD3複合物之單株抗體包括(但不限於) OKT3、SP34、UCHT1或64.1或其抗原結合片段(參見例如June,等人, J. Immunol. 136:3945-3952 (1986)；Yang, 等人, J. Immunol. 137:1097-1100 (1986)；及Hayward, 等人, Immunol. 64:87-92 (1988))。在一些態樣中，例如藉由固定或定位於細胞或繫栓之抗CD3抗體使CD3叢集在T細胞上引起T細胞活化，類似於T細胞受體之嚙合，但與其純系典型特異性無關。在一個實施例中，CD3結合域單價且特異性結合CD3抗原，且來源於OKT3 (ORTHOCLONE-OKT3™ (莫羅莫那(muromonab)-CD3)；人類化OKT3 (美國專利第7,635,475號及公開之國際申請案第WO2005040220號)；SP34 (Pessano等人 The EMBO Journal. 4: 337-344, 1985)；SP34之人類化變異體(WO2015001085)；Teplizumab™ (MGA031，Eli Lilly)；US2011/0275787中所述之抗CD3結合分子；UCHT1 (Pollard等人 1987 J Histochem Cytochem. 35(11):1329-38；WO2000041474)；NI0401 (WO2007/033230)；維西珠單抗(visilizumab) (美國專利第5,834,597號)；BC-3 (Anasetti等人, Transplantation 54: 844 (1992)；H2C (描述於PCT公開案第WO2008/119567號中)；V9 (描述於Rodrigues等人, Int J Cancer增刊7, 45-50 (1992)及美國專利第6,054,297號中))。其他抗CD3抗體亦可用於本文提供之構築體中，包括以下中所述之任一種：國際公開PCT申請案第WO199404679號、第WO2008119567號、第

WO2015095392號、第WO2016204966號、第WO2019133761號；公開專利申請案第US20170369563號、第US20180194842號、第US20180355038號；美國專利第7,728,114號、第7,381,803號、第7,994,289號。

【0330】在一些實施例中，CD3結合域含有SEQ ID NO: 209中所示之可變重鏈(VH)及/或SEQ ID NO: 210中所示之可變輕鏈，或與此等序列具有至少60%、70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%一致性之VH及/或VL序列，且特異性結合CD3。在一些實施例中，CD3結合域含有SEQ ID NO: 209中所示之可變重鏈(VH)之CDRH1、CDRH2及CDRH3及SEQ ID NO: 210中所示之可變輕鏈之CDRL1、CDRL2及CDRL3。在一些情況下，CD3結合區包含SEQ ID NO: 209中所示之VH序列之人類化型式及SEQ ID NO: 210中所示之VL序列之人類化型式。在一些實施例中，CD3結合區可含有SEQ ID NO 211、212、213中之任一者中所示的人類化OKT3來源VH域序列及/或SEQ ID NO 214、215、216中之任一者中所示的VL域序列，或與此等序列具有至少60%、70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%一致性之VH及/或VL序列，且特異性結合CD3。在一些實施例中，CD3結合域為Fab、scFv、Fv或dsFv，其含有以上VH及VL序列之任何組合，尤其SEQ ID NO: 211、212或213中之任一者中所示之VH序列與SEQ ID NO: 214、215或216中之任一者中所示之VL序列的任何組合。

【0331】在一些實施例中，抗CD3ε結合域包括至少包括胺基酸序列TYAMN (SEQ ID NO: 219)之VH CDR1序列；至少包括胺基酸序列RIRSKYNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO: 220)之VH CDR2序列；至少

包括胺基酸序列HGNFGNSYVSWFAY (SEQ ID NO: 221)之VH CDR3序列；至少包括胺基酸序列RSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO: 222)之VL CDR1序列；至少包括胺基酸序列GTNKRAP (SEQ ID NO: 223)之VL CDR2序列；及至少包括胺基酸序列ALWYSNLWV (SEQ ID NO: 224)之VL CDR3序列。在一些實施例中，CD3結合域為Fab、scFv、Fv或dsFv，其含有至少包括胺基酸序列TYAMN (SEQ ID NO: 219)之VH CDR1序列；至少包括胺基酸序列RIRSKYNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO: 220)之VH CD2序列；至少包括胺基酸序列HGNFGNSYVSWFAY (SEQ ID NO: 221)之VH CDR3序列；至少包括胺基酸序列RSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO: 222)之VL CDR1序列；至少包括胺基酸序列GTNKRAP (SEQ ID NO: 223)之VL CDR2序列；及至少包括胺基酸序列ALWYSNLWV (SEQ ID NO: 224)之VL CDR3序列。

【0332】 在一些實施例中，CD3結合域含有SEQ ID NO: 217中所示之可變重鏈(VH)及/或SEQ ID NO: 218中所示之可變輕鏈，或與此等序列具有至少60%、70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%一致性之VH及/或VL序列，且特異性結合至CD3。在一些實施例中，CD3結合域含有SEQ ID NO: 217中所示之可變重鏈(VH)之CDRH1、CDRH2及CDRH3及SEQ ID NO: 218中所示之可變輕鏈之CDRL1、CDRL2及CDRL3。在一些實施例中，CD3結合域含有SEQ ID NO: 219、220及221中分別所示之CDRH1、CDRH2及CDRH3及SEQ ID NO: 222、223及224中分別所示之CDRL1、CDRL2及CDRL3可變輕鏈。在一些情況下，CD3結合區包含SEQ ID NO: 217中所示之VH序列之人類化型式及SEQ ID NO: 218中所示之VL序列之人類化型式。在一些實施例中，CD3結合區可含有SEQ ID

NO 225-255、460、462或480中之任一者中所示的人類化VH域序列及/或SEQ ID NO: 256-274、417、459或461中之任一者中所示的VL域序列，或與此等序列具有至少60%、70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%一致性之VH及/或VL序列，且特異性結合至CD3。在一些實施例中，其抗CD3ε結合域包括包含SEQ ID NO: 237之胺基酸序列的可變重鏈(Hv)及包含SEQ ID NO: 265之胺基酸序列的可變輕鏈(Lv)。在一些實施例中，CD3結合域為Fab、scFv、Fv或dsFv，其含有以上VH及VL序列之任何組合，尤其SEQ ID NO: 225-255、460、462或480中之任一者中所示之VH序列與SEQ ID NO: 256-274、417、459或461中之任一者中所示之VL序列的任何組合。在一些實施例中，抗CD3結合域為Fab、scFv、Fv或dsFv，其含有包含SEQ ID NO: 237之胺基酸序列之可變重鏈(Hv)及包含SEQ ID NO: 265之胺基酸序列之可變輕鏈(Lv)。

【0333】在一些實施例中，CD3結合域含有SEQ ID NO: 537、538、541或542中之任一者中所示之可變重鏈(VH)。在一些實施例中，CD3結合域含有SEQ ID NO: 539、540、543或544中之任一者中所示之可變輕鏈(VL)。

【0334】所提供之雙特異性構築體可格式化成含有至少一個B7H3 VHH域及至少一個特異性針對活化T細胞抗原之額外域(諸如CD3結合域)的大量形式中之任一種。

【0335】在一個實施例中，雙特異性構築體為雙特異性單域抗體連接Fab (S-Fab)，其含有直接或間接地連接至特異性針對T細胞活化抗原(例如CD3)之Fab抗原結合片段(諸如抗CD3 Fab)的至少一個所述B7H3 VHH域。針對T細胞活化抗原之Fab，例如抗CD3 Fab，可含有所述VH及

VL序列中之任一者。在一些實施例中，B7H3 VHH域連接至抗CD3 Fab之VH或VL鏈之C端。在一些實施例中，S-Fab可進一步加以修飾，諸如藉由與聚乙二醇(PEG)、N-(2-羥基丙基)甲基丙烯醯胺(HPMA)共聚物、蛋白質(諸如白蛋白)、聚麩胺酸結合或血漿半衰期延長(Pan等人, (2018) International Jounral of Nanomedicine, 2018:3189-3201)。

【0336】 在另一個實施例中，雙特異性構築體為scFv-單域抗體，其中構築體含有直接或間接地連接至scFv的至少一個所述B7H3 VHH，該scFv含有特異性針對T細胞活化抗原(例如CD3)之抗原結合域的VH及VL。針對T細胞活化抗原之scFv，例如抗CD3 scFv，可含有所述VH及VL序列中之任一者。在一些實施例中，VHH域及scFv藉由連接子，諸如肽連接子連接。在一些實施例中，肽連接子可為如本文所述之肽連接子。在一些實施例中，VHH域及scFv各自連接至Fc區，諸如Fc區之N端，視情況經由鉸鏈區或連接子(例如肽連接子)連接。Fc區可為本文所述之任一者，諸如人類Fc區或其變異體，例如人類IgG1 Fc區或其變異體。在特定實施例中，Fc區係由變異型Fc域(例如變異型人類IgG1域)形成，該等Fc域發生突變或經修飾以促進雜二聚化，其中不同多肽可二聚而產生雜二聚體。

【0337】 在另一實施例中，CD3結合域為單域抗體，諸如特異性結合至CD3之VHH域。單域抗體(包括結合至CD3之VHH域)已為人所知，參見例如公開之美國專利申請案第US20160280795號。在一些實施例中，CD3結合域為SEQ ID NO: 275中所示之抗CD3 VHH；或展現出與SEQ ID NO: 275至少60%、70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%一致性之序列，且特異性結合至CD3。在此類態樣中，本文提供之雙特異性構

築體可包括至少一個B7H3 VHH域及至少一個CD3 VHH域。

【0338】 為將構築體格式化，在一些情況下，各VHH域連接至Fc區，諸如Fc區之N端，視情況經由鉸鏈區或連接子(例如肽連接子)連接。Fc區可為本文所述之任一者，諸如人類Fc區或其變異體，例如人類IgG1 Fc區或其變異體。在特定實施例中，Fc區係由變異型Fc域(例如變異型人類IgG1域)形成，該等Fc域發生突變或經修飾以促進雜二聚化，其中不同多肽可二聚而產生雜二聚體。

【0339】 在上述實施例中，為促進雜二聚而對Fc區進行的例示性修飾已為人所知，包括如下文所述之任一者，例如表3。在一些實施例中，雜二聚體Fc中之一種Fc多肽包含SEQ ID NO: 293、297、305、307、445或451中之任一者中所述的胺基酸序列，且雜二聚體Fc中之另一種Fc多肽含有SEQ ID NO: 294、298、301、303、309、311、446、449或453中之任一者中所述的胺基酸序列。在一些實施例中，雜二聚體Fc中之一種Fc多肽包含295、299、306、308、447或452中之任一者中所述的胺基酸序列，且雜二聚體Fc中之另一種Fc多肽包含SEQ ID NO: 296、300、302、304、310、312、448、450或454中之任一者中所述的胺基酸序列。

2. 限制性CD3多特異性構築體

【0340】 在一些實施例中，B7H3結合多肽為一種多特異性多肽構築體，其為限制性T細胞接合融合蛋白。在特定態樣中，本文提供之限制性多特異性構築體結合諸如CD3之活化T細胞抗原及B7H3。本文提供之限制性多特異性多肽構築體至少包括：包括免疫球蛋白Fc區之第一組分；包括至少結合CD3之結合域之一或多個複本的第二組分(在本文中稱為抗

CD3結合域或CD3結合域，該等為在本文中可互換使用之術語)；及接合第一組分與第二組分之連接子，諸如多肽連接子。在所提供之多特異性多肽構築體中，第一及第二組分中之一或兩者含有至少一個B7H3 VHH域，該B7H3 VHH域在結合至抗原時進行嚙合，致使限制性CD3結合區實質上能夠結合CD3。**圖3A至圖3E**描繪限制性多特異性構築體之示例性形式。

【0341】 在一些實施例中，就結合CD3及隨後活化T細胞之能力而言，本文提供之限制性多特異性多肽構築體呈兩種狀態存在：(1)當任一或所有抗原結合域均不結合至B7H3，使得CD3結合受限且避免或減少T細胞相互作用時，出現「非活性」狀態；及(2)在任一或所有抗原結合域結合抗原，使得CD3結合區能夠結合CD3且允許T細胞相互作用時，出現「活性」狀態。

【0342】 在一些實施例中，Fc區經由連接子連接於CD3結合域。在一些實施例中，Fc區經由不可裂解連接子連接於CD3結合區。在一些實施例中，Fc區經由可裂解連接子或其他方面不穩定之連接子連接於CD3結合區。在一些實施例中，可裂解連接子為可在蛋白酶存在下特異性裂解之連接子。在一些態樣中，在可裂解連接子裂解後CD3結合得到增強。在一些此類態樣中，「活性」狀態可經由若干機制進一步擴增，該等機制包括經由使接合CD3結合區與Fc區之連接子裂解。在一些實施例中，可裂解連接子為含有蛋白酶受質識別位點之連接子。在一些實施例中，在Fc區及CD3結合區藉由可裂解連接子連接之情況下，在連接子內裂解可增強CD3結合。

【0343】 此外，在Fc區及CD3結合區藉由可裂解連接子可操作地連接的態樣中，Fc區與CD3結合區之間的連接子裂解可將限制性多特異性多

肽構築體分成第一組分及第二組分。視限制性多特異性多肽構築體之組成而定，第一組分及第二組分可具有不同功能。在一些實施例中，Fc區為展現一或多種效應功能，諸如ADCC、CDC或ADCP功能之區域。在此等實例中，本發明之限制性多特異性多肽構築體可用於產生自擴增系統。舉例而言，在一些態樣中，在Fc與CD3結合域之組分之間併入蛋白酶可裂解連接子藉由使CD3結合域完全暴露而能夠擴增T細胞活化能力。視所包括之特定連接子而定，擴增步驟可由腫瘤相關蛋白酶或藉由抗原依賴性T細胞活化後釋放之顆粒酶介導。若包括腫瘤蛋白酶可裂解連接子，則擴增藉由腫瘤或腫瘤微環境介導。而若包括顆粒酶B可裂解連接子，則擴增可在抗原依賴性活化後藉由T細胞自我介導。此外，在構築體中包括能夠實現效應之Fc的情況下，擴增可藉由自經由ADCC機制出現之NK細胞釋放的顆粒酶介導。

【0344】所提供之限制性多特異性多肽構築體包括一種組態，其中含有Fc區之第一組分在含有CD3結合區之第二組分的N端。在此類實施例中，第一組分及第二組分經由在Fc區之末端C端的連接子接合。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域位於多特異性多肽構築體之胺基端(N端)區域上。在一些實施例中，至少一個B7H3 VHH域位於多特異性多肽構築體之羧基端(C端)區域上。在一些實施例中，限制性多特異性多肽構築體含有至少兩個位於多特異性多肽構築體之N端及C端區域上的B7H3 VHH結構域。

【0345】在一些實施例中，限制性多特異性多肽構築體為二聚體，其中二聚係由兩個多肽鏈之間的共價或非共價相互作用形成。在一些實施例中，兩個多肽鏈藉由例如鏈間二硫鍵共價鍵結於彼此。在一些實施例

中，Fc區介導經由鏈間二硫鍵之二聚。在特定實施例中，限制性多特異性多肽構築體含有雜二聚體Fc區，其中在一些情況下，多特異性多肽構築體之多肽鏈為不同(雜二聚體)的。在雜二聚體多特異性多肽構築體之特定實例中，CD3結合區為含有VH及VL鏈之雙鏈多肽，諸如含有VH及VL之Fv抗體片段。在一些實施例中，Fv抗體片段包括經二硫鍵穩定之抗CD3結合Fv片段(dsFv)。

【0346】 在特定實施例中，Fv為經二硫鍵穩定之Fv片段(dsFv)，其中V_H-V_L雜二聚體藉由鏈間二硫鍵穩定化。在一些實施例中，鏈間二硫鍵藉由使VH及/或VL鏈之構架位置中的位置發生突變而進行工程改造。在一些實施例中，VH鏈含有突變G44C且VL鏈含有突變G100C，各依據Kabat編號。在一些實施例中，依據Kabat編號，經二硫鍵穩定之抗CD3 Fv包含在位置105處突變為Cys之抗CD3 VH及在位置43處突變為Cys之抗CD3 VL。

【0347】 在一些實施例中，限制性多特異性多肽構築體係由兩種多肽形成或包括兩種多肽，包括第一多肽，該第一多肽包含雜二聚體Fc區之第一Fc多肽、連接子(例如可裂解或不可裂解連接子)、抗CD3抗體或抗原結合片段(例如Fv)之VH域；及第二多肽，該第二多肽包含雜二聚體Fc區之第二Fc多肽、連接子(例如可裂解或不可裂解連接子)、抗CD3抗體或抗原結合片段(例如Fv)之VL域。在一些實施例中，第一多肽含有一或兩個結合至B7H3之VHH域。在一些實施例中，第二多肽含有一或兩個結合至B7H3之VHH域。在一些實施例中，限制性多特異性多肽構築體含有至少兩個B7H3 VHH域。在一些情況下，至少一個B7H3 VHH域位於Fc多肽N端，且至少一個B7H3 VHH域位於CD3結合區之鏈的C端。

【0348】 在一些實施例中，第一多肽或第二多肽或第一多肽與第二多肽兩者進一步包括結合共刺激受體之共刺激受體結合區(CRBR)。在一些實施例中，第一及/或第二多肽之CRBR可位於Fc多肽N端及/或CD3結合區之鏈的C端。

【0349】 在一些實施例中，限制性多特異性多肽構築體含有至少兩個結合B7H3之VHH域及至少一個結合共刺激受體之共刺激受體結合區(CRBR)。在一些實施例中，限制性多特異性多肽構築體含有：(1)第一多肽，該第一多肽按N端至C端次序包含：第一B7H3 VHH域、雜二聚體Fc區之第一Fc多肽、連接子(例如可裂解連接子)、抗CD3抗體或抗原結合片段(例如Fv或dsFv)之鏈(例如VH或VL)及第二B7H3 VHH域；以及(2)第二多肽，該第二多肽按N端至C端次序包含：雜二聚體Fc區之第二Fc多肽、相同連接子(例如相同可裂解連接子)、抗CD3抗體或抗原結合片段之另一鏈(VH或VL之另一鏈)及結合共刺激受體之共刺激受體結合區(CRBR)。

【0350】 在一些實施例中，第一多肽或第二多肽或第一多肽與第二多肽兩者進一步包括結合抑制性受體之抑制性受體結合區(IRBR)。在一些實施例中，第一多肽及/或第二多肽之IRBR可位於Fc多肽N端及/或CD3結合區之鏈的C端。

【0351】 在一些實施例中，限制性多特異性多肽構築體含有至少兩個結合B7H3之VHH域及至少一個結合抑制性受體之抑制性受體結合區(IRBR)。在一些實施例中，限制性多特異性多肽構築體含有：(1)第一多肽，該第一多肽按N端至C端次序包含：第一B7H3 VHH域、雜二聚體Fc區之第一Fc多肽、連接子(例如可裂解或不可裂解連接子)、抗CD3抗體或抗原結合片段(例如Fv或dsFv)之鏈(例如VH或VL)及第二B7H3 VHH域；

以及(2)第二多肽，該第二多肽按N端至C端次序包含：雜二聚體Fc區之第二Fc多肽、相同連接子(例如相同可裂解連接子)、抗CD3抗體或抗原結合片段之另一鏈(VH或VL之另一鏈)及結合抑制性受體之抑制性受體結合區(IRBR)。

【0352】 在一些實施例中，第一多肽或第二多肽中之至少一者進一步包括結合共刺激受體之共刺激受體結合區(CRBR)，且第一多肽或第二多肽中之至少一者進一步包括結合抑制性受體之抑制性受體結合區(IRBR)。在一些實施例中，第一及/或第二多肽之CRBR可位於Fc多肽N端及/或CD3結合區之鏈的C端。在一些實施例中，第一多肽及/或第二多肽之IRBR可位於Fc多肽N端及/或CD3結合區之鏈的C端。

【0353】 在一些實施例中，限制性多特異性多肽構築體含有至少兩個結合B7H3之VHH域、結合共刺激受體之共刺激受體結合區(CRBR)及結合抑制性受體之抑制性受體結合區(IRBR)。在一些實施例中，限制性多特異性多肽構築體含有：(1)第一多肽，該第一多肽按N端至C端次序包含：第一B7H3 VHH域、雜二聚體Fc區之第一Fc多肽、連接子(例如可裂解或不可裂解連接子)、抗CD3抗體或抗原結合片段(例如Fv或dsFv)之鏈(例如VH或VL)及第二B7H3 VHH域；以及(2)第二多肽，該第二多肽按N端至C端次序包含：IRBR或CRBR中之一者、雜二聚體Fc區之第二Fc多肽、相同連接子(例如相同可裂解或不可裂解連接子)、抗CD3抗體或抗原結合片段之另一鏈(VH或VL之另一鏈)及IRBR或CRBR中之另一者。

【0354】 在下文更詳細地描述本發明之多特異性多肽構築體之各組分。

a. B7H3 VHH抗原結合域

【0355】本發明之限制性多特異性多肽構築體包括至少一個來自本文提供之任一者的B7H3 VHH域。在一些實施例中，B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 1-114、466、467中之任一者中所示之胺基酸序列。

【0356】本發明之限制性多特異性多肽構築體包括至少一個來自本文提供之任一者的B7H3 VHH域。在一些實施例中，B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 1-114、466、467、489、490或492-518中之任一者中所示之胺基酸序列。

【0357】在特定實施例中，限制性多特異性多肽構築體含有至少兩個B7H3域。在一些情況下，至少一個B7H3 VHH域相對於雜二聚體Fc之Fc多肽定位於胺基端且至少一個B7H3 VHH域相對於CD3結合區之VH或VL鏈定位於羧基端。

【0358】在含有至少兩個或含有兩個B7H3 VHH域之限制性多特異性多肽構築體之態樣中，各B7H3 VHH域可結合至B7H3上相同或重疊之抗原決定基。

【0359】在含有至少兩個或含有兩個B7H3 VHH域之限制性多特異性多肽構築體之態樣中，各B7H3 VHH域可結合至B7H3上不同或非重疊之抗原決定基。

【0360】在一些實施例中，第一sdAb VHH域及第二sdAb VHH域包含SEQ ID NO: 67及SEQ ID NO: 43中所示之胺基酸序列。在一些實施例中，第一sdAb VHH域及第二sdAb VHH域包含SEQ ID NO: 67及SEQ ID NO: 503中所示之胺基酸序列。在一些實施例中，第一sdAb VHH域及第二sdAb VHH域包含SEQ ID NO: 67及SEQ ID NO: 67中所示之胺基酸序列。在一些實施例中，第一sdAb VHH域及第二sdAb VHH域包含SEQ

ID NO: 67及SEQ ID NO: 1中所示之胺基酸序列。在一些實施例中，第一sdAb VHH域及第二sdAb VHH域包含SEQ ID NO: 67及SEQ ID NO: 8中所示之胺基酸序列。在一些實施例中，第一sdAb VHH域及第二sdAb VHH域包含SEQ ID NO: 467及SEQ ID NO: 466中所示之胺基酸序列。在一些實施例中，第一sdAb VHH域及第二sdAb VHH域包含SEQ ID NO: 467及SEQ ID NO: 85中所示之胺基酸序列。

【0361】 在一些實施例中，諸如B7H3 VHH域之抗原結合域直接或間接地經由連接子連接至Fc區及/或CD3結合區。在一些實施例中，連接係經由連接子。在一些實施例中，連接子為連接肽(LP)，其可包括所述任何可撓性或剛性連接子。在一些實施例中，連接子係選自由以下組成之群：GGSGGS，亦即$(GGS)_2$ (SEQ ID NO: 191)；GGSGGSGGS，亦即$(GGS)_3$ (SEQ ID NO: 192)；GGSGGSGGSGGS，亦即$(GGS)_4$ (SEQ ID NO: 193)；及GGSGGSGGSGGSGGS，亦即$(GGS)_5$ (SEQ ID NO: 194)。在一些實施例中，連接子為包含甘胺酸殘基之可撓性連接子，諸如藉助於非限制性實例GG、GGG、GGGG (SEQ ID NO: 195)、GGGGG (SEQ ID NO: 196)及GGGGGG (SEQ ID NO: 197)。在一些實施例中，連接子包括GS連接子與甘胺酸連接子之組合。

b. Fc區

【0362】 限制性多特異性多肽構築體包括免疫球蛋白Fc區。一般而言，限制性多特異性多肽構築體為由各含有Fc之多肽所形成的二聚體。Fc多肽可為如上文所述之任何多肽。在特定實施例中，Fc區係由Fc域形成，該等Fc域發生突變或經修飾以促進雜二聚化，其中不同多肽可二聚而產生雜二聚體。因此，在一些實施例中，二聚體為雜二聚體，其中多特異

性多肽構築體之兩個多肽鏈不同。

【0363】 用於促進互補Fc多肽雜二聚化之多種方法已為人所知，參見例如Ridgway等人, Protein Eng. 9:617-621 (1996)；Merchant等人, Nat. Biotechnol. 16(7): 677-81 (1998)；Moore等人, (2011) MAbs, 3:546-57；Von Kreudenstein等人, MAbs, (2013) 5:646-54；Gunasekaran等人, (2010) J. Biol. Chem., 285:19637-46；Leaver-Fay等人, (2016) Structure, 24:641-51；Ha等人, (2016) Frontiers in Immunology, 7:1；Davis等人, (2010) Protein Eng Des Sel, 23:195-202；公開的國際PCT申請案第WO 1998/050431號、第WO 2009/089004號、第WO2011143545號、第WO 2014/067011號、第WO 2012/058768號、第WO2018027025號；公開的美國專利申請案第US20140363426號、第US20150307628號、第US20180016354號、第US20150239991號；及美國專利第US5731168號、第US7183076號、第US9701759號、第US9605084號及第US9650446號。促進Fc鏈雜二聚化之方法包括Fc區誘變，諸如藉由納入一組「杵-臼」突變或納入對Fc實現有利於不同多肽鏈間之吸引性相互作用之靜電操縱的突變。舉例而言，在一些實施例中，雜二聚體中之Fc多肽包括改變整個Fc二聚體界面之電荷極性的突變，使得靜電匹配之Fc鏈之共表現支持有利的吸引性相互作用，藉此促進所要的Fc雜二聚體形成，而不利的排斥電荷相互作用抑制非所需之Fc均二聚體形成(Guneskaran等人(2010) JBC, 285: 19637-19646)。當在細胞中共表現時，鏈之間可能會結合，但鏈因電荷排斥力而基本上不會發生自身結合。用於產生異二聚體Fc的其他策略包括將人類IgG與IgA CH3域鏈段混合以產生互補的CH3雜二聚體，稱為SEED Fc。

【0364】雜二聚方法及變異體亦包括已公開之國際PCT申請案WO2014/145806中所述的彼等物，包括「杵與臼」突變(亦稱為「偏斜」變異體)、與「靜電操縱」或「電荷對」有關的突變及pI變異體。雜二聚變異體亦包括如美國公開申請案第US2012/0149876號或第US2018/011883號中所述的任何變異體。

【0365】在一些實施例中，為促進雜二聚化，Fc雜二聚體之兩種多肽均含有成對或互補的胺基酸修飾。Fc融合體中之多肽的例示性成對胺基酸修飾闡述於**表3**中。

表3：雜二聚體Fc之成對胺基酸	
第一Fc多肽	**第二Fc多肽**
T366W	T366S/L368W/Y407V
T366W/S354C	T366S/L368A/Y407V/Y349C
S364H/F405A	Y349T/Y349F
T350V/L351Y/F405A/Y407V	T350V/T366L/K392L/T394W
K360D/D399M/Y407A	E345R/Q347R/T366V/K409V
K409D/K392D	D399K/E356K
K360E/K409W	Q347R/D399V/F405T
L360E/K409W/Y349C	Q347R/399V/F405T/S354C
K370E/K409W	E357N/D399V/F405T

【0366】在一些實施例中，修飾包括將隆凸(杵)引入第一Fc多肽中及將空腔(臼)引入第二Fc多肽中，使得隆凸可定位於空腔中以促進第一與第二含Fc多肽複合。作為置換及/或修飾之目標以在多肽中產生隆凸或空腔的胺基酸典型地為界面胺基酸，該等界面胺基酸與第二多肽之界面中的一或多個胺基酸相互作用或接觸。

【0367】在一些實施例中，經修飾以含有隆凸(臼)胺基酸的第一Fc多肽包括原生或原始胺基酸置換為具有至少一個側鏈的胺基酸，該至少一個側鏈自第一Fc多肽之界面突起且因此可定位於相鄰之第二多肽界面之補償性空腔(臼)中。置換胺基酸最常為側鏈體積大於原始胺基酸殘基的胺基

酸。熟習此項技術者知曉如何測定及/或評估胺基酸殘基之特性以鑑別出作為產生隆凸之理想置換胺基酸的彼等胺基酸。在一些實施例中，用於形成隆凸之置換殘基為天然存在之胺基酸殘基且包括例如精胺酸(R)、苯丙胺酸(F)、酪胺酸(Y)或色胺酸(W)。在一些實例中，鑑別用於置換之原始殘基為具有小側鏈之胺基酸殘基，諸如丙胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、甘胺酸、絲胺酸、蘇胺酸或纈胺酸。

【0368】 在一些實施例中，經修飾以含有空腔(臼)的第二Fc多肽為包括原生或原始胺基酸置換為具有至少一條側鏈之胺基酸的Fc多肽，該至少一個側鏈自第二多肽界面凹入且從而能夠容納來自第一多肽界面的相應隆凸。置換胺基酸最常為側鏈體積小於原始胺基酸殘基的胺基酸。熟習此項技術者知曉如何測定及/或評估胺基酸殘基之特性以鑑別出作為用於形成空腔之理想置換殘基的彼等殘基。一般而言，用於形成空腔之置換殘基為天然存在之胺基酸且包括例如丙胺酸(A)、絲胺酸(S)、蘇胺酸(T)及纈胺酸(V)。在一些實例中，經鑑別用於置換之原始胺基酸為具有大側鏈之胺基酸，諸如酪胺酸、精胺酸、苯丙胺酸或色胺酸。

【0369】 人類IgG1之CH3界面例如涉及位於四個反向平行β股之各域上的十六個殘基，各域的各表面隱藏著1090 Å2(參見例如Deisenhofer等人, (1981) Biochemistry, 20:2361-2370；Miller等人, (1990) J Mol. Biol., 216, 965-973；Ridgway等人, (1996) Prot. Engin., 9: 617-621；美國專利第5,731,168號)。修飾CH3域以產生隆凸或空腔描述於例如美國專利第5,731,168號；國際專利申請案WO98/50431及WO 2005/063816；及Ridgway等人, (1996) Prot. Engin., 9: 617-621中。在一些實例中，修飾CH3域以產生隆凸或空腔典型地以位於兩個中心反向平行β股上之殘基為

目標。目的為將所產生之隆凸藉由伸入周圍溶劑中而可容納而非被搭配物CH3域中之補償性空腔容納的風險降至最低。

【0370】 舉例而言，在一些實施例中，雜二聚體Fc包括具有位於Thr366之CH3域內之胺基酸修飾的多肽，該胺基酸修飾當置換為較大體積的胺基酸(例如Try (T366W))時，能夠優先與第二CH3域成對，該第二CH3域分別在位置Thr366、Leu368及Tyr407具有體積較小胺基酸(例如Ser、Ala及Val)的胺基酸修飾(T366S/L368A/Y407V)。經由CH3修飾達成的雜二聚可進一步藉由引入二硫鍵穩定化，例如藉由將對置CH3域上的Ser354改變成Cys (S354C)及Tyr349改變成Cys (Y349C)(回顧於Carter, 2001 Journal of Immunological Methods, 248: 7-15)。

【0371】 在特定實施例中，多特異性多肽構築體含有能夠介導Fc雜二聚化的第一與第二Fc，含有具有突變T366W及S354C的第一Fc多肽及具有突變T366S、L368A、Y407V及Y349C的第二Fc多肽。在一些實施例中，第一Fc多肽係選自包含SEQ ID NO: 445或451中所示之序列的Fc多肽且第二Fc多肽係選自包含SEQ ID NO: 446、449或453中所示之序列的Fc多肽。在一些實施例中，第一Fc多肽為或包含SEQ ID NO: 293、297、305或307中之任一者中所示的胺基酸序列，且第二Fc多肽為或包含SEQ ID NO: 294、298、301、303、309或311中之任一者中所示的胺基酸序列。

【0372】 在一些實施例中，Fc多肽展現得到Fc介導性效應功能的特徵。在特定實例中，第一Fc多肽為或包含SEQ ID NO: 445中所示的序列且第二Fc多肽為或包含SEQ ID NO: 446或449。在一些實施例中，第一Fc多肽為或包含SEQ ID NO: 293中所示的序列且第二Fc多肽為或包含SEQ

ID NO: 294或301中所示的序列。在一些實施例中，第一Fc多肽為或包含SEQ ID NO: 297中所示的序列且第二Fc多肽為或包含SEQ ID NO: 298或303中所示的序列。第一與第二Fc多肽可在構築體之任一多肽鏈上格式化。

【0373】 在一些實施例中，第一與第二Fc多肽中之一或兩者可進一步包括一或多個胺基酸突變以進一步減少一或多種Fc效應功能，諸如減少Fc受體結合。減少Fc效應功能的例示性突變包括如所述的任何突變。在一些實施例中，修飾可為一或多個位置Glu233 (E233)、Leu234 (L234)或Leu235 (L235)的缺失，諸如胺基酸Glu233 (E233)、Leu234 (L234)及Leu235 (L235)之缺失。在一些實施例中，第一Fc多肽係選自包含SEQ ID NO: 447或452中所示之序列的Fc多肽且第二Fc多肽係選自包含SEQ ID NO: 448、450或454中所示之序列的Fc多肽。在一些實施例中，第一Fc多肽為或包含SEQ ID NO: 295、299、306或308中之任一者中所示的胺基酸序列，且第二Fc多肽為或包含SEQ ID NO: 296、300、302、304、310或312中之任一者中所示的胺基酸序列。

【0374】 在特定實例中，第一Fc多肽為或包含SEQ ID NO: 447中所示的序列且第二Fc多肽為或包含SEQ ID NO: 448或450。在一些實施例中，第一Fc多肽為或包含SEQ ID NO: 295中所示的序列且第二Fc多肽為或包含SEQ ID NO: 296或302中所示的序列。在一些實施例中，第一Fc多肽為或包含SEQ ID NO: 299中所示的序列且第二Fc多肽為或包含SEQ ID NO: 300或304中所示的序列。第一與第二Fc多肽可在構築體之任一多肽鏈上格式化。

【0375】 在一些實施例中，第一Fc多肽或第二Fc多肽進一步包括突

變M252Y及/或M428V。在特定實例中，第一Fc多肽為或包含SEQ ID NO: 451中所示的序列且第二Fc多肽為或包含SEQ ID NO: 453中所示的序列。在一些實施例中，第一Fc多肽為或包含SEQ ID NO: 305中所示的序列且第二Fc多肽為或包含SEQ ID NO: 309中所示的序列。在一些實施例中，第一Fc多肽為或包含SEQ ID NO: 307中所示的序列且第二Fc多肽為或包含SEQ ID NO: 311中所示的序列。在其他實例中，第一Fc多肽為或包含SEQ ID NO: 452中所示的序列且第二Fc多肽為或包含SEQ ID NO: 454中所示的序列。在一些實施例中，第一Fc多肽為或包含SEQ ID NO: 306中所示的序列且第二Fc多肽為或包含SEQ ID NO: 310中所示的序列。在一些實施例中，第一Fc多肽為或包含SEQ ID NO: 308中所示的序列且第二Fc多肽為或包含SEQ ID NO: 312中所示的序列。第一與第二Fc多肽可在構築體之任一多肽鏈上格式化。

【0376】 可有助於促成雜二聚體之其他變異體實例為第一Fc多肽與第二Fc多肽之空間變異體(例如偏斜變異體)的任何組合或對，其選自：S364K/E357Q及L368D/K370S；L368D/K370S及S364K；L368E/K370S及S364K；T411T/E360E/Q362E及D401K；L368D/K370S及S364K/E357L、K370S及S364K/E357Q及T366S/L368A/Y407V及T366W或366S/L368A/Y407V/Y349C及T366W/S354C)，其中每一對代表第一Fc多肽及第二Fc多肽中之突變。在特定實施例中，所提供的構築體含有具有突變對L368D/K370S及S364K及E357Q的第一與第二Fc多肽。

【0377】 可用於產生雜二聚體的另一種機制有時稱為「靜電操縱」，如Gunasekaran等人, J. Biol. Chem. 285(25):19637 (2010)中所述。此在本文中有時稱為「電荷對」。在此實施例中，利用靜電偏向形成雜二

聚化。如熟習此項技術者將瞭解，此等機制亦可對pI且從而對純化具有影響，且因此在一些情況下亦可視為pI變異體。然而，由於此等變異體係為迫使發生雜二聚而產生且不作為純化工具使用，因此其歸類為「空間變異體」。在一個實施例中，第一Fc多肽可含有突變D221E/P228E/L368E且第二Fc多肽可含有突變D221R/P228R/K409R。在另一實施例中，第一Fc多肽可含有突變C220E/P228E/368E且第二Fc多肽可含有突變C220R/E224R/P228R/K409R。

【0378】 在一些實施例中，pI變異體可促進雜二聚化。在一些態樣中，pI變異體可包括增大蛋白質pI (鹼性變化)的彼等變異體。在其他態樣中，pI變異體可包括減小蛋白質pI (酸性變化)的彼等變異體。在一些情況下，可以達成此等變異體之所有組合，包括其中一種Fc多肽可為野生型之組合，或顯示的pI與野生型無顯著差異的變異體，且另一種Fc多肽可具較強鹼性或較強酸性。或者，可以改變各Fc多肽，一者改變成較強鹼性且一者改變成較強酸性。在一些實施例中，至少一種Fc多肽為含有突變Q295E/N384D/Q418E/N421D的負pI變異體Fc。

【0379】 在一些實施例中，空間雜二聚變異體(例如杵與臼)與pI或電荷對變異體可以組合使用。

【0380】 在特定實施例中，所提供的構築體含有：(a)包含偏斜變異體S364K/E357Q的第一Fc多肽；及b)含有偏斜變異體L368D/K370S及pI變異體N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D的第二Fc多肽。在一些實施例中，第一與第二多肽中之一或兩者可含有減少Fc效應子活性的其他突變，諸如例示性突變E233P/L234V/L235A/G236del/S267K。能夠介導Fc雜二聚化之此類第一Fc多肽及第二Fc多肽的實例包含SEQ ID NO: 457及

458中所示的序列。第一與第二Fc多肽可在構築體之任一多肽鏈上格式化。

【0381】 所得限制性多特異性多肽構築體可以藉由任何適合方法純化，諸如藉由蛋白質A或蛋白質G管柱親和層析。在編碼不同多肽之兩種核酸分子於細胞中轉型的情況下，將形成均二聚體與雜二聚體。可以調整用於表現的條件，以便有利於雜二聚體形成而非均二聚體形成。

【0382】 基於雜二聚體對親和試劑之差別親和力自均二聚體回收雜二聚體的技術已為人所知。在一些態樣中，此類技術包括設計雜二聚體，以使得Fc多肽鏈之一不結合至親和試劑蛋白質A。在一些情況下，多肽鏈之一可含有一或多個胺基酸取代以消除或減少Fc雜二聚體中之多肽之一對蛋白質A試劑的親和力，參見例如WO2017134440、WO2010151792、Jendeberg等人(Jendeberg等人, (1997) J. Immunol. Methods, 201(1): 25-34。在一些此等實施例中，Fc區可在雜二聚體之一成員的蛋白質A結合位點上經修飾，以便阻止蛋白質A結合且藉此能夠更高效地純化雜二聚融合蛋白。此結合位點內的例示性修飾為Ile253，例如Ile253Arg (I253R)。在一些實施例中，修飾可為H435R或H435R/Y436F。在一些實施例中，Fc雜二聚體中之Fc多肽可含有修飾，使得其能夠結合蛋白質A，而非蛋白質G (pA+/pG-)。例示性pA+/pG胺基酸修飾包括參照人類IgGl，Fc在位置428含有絲胺酸，在位置434含有絲胺酸且在位置436視情況含有組胺酸，或在人類IgG 2、3或4中之相應位置包含此等殘基。在一些態樣中，一種IgG Fc多肽在位置428、434及視情況存在之436的此類胺基酸修飾減少或阻止蛋白質G結合，從而增強蛋白質純化。

【0383】 在一些實施例中，賦予親和試劑差別親和力之任一此類修

飾可與上述任一種或多種其他胺基酸修飾組合。舉例而言，I253R修飾可與T366S/L368A/Y407V修飾組合或與T366W修飾組合。T366S/L368A/Y407V修飾的Fc因二聚合界面不存在空間位阻而能夠形成均二聚體，在T336W修飾之Fc的情況下，二聚合界面存在空間位阻。因此，在一些實施例中，將I253R修飾與T366S/L368A/Y407V修飾之Fc組合，使可能已形成的任何均二聚體Fc無法純化。藉由將T366S/L368A/Y407V及H453R組合可以使用類似修飾。

【0384】在一些實施例中，雜二聚體分子之Fc區可另外含有一或多個其他Fc突變，諸如上文所述之任何突變。在一些實施例中，雜二聚體分子含有具有減少效應功能之突變的Fc區。在一些實施例中，Fc區經改變以減少Fc介導性效應功能，諸如經由減少的Fc受體結合，例如結合至FcγR的結合，但通常不是FcRn結合。

【0385】在一些實施例中，Fc區在以下一或多個位置發生突變以減少Fc受體結合：Glu233 (E233)、Leu234 (L234)或Leu235 (L235)。一或多個突變可包括E233P、L234V及/或L235A。

【0386】在特定實施例中，減少Fc效應功能(例如經由減少Fc受體結合至FcγR)之Fc區的突變包括選自以下之突變：G236R/L328R、E233P/L234V/L235A/G236del/S239K、E233P/L234V/L235A/G236del/S267K、E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G、E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G、E233P/L234V/L235A/G236del、D265A/P329A、D265A/P329G、D265A/N297A、L234V/L235A/D265A、L234V/L235A/N297A、

L234V/L235A/P329A，或L234V/L235A/P329G。在一些實施例中，雜二聚體Fc中之一種Fc多肽包含SEQ ID NO: 445 (例如SEQ ID NO: 293或297)、451 (例如SEQ ID NO: 305或307)中之任一者中所示的胺基酸序列，且雜二聚體Fc中之另一種Fc多肽含有SEQ ID NO: 446 (例如SEQ ID NO: 294或298)、449 (例如SEQ ID NO: 301或303)、453 (例如SEQ ID NO: 309或311)中之任一者中所示的胺基酸序列。在一些實施例中，雜二聚體Fc中之一種Fc多肽包含SEQ ID NO: 447 (例如SEQ ID NO: 295或299)、452 (例如SEQ ID NO: 306或308)中之任一者中所示的胺基酸序列，且雜二聚體Fc中之另一種Fc多肽包含SEQ ID NO: 448 (例如SEQ ID NO: 296或300)、450 (例如SEQ ID NO: 302或304)、454 (例如SEQ ID NO: 310或312)中之任一者中所示的胺基酸序列。

【0387】 在一些實施例中，所提供之多特異性多肽構築體的Fc區展現一或多種效應功能。在一些情況下，Fc區能夠提供Fc介導性效應功能，諸如ADCC (例如NK細胞釋放顆粒酶B)、ADCP及/或CDC。一般而言，Fc區負責效應功能，諸如補體依賴性細胞毒性(CDC)及抗體依賴性細胞毒性(ADCC)，此外負責抗原結合能力，其為免疫球蛋白之主要功能。另外，存在於Fc區中之FcRn序列藉由與活體內FcRn受體結合而增加活體內半衰期來起到調控血清中之IgG含量的作用。在多特異性多肽構築體含有可裂解連接子的一些實施例中，連接子裂解可以產生兩種各自具有生物活性的組分：能夠與T細胞上之CD3結合且接合的CD3結合區，在一些態樣中，其亦可含有用於向T細胞誘導共刺激信號的CRBR及/或用於向T細胞誘導抑制信號的IRBR；及與B7H3 VHH域連接的Fc區，其可以展現目標特異性效應功能。在本文所提供之特定實施例中，多特異性多肽構築體

含有不可裂解連接子且在一些態樣中，可以不展現獨立的Fc介導性效應功能。

【0388】 在一些實施例中，Fc區包括發生突變或經修飾以改變一或多種效應功能的Fc多肽。因此，在一些情況下，可以使用所提供的限制性多特異性多肽構築體改變(諸如減少或增強) Fc的效應功能，諸如ADCC、ADCP及/或CDC中之一或多者。減少效應功能之例示性突變包括如上文所述的任一者。

【0389】 在一些實施例中，可以利用G1 m1或G1 m3異型製備IgG1 Fc多肽或其變異體，諸如下文所述的任一者。在一些實施例中，Fc區可含有人類G1 m1異型之胺基酸，諸如在位置356及358含有Asp (D)及Leu (L)的殘基，例如SEQ ID NO: 198中所述。在一些情況下，Fc多肽可含有胺基酸取代E356D及M358L以重構異型G1 m1之殘基。在其他實施例中，Fc區可含有人類G1 m3異型之胺基酸，諸如依據EU編號之位置356及358之殘基Glu (E)及Met (M)，例如SEQ ID NO: 457及458中所述。在一些情況下，Fc多肽可含有胺基酸取代D356E及L358M以重構異型G1 m3之殘基。

c. CD3結合域

【0390】 限制性多特異性多肽構築體包括抗CD3結合域之一或多個複本。本發明之抗CD3結合域經由與T細胞上的CD3或CD3複合物成員接合來活化T細胞。在較佳實施例中，本發明之抗CD3結合域特異性結合CD3之ε鏈，亦稱為CD3ε。本發明之抗CD3ε結合域經由與T細胞上之CD3ε接合來活化T細胞。本發明之抗CD3結合域促效、刺激、活化及/或以其他方式增強CD3介導性T細胞活化。CD3之生物活性包括例如T細胞

活化及經由CD3與T細胞受體(TCR)之抗原結合亞單元之間的相互作用達成的其他信號傳導。舉例而言，本發明之抗CD3結合域經由與T細胞上之CD3ε接合、藉由部分地或完全地調節(例如促效、刺激、活化或以其他方式增強) CD3介導性T細胞活化來完全或部分地活化T細胞。

【0391】 CD3結合域可為如上文所述的任一者。在特定實施例中，CD3結合域為結合CD3ε的Fv抗體片段(在本文中稱為抗CD3ε Fv片段)。在一些實施例中，抗CD3ε Fv抗體片段為經二硫鍵穩定之抗CD3結合Fv片段(dsFv)。在一些實施例中，抗CD3結合域就結合CD3而言為單價的。

【0392】 在一些實施例中，CD3結合區為含有可變重鏈(Hv，亦稱為VH)及可變輕鏈(Lv，亦稱為VL)的Fv抗體片段，諸如所述的任一者。在此類實施例之態樣中，免疫球蛋白Fc區為含有兩種不同Fc多肽的雜二聚體Fc區，其能夠實現Fc雜二聚體中之兩種多肽之間的雜二聚體結合，諸如所述任一者。在此類實施例中，CD3結合區之可變重鏈(VH)與可變輕鏈(VL)依雜二聚體Fc之相對鏈連接。

【0393】 在一些實施例中，CD3結合區為SP34之Fv或dsFv (Pessano等人, The EMBO Journal. 4: 337-344, 1985)或SP34之人類化變異體(WO2015001085)。

【0394】 在一些實施例中，其抗CD3ε結合域為Fv或dsFv片段，其包括重鏈可變區胺基酸序列與輕鏈可變區胺基酸序列之組合。在一些實施例中，CD3結合域為Fv或dsFv片段，其含有至少包括胺基酸序列TYAMN (SEQ ID NO: 219)的VH CDR1序列；至少包括胺基酸序列RIRSKYNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO: 220)的VH CDR2序列；至少包括胺基酸序列HGNFGNSYVSWFAY (SEQ ID NO: 221)的VH CDR3序

列；至少包括胺基酸序列RSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO: 222)的VL CDR1序列；至少包括胺基酸序列GTNKRAP (SEQ ID NO: 223)的VL CDR2序列；及至少包括胺基酸序列ALWYSNLWV (SEQ ID NO: 224)的VL CDR3序列。

【0395】在一些實施例中，抗CD3ε結合域包括與胺基酸序列TYAMN (SEQ ID NO: 219)至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的VH CDR1序列；與胺基酸序列RIRSKYNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO: 220)至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的VH CDR2序列；與胺基酸序列HGNFGNSYVSWFAY (SEQ ID NO: 221)至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的VH CDR3序列；與胺基酸序列RSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO: 222)至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的VL CDR1序列；與胺基酸序列GTNKRAP (SEQ ID NO: 223)至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的VL CDR2序列；及與胺基酸序列ALWYSNLWV (SEQ ID NO: 224)至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的VL CDR3序列。

【0396】在一些實施例中，抗CD3ε結合域包括：至少包括胺基酸序列GFTFNTYAMN (SEQ ID NO: 471)的VH CDR1序列；至少包括胺基酸序列RIRSKYNNYATY (SEQ ID NO: 472)的VH CDR2序列；至少包括胺基酸序列HGNFGNSYVSWFAY (SEQ ID NO: 221)的VH CDR3序列；至少包括胺基酸序列RSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO: 19)的VL CDR1

序列)；至少包括胺基酸序列GTNKRAP (SEQ ID NO: 20)的VL CDR2序列；及至少包括胺基酸序列ALWYSNLWV (SEQ ID NO: 21)的VL CDR3序列。

【0397】在一些實施例中，抗CD3ε結合域包括：至少包括胺基酸序列GFTFNTYAMN (SEQ ID NO: 471)的VH CDR1序列；至少包括胺基酸序列RIRSKYNNYATY (SEQ ID NO: 472)的VH CDR2序列；至少包括胺基酸序列HGNFGNSYVSWFAY (SEQ ID NO: 221)的VH CDR3序列；至少包括胺基酸序列RSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO: 222)的VL CDR1序列；至少包括胺基酸序列GTNKRAP (SEQ ID NO: 223)的VL CDR2序列；及至少包括胺基酸序列ALWYSNLWV (SEQ ID NO: 224)的VL CDR3序列。

【0398】在一些實施例中，抗CD3ε結合域包括與胺基酸序列GFTFNTYAMN (SEQ ID NO: 471)至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的VH CDR1序列；與胺基酸序列RIRSKYNNYATY (SEQ ID NO: 472)至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的VH CDR2序列；與胺基酸序列HGNFGNSYVSWFAY (SEQ ID NO: 221)至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的VH CDR3序列；與胺基酸序列RSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO: 222)至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的VL CDR1序列；與胺基酸序列GTNKRAP (SEQ ID NO: 223)至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的VL CDR2序列；及與胺基酸序列ALWYSNLWV (SEQ ID NO: 224)

至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的VL CDR3序列。

【0399】在一些實施例中，抗CD3ε結合域包括：至少包括胺基酸序列GFTFNTYAMN (SEQ ID NO: 471)的VH CDR1序列；至少包括胺基酸序列RIRSKYNNYATY (SEQ ID NO: 472)的VH CDR2序列；至少包括胺基酸序列HGNFGNSYVSWFAY (SEQ ID NO: 221)的VH CDR3序列；至少包括胺基酸序列GSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO: 478)的VL CDR1序列；至少包括胺基酸序列GTNKRAP (SEQ ID NO: 479)的VL CDR2；及至少包括胺基酸序列ALWYSNHWV (SEQ ID NO: 474)的VL CDR3序列。

【0400】在一些實施例中，抗CD3ε結合域包括：至少包括胺基酸序列GFTFNTYAMN (SEQ ID NO: 471)的VH CDR1序列；至少包括胺基酸序列RIRSKYNNYATY (SEQ ID NO: 472)的VH CDR2序列；至少包括胺基酸序列HGNFGNSYVSWFAY (SEQ ID NO: 221)的VH CDR3序列；至少包括胺基酸序列GSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO: 478)的VL CDR1序列；至少包括胺基酸序列GTNKRAP (SEQ ID NO: 223)的VL CDR2；及至少包括胺基酸序列ALWYSNHWV (SEQ ID NO: 474)的VL CDR3序列。

【0401】在一些實施例中，抗CD3ε結合域包括與胺基酸序列GFTFNTYAMN (SEQ ID NO: 471)至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的VH CDR1序列；與胺基酸序列RIRSKYNNYATY (SEQ ID NO: 472)至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的VH CDR2序列；與胺

基酸序列HGNFGNSYVSWFAY (SEQ ID NO: 221)至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的VH CDR3序列；與胺基酸序列GSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO: 478)至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的VL CDR1序列；與胺基酸序列GTNKRAP (SEQ ID NO: 223)至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的VL CDR2序列；及與胺基酸序列ALWYSNHWV (SEQ ID NO: 474)至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的VL CDR3序列。在一些實施例中，抗CD3ε結合域包括與胺基酸序列GFTFNTYAMN (SEQ ID NO: 471)至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的VH CDR1序列；與胺基酸序列RIRSKYNNYATY (SEQ ID NO: 472)至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的VH CDR2序列；與胺基酸序列HGNFGNSYVSWFAY (SEQ ID NO: 221)至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的VH CDR3序列；與胺基酸序列GSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO: 478)至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的VL CDR1序列；與胺基酸序列GTNKRAP (SEQ ID NO: 479)至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的VL CDR2序列；及與胺基酸序列ALWYSNHWV (SEQ ID NO: 474)至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的VL CDR3序列。

【0402】在一些實施例中，抗CD3ε結合域包括：至少包括胺基酸

序列GFTFSTYAMN (SEQ ID NO: 476)的VH CDR1序列；至少包括胺基酸序列RIRSKYNNYATY (SEQ ID NO: 477)的VH CDR2序列；至少包括胺基酸序列HGNFGDSYVSWFAY (SEQ ID NO: 473)的VH CDR3序列；至少包括胺基酸序列GSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO: 478)的CDR1序列；至少包括胺基酸序列GTNKRAP (SEQ ID NO: 223)的VL CDR2；及至少包括胺基酸序列ALWYSNHWV (SEQ ID NO: 474)的VL CDR3序列。

【0403】在一些實施例中，抗CD3ε結合域包括與胺基酸序列GFTFSTYAMN (SEQ ID NO: 476)至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的VH CDR1序列；與胺基酸序列RIRSKYNNYATY (SEQ ID NO: 477)至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的VH CDR2序列；與胺基酸序列HGNFGDSYVSWFAY (SEQ ID NO: 473)至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的VH CDR3序列；與胺基酸序列GSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO: 478)至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的VL CDR1序列；與胺基酸序列GTNKRAP (SEQ ID NO: 223)至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的VL CDR2序列；及與胺基酸序列ALWYSNHWV (SEQ ID NO: 474)至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的VL CDR3序列。

【0404】在一些實施例中，抗CD3ε結合域包括至少包括胺基酸VLWYSNRWV (SEQ ID NO: 475)的CDR3。在一些實施例中，抗CD3ε

結合域包括與胺基酸VLWYSNRWV (SEQ ID NO: 475)至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的CDR3。

【0405】 在一些實施例中，抗CD3ε結合域包括選自由以下組成之群之抗體或其抗原結合片段的一或多個複本：Fab片段、$F(ab')_2$片段、Fv片段、scFv、scAb、dAb、單域重鏈抗體及單域輕鏈抗體。在一些實施例中，抗CD3結合域包括結合CD3ε的Fv抗體片段(在本文中稱為抗CD3ε Fv片段)。在一些實施例中，抗CD3ε Fv抗體片段為經二硫鍵穩定之抗CD3結合Fv片段(dsFv)。在一些實施例中，抗CD3結合域就結合CD3而言為單價的。

【0406】 在一些實施例中，CD3結合區不為單鏈抗體。舉例而言，在一些態樣中，CD3結合區不為單鏈可變片段(scFv)。

【0407】 在一些實施例中，CD3結合區為含有可變重鏈(Hv，亦稱為VH)及可變輕鏈(Lv，亦稱為VL)的Fv抗體片段，諸如所述的任一者。在此類實施例之態樣中，免疫球蛋白Fc區為含有兩種不同Fc多肽的雜二聚體Fc區，其能夠達成Fc雜二聚體中之兩種多肽的雜二聚體結合，諸如章節III.C.2.b中所述的任一者。在此類實施例中，CD3結合區之可變重鏈(VH)與可變輕鏈(VL)依雜二聚體Fc的相對鏈連接。

【0408】 在一些實施例中，其抗CD3ε結合域包括重鏈可變區胺基酸序列與輕鏈可變區胺基酸序列之組合，該重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列包含選自SEQ ID NO: 225-274、417及459-462之群的胺基酸序列。在一些實施例中，其抗CD3ε結合域包括重鏈可變區胺基酸序列與輕鏈可變區胺基酸序列之組合，該重鏈可變區胺基酸序列選自SEQ ID NO: 225-255、460及462之群，且輕鏈可變區胺基酸序列包含選自

SEQ ID NO: 256-274、417、459及461之群的胺基酸序列。

【0409】在一些實施例中，其抗CD3ε結合域包括重鏈可變區胺基酸序列與輕鏈可變區胺基酸序列之組合，該重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列包含選自SEQ ID NO: 217、218、225-274、417、459-462及480之群的胺基酸序列。在一些實施例中，其抗CD3ε結合域包括重鏈可變區胺基酸序列與輕鏈可變區胺基酸序列之組合，該重鏈可變區胺基酸序列選自SEQ ID NO: 217、225-255、460、462及480之群，且輕鏈可變區胺基酸序列包含選自SEQ ID NO: 218、256-274、417、459及461之群的胺基酸序列。

【0410】在一些實施例中，其抗CD3ε結合域為包括重鏈可變胺基酸序列與輕鏈可變胺基酸序列之組合的Fv片段。在一些實施例中，其抗CD3ε結合域包括重鏈可變區胺基酸序列與輕鏈可變區胺基酸序列之組合，該重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列包含選自SEQ ID NO: 225-274、417及459-462之群的胺基酸序列。在一些實施例中，其抗CD3ε結合域為包括重鏈可變區胺基酸序列與輕鏈可變區胺基酸序列之組合的Fv片段，該重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列包含與選自由SEQ ID NO: 225-274、417及459-462組成之群之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的胺基酸序列。

【0411】在一些實施例中，其抗CD3ε結合域為包括重鏈可變胺基酸序列與輕鏈可變胺基酸序列之組合的Fv片段。在一些實施例中，其抗CD3ε結合域包括重鏈可變區胺基酸序列與輕鏈可變區胺基酸序列之組合，該重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列包含選自SEQ ID

NO: 217、218、225-274、417、459-462及480之群的胺基酸序列。在一些實施例中，其抗CD3ε結合域為包括重鏈可變胺基酸序列與輕鏈可變胺基酸序列之組合的Fv片段，該重鏈可變胺基酸序列及輕鏈可變胺基酸序列包含與選自由SEQ ID NO: 217、218、225-274、417、459-462及480組成之群之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的胺基酸序列。

【0412】在一些實施例中，其抗CD3ε結合域為包括與選自由SEQ ID NO: 225-255、460及462組成之群之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的重鏈可變胺基酸序列及與選自由SEQ ID NO: 256-274、417、459及461組成之群之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的輕鏈可變胺基酸序列的Fv，諸如dsFv片段。在一些實施例中，其抗CD3ε結合域包括重鏈可變區胺基酸序列與輕鏈可變區胺基酸序列之組合，該重鏈可變區胺基酸序列選自SEQ ID NO: 225-255、460及462之群且輕鏈可變區胺基酸序列包含選自SEQ ID NO: 256-274、417、459及461之群的胺基酸序列。在一些實施例中，其抗CD3ε結合域為包括選自SEQ ID NO: 225-255、460及462之群的重鏈可變胺基酸序列及選自由SEQ ID NO: 256-274、417、459及461組成之群的輕鏈可變胺基酸序列的Fv，諸如dsFv片段。在一些實施例中，抗CD3結合域為含有包含SEQ ID NO: 237之胺基酸序列的可變重鏈(VH)及包含SEQ ID NO: 265之胺基酸序列的可變輕鏈(VL)的Fv，諸如dsFv。在一些實施例中，抗CD3結合域為含有包含SEQ ID NO: 237之胺基酸序列的可變重鏈(VH)及包含SEQ ID NO: 417之胺基酸序列的可變輕鏈(VL)的Fv或

dsFv。

【0413】在一些實施例中，其抗CD3ε結合域為包括選自由SEQ ID NO: 217、225-255、460、462及480組成之群的重鏈可變胺基酸序列及選自由SEQ ID NO: 218、256-274、417、459及461組成之群的輕鏈可變胺基酸序列的Fv片段。在一些實施例中，其抗CD3ε結合域為包括與選自由SEQ ID NO: 217、225-255、460、462及480組成之群之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的重鏈可變胺基酸序列及與選自由SEQ ID NO: 218、256-274、417、459及461組成之群之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的輕鏈可變胺基酸序列的Fv片段。

【0414】在一些實施例中，抗CD3ε Fv抗體片段包括重鏈可變胺基酸序列與輕鏈可變胺基酸序列之組合，該重鏈可變胺基酸序列與選自由SEQ ID NO: 217、225-236、238-240、460及241組成之群之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致，且該輕鏈可變胺基酸序列與選自由SEQ ID NO: 218、256、258-264、266、268、270及461組成之群之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致。在一些實施例中，抗CD3ε Fv抗體片段包括重鏈可變胺基酸序列與輕鏈可變胺基酸序列之組合，該重鏈可變胺基酸序列選自SEQ ID NO: 217、225-236、238-240、460及241之群，且該輕鏈可變胺基酸序列選自由SEQ ID NO: 218、256、258-264、266、268、270、459及461之群。

【0415】在一些實施例中，其抗CD3ε結合域包括胺基酸序列與SEQ

ID NO: 217之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的可變重鏈(VH)。在一些實施例中，抗CD3ε結合域包括胺基酸序列與SEQ ID NO: 218之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的可變輕鏈(VL)。在一些實施例中，其抗CD3ε結合域包括胺基酸序列與SEQ ID NO: 217之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的可變重鏈(VH)及胺基酸序列與SEQ ID NO: 218之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的可變輕鏈(VL)。在一些實施例中，其抗CD3ε結合域包括包含SEQ ID NO: 217之胺基酸序列的可變重鏈(VH)及包含SEQ ID NO: 218之胺基酸序列的可變輕鏈(VL)。在一些實施例中，其抗CD3ε結合域包括包含SEQ ID NO: 217之胺基酸序列的可變重鏈(VH)及包含SEQ ID NO: 218之胺基酸序列的可變輕鏈(VL)。

【0416】 在一些實施例中，其抗CD3ε結合域包括胺基酸序列與SEQ ID NO: 460之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的可變重鏈(VH)。在一些實施例中，抗CD3ε結合域包括胺基酸序列與SEQ ID NO: 461之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的可變輕鏈(VL)。在一些實施例中，其抗CD3ε結合域包括胺基酸序列與SEQ ID NO: 460之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的可變重鏈(VH)及胺基酸序列與SEQ ID NO: 461之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、

95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的可變輕鏈(VL)。在一些實施例中，其抗CD3ε結合域包括包含SEQ ID NO: 460之胺基酸序列的可變重鏈(VH)。在一些實施例中，抗CD3ε結合域包括包含SEQ ID NO: 461之胺基酸序列的可變輕鏈(VL)。在一些實施例中，其抗CD3ε結合域包括包含SEQ ID NO: 460之胺基酸序列的可變重鏈(VH)及包含SEQ ID NO: 461之胺基酸序列的可變輕鏈(VL)。

【0417】 在特定實施例中，Fv為經二硫鍵穩定之Fv片段(dsFv)，其中V_H-V_L雜二聚體藉由鏈間二硫鍵穩定化。在一些實施例中，鏈間二硫鍵係藉由使VH及/或VL鏈之構架位置中的位置發生突變而經工程改造。在一些實施例中，依據Kabat編號，經二硫鍵穩定之抗CD3 Fv包含44突變為Cys的抗CD3 VH及依據Kabat編號之100突變為Cys的抗CD3 VL。舉例而言，在一些實施例中，VH鏈含有突變G44C且VL鏈含有突變G100C，各依據kabat編號。在一些實施例中，依據Kabat編號，經二硫鍵穩定之抗CD3 Fv包含位置105突變為Cys的抗CD3 VH及位置43突變為Cys的抗CD3 VL。

【0418】 在一些實施例中，抗CD3ε Fv抗體片段包括重鏈可變胺基酸序列與輕鏈可變胺基酸序列之組合，該重鏈可變胺基酸序列與選自由SEQ ID NO: 237及242-255及462組成之群之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致，且該輕鏈可變胺基酸序列與選自由SEQ ID NO: 257、265、267、269、271-274、417及459組成之群之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致。在任何此類實施例中之一些中，抗CD3 Fv為具有含有突變G44C之VH鏈及含有突變

G100C之VL鏈的dsFv，各依據kabat編號。在一些實施例中，抗CD3ε Fv抗體片段包括重鏈可變胺基酸序列與輕鏈可變胺基酸序列之組合，該重鏈可變胺基酸序列選自SEQ ID NO: 237及242-255及462之群，且該輕鏈可變胺基酸序列選自由SEQ ID NO: 257、265、267、269、271-274、417及459組成之群。

【0419】在一些實施例中，抗CD3ε Fv抗體片段包括重鏈可變胺基酸序列與輕鏈可變胺基酸序列之組合，該重鏈可變胺基酸序列與選自由SEQ ID NO: 237及242-255、462及480組成之群之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致，且該輕鏈可變胺基酸序列與選自由SEQ ID NO: 257、265、267、269、271-274、417及459組成之群之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致。在任何此類實施例中之一些中，抗CD3 Fv為具有含有突變G44C之VH鏈及含有突變G100C之VL鏈的dsFv，各依據kabat編號。在一些實施例中，抗CD3ε Fv抗體片段包括重鏈可變胺基酸序列與輕鏈可變胺基酸序列之組合，該重鏈可變胺基酸序列選自SEQ ID NO: 237及242-255、462及480之群，且該輕鏈可變胺基酸序列選自由SEQ ID NO: 257、265、267、269、271-274、417及459組成之群。

【0420】在一些實施例中，其抗CD3ε結合域包括胺基酸序列與SEQ ID NO: 237之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的可變重鏈(VH)。在一些實施例中，抗CD3ε結合域包括胺基酸序列與SEQ ID NO: 265之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一

致的可變輕鏈(VL)。在一些實施例中，其抗CD3ε結合域包括胺基酸序列與SEQ ID NO: 237之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的可變重鏈(VH)及胺基酸序列與SEQ ID NO: 265之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的可變輕鏈(VL)。在任何此類實施例中之一些中，抗CD3 Fv為具有含有突變G44C之VH鏈及含有突變G100C之VL鏈的dsFv，各依據kabat編號。在一些實施例中，其抗CD3ε結合域包括包含SEQ ID NO: 237之胺基酸序列的可變重鏈(VH)。在一些實施例中，抗CD3ε結合域包括包含SEQ ID NO: 265之胺基酸序列的可變輕鏈(VL)。在一些實施例中，其抗CD3ε結合域包括包含SEQ ID NO: 237之胺基酸序列的可變重鏈(VH)及包含SEQ ID NO: 265之胺基酸序列的可變輕鏈(VL)。

【0421】 在一些實施例中，其抗CD3ε結合域包括胺基酸序列與SEQ ID NO: 462之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的可變重鏈(VH)。在一些實施例中，抗CD3ε結合域包括胺基酸序列與SEQ ID NO: 459之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的可變輕鏈(VL)。在一些實施例中，其抗CD3ε結合域包括胺基酸序列與SEQ ID NO: 462之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的可變重鏈(VH)及胺基酸序列與SEQ ID NO: 459之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的可變輕鏈(VL)。在任何此類實施例中之一些中，抗CD3 Fv為具有含有突變G44C之VH鏈及含有突變

G100C之VL鏈的dsFv，各依據kabat編號。在一些實施例中，其抗CD3ε結合域包括包含SEQ ID NO: 462之胺基酸序列的可變重鏈(VH)。在一些實施例中，抗CD3ε結合域包括包含SEQ ID NO: 459之胺基酸序列的可變輕鏈(VL)。在一些實施例中，其抗CD3ε結合域包括包含SEQ ID NO: 462之胺基酸序列的可變重鏈(VH)及包含SEQ ID NO: 459之胺基酸序列的可變輕鏈(VL)。

【0422】 在一些實施例中，其抗CD3ε結合域包括胺基酸序列與SEQ ID NO: 480之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的可變重鏈(VH)。在一些實施例中，抗CD3ε結合域包括胺基酸序列與SEQ ID NO: 459之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的可變輕鏈(VL)。在一些實施例中，其抗CD3ε結合域包括胺基酸序列與SEQ ID NO: 480之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的可變重鏈(VH)及胺基酸序列與SEQ ID NO: 459之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致的可變輕鏈(VL)。在任何此類實施例中之一些中，抗CD3 Fv為具有含有突變G44C之VH鏈及含有突變G100C之VL鏈的dsFv，各依據kabat編號。在一些實施例中，其抗CD3ε結合域包括包含SEQ ID NO: 480之胺基酸序列的可變重鏈(VH)。在一些實施例中，抗CD3ε結合域包括包含SEQ ID NO: 459之胺基酸序列的可變輕鏈(VL)。在一些實施例中，其抗CD3ε結合域包括包含SEQ ID NO: 480之胺基酸序列的可變重鏈(VH)及包含SEQ ID NO: 459之胺基酸序列的可變輕鏈(VL)。

d.連接子

【0423】限制性多特異性多肽構築體含有連接子，該連接子使含有免疫球蛋白Fc區的第一組分與含有CD3結合區的第二組分連接或偶合。在一些實施例中，連接子定位於Fc區之C端區域的末端，使得Fc區位於CD3結合區的N端。應瞭解，由於所提供的限制性多特異性多肽構築體為多聚體，諸如含有第一與第二多肽的二聚體，該等多肽一起形成第一與第二組分，因此所提供的構築體包括使Fc部分與第一多肽之CD3結合區接合的連接子及使Fc部分與第二多肽之CD3結合區接合的連接子。在一些實施例中，第一多肽包括雜二聚體Fc區之第一Fc多肽、連接子，及CD3結合區之第一域(例如VH)，且第二多肽包括雜二聚體Fc區之第二Fc多肽、連接子及CD3結合區之第二域(例如VL)。典型地，存在於限制性多特異性多肽構築體之第一與第二多肽中的連接子相同。因此，在一些實施例中，CD3結合域之各域經由連接子(諸如相同連接子)連接至Fc (諸如雜二聚體Fc)之相對多肽。

【0424】用於融合蛋白中的各種多肽連接子已為人所知(參見例如Chen等人(2013) Adv. Drug. Deliv. 65:1357-1369；及國際PCT公開案第WO 2014/099997號、第WO2000/24884號；美國專利第5,258,498號；美國專利第5,525,491號；美國專利第5,525,491號、美國專利第6,132,992號)。

【0425】在一些實施例中，選擇連接子，使得當CD3結合區連接至多特異性多肽結合物之Fc區時，CD3結合區受到限制且在多特異性多肽構築體與細胞接觸後，不能或基本上不能與細胞(例如T細胞)表面上之CD3結合或接合。可以利用各種分析評估多特異性多肽構築體對CD3的結合或

接合，包括評估以下的分析：T細胞結合、使用報導體系統的NFAT活化、溶胞性T細胞活性、細胞介素產生及/或T細胞活化標記之表現。例示性分析展示於所提供的實例中。典型地，連接子亦為確保多肽構築體正確摺疊的連接子，其不展現與所連接多肽之活性或功能不一致的電荷，或與阻礙或改變所連接多肽之活性之一或多個域中之胺基酸殘基形成鍵或其他相互作用。在一些實施例中，連接子為多肽連接子。多肽連接子可為柔性連接子或剛性連接子或兩者之組合。在一些態樣中，連接子為短、中或長連接子。在一些實施例中，連接子具有至多40個胺基酸的長度。在一些實施例中，連接子具有至多25個胺基酸之長度。在一些實施例中，連接子具有至少或至少約2個胺基酸之長度。在一些態樣中，適合長度為例如至少一個且典型地少於約40個胺基酸殘基的長度，諸如2-25個胺基酸殘基、5-20個胺基酸殘基、5-15個胺基酸殘基、8-12個胺基酸。在一些實施例中，連接子為或為約2至24個胺基酸、2至20個胺基酸、2至18個胺基酸、2至14個胺基酸、2至12個胺基酸、2至10個胺基酸、2至8個胺基酸、2至6個胺基酸、6至24個胺基酸、6至20個胺基酸、6至18個胺基酸、6至14個胺基酸、6至12個胺基酸、6至10個胺基酸、6至8個胺基酸、8至24個胺基酸、8至20個胺基酸、8至18個胺基酸、8至14個胺基酸、8至12個胺基酸、8至10個胺基酸、10至24個胺基酸、10至20個胺基酸、10至18個胺基酸、10至14個胺基酸、10至12個胺基酸、12至24個胺基酸、12至20個胺基酸、12至18個胺基酸、12至14個胺基酸、14至24個胺基酸、14至20個胺基酸、14至18個胺基酸、18至24個胺基酸、18至20個胺基酸或20至24個胺基酸。在一些實施例中，連接子具有2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20個胺基酸的長度。

【0426】 在某些態樣中，連接子長度愈長，則當多特異性多肽結合物結合至其抗原(例如TAA)時，CD3結合愈大。因此，在一些態樣中，連接子具有大於12個胺基酸的長度，諸如大於13、14、15、16、17或18個胺基酸的長度。在一些實施例中，連接子之長度為12至40個胺基酸、12至30個胺基酸、12至24個胺基酸、12至18個胺基酸、12至15個胺基酸、15至40個胺基酸、15至30個胺基酸、15至24個胺基酸、15至18個胺基酸、18至40個胺基酸、18至30個胺基酸、18至24個胺基酸、24至40個胺基酸、24至30個胺基酸，或30至40個胺基酸。

【0427】 連接子可為天然存在的連接子、合成的連接子或兩者之組合。特別適合的連接子多肽主要包括選自甘胺酸(Gly)、絲胺酸(Ser)、丙胺酸(Ala)及蘇胺酸(Thr)的胺基酸殘基。舉例而言，連接子可含有至少75% (基於存在於肽連接子中之殘基之總數計算)(諸如至少80%、至少85%或至少90%)的選自Gly、Ser、Ala及Thr之胺基酸殘基。連接子亦可由僅Gly、Ser、Ala及/或Thr殘基組成。在一些實施例中，連接子含有1-25個甘胺酸殘基、5-20個甘胺酸殘基、5-15個甘胺酸殘基或8-12個甘胺酸殘基。在一些態樣中，適合的肽連接子典型地含有至少50%甘胺酸殘基，諸如至少75%甘胺酸殘基。在一些實施例中，肽連接子僅包含甘胺酸殘基。在一些實施例中，肽連接子僅包含甘胺酸及絲胺酸殘基。

【0428】 在一些實施例中，此等連接子主要由胺基酸甘胺酸及絲胺酸組成，在本文中表示為GS連接子。在一些實施例中，連接子含有(GGS)n，其中n為1至10，諸如1至5，例如1至3，諸如GGS(GGS)n (SEQ ID NO: 491)，其中n為0至10。在特定實施例中，連接子含有序列(GGGGS)n (SEQ ID NO: 313)，其中n為1至10或n為1至5，諸如1至3。在

其他實施例中，連接子含有(GGGGGS)n (SEQ ID NO: 314)，其中n為1至4，諸如1至3。連接子可包括上述任一者之組合，諸如2、3、4或5個GS、GGS、GGGGS及/或GGGGGS連接子之重複可以組合。在一些實施例中，此類連接子具有2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18或19個胺基酸的長度。

【0429】在一些實施例中，連接子為(依單字母胺基酸代碼)：GGS、GGGGS (SEQ ID NO: 315)，或GGGGGS (SEQ ID NO: 316)。在一些實施例中，GS連接子包含胺基酸序列GGSGGS，亦即$(GGS)_2$ (SEQ ID NO: 191)；GGSGGSGGS，亦即$(GGS)_3$ (SEQ ID NO: 192)；GGSGGSGGSGGS，亦即$(GGS)_4$ (SEQ ID NO: 193)；GGSGGSGGSGGSGGS，亦即$(GGS)_5$ (SEQ ID NO: 194)；GGGGGSGGGGGSGGGGGS，亦即$(G5S)_3$ (SEQ ID NO: 317)；GGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 319)及GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 318)。在一些實施例中，連接子為GGGGG (SEQ ID NO: 196)。在一些實施例中，連接子為PGGGG (SEQ ID NO: 444)。在一些實施例中，連接子為GGGG (SEQ ID NO: 195)。在任何上述實例中之一些中，絲胺酸可經丙胺酸置換(例如(Gly4Ala)或(Gly3Ala))。

【0430】在一些實施例中，連接子包括具有胺基酸序列Gly_xXaa-Gly_y-Xaa-Gly_z (SEQ ID NO: 320)的肽連接子，其中各Xaa獨立地選自丙胺酸(Ala)、纈胺酸(Val)、白胺酸(Leu)、異白胺酸(Ile)、甲硫胺酸(Met)、苯丙胺酸(Phe)、色胺酸(Trp)、脯胺酸(Pro)、甘胺酸(Gly)、絲胺酸(Ser)、蘇胺酸(Thr)、半胱胺酸(Cys)、酪胺酸(Tyr)、天冬醯胺(Asn)、

麩醯胺酸(Gln)、離胺酸(Lys)、精胺酸(Arg)、組胺酸(His)、天冬胺酸(Asp)及麩胺酸(Glu)，且其中x、y及z各為1-5範圍內的整數。在一些實施例中，各Xaa獨立地選自由Ser、Ala及Thr組成之群。在一個特定變化形式中，x、y及z中之每一者等於3 (藉此產生具有胺基酸序列Gly-Gly-Gly-Xaa-Gly-Gly-Gly-Xaa-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO: 321)的肽連接子，其中各Xaa如上所述選擇。

【0431】 在一些實施例中，連接子為基於(SSSSG)n (SEQ ID NO: 322)模體之重複的富絲胺酸連接子，其中n為至少1，然而y可為2、3、4、5、6、7、8及9。

【0432】 在一些情況下，可能需要向肽連接子提供一些剛性。此可藉由在肽連接子之胺基酸序列中包括脯胺酸殘基來實現。因此，在一些實施例中，連接子在肽連接子之胺基酸序列中包含至少一個脯胺酸殘基。舉例而言，肽連接子可以具有胺基酸序列，其中至少25% (例如至少50%或至少75%)之胺基酸殘基為脯胺酸殘基。在一個特定實施例中，肽連接子僅包含脯胺酸殘基。

【0433】 在一些態樣中，肽連接子包含至少一個半胱胺酸殘基，諸如一個半胱胺酸殘基。舉例而言，在一些實施例中，連接子包含至少一個半胱胺酸殘基及選自由Gly、Ser、Ala及Thr組成之群的胺基酸殘基。在一些此類實施例中，連接子包含甘胺酸殘基及半胱胺酸殘基，諸如僅包含甘胺酸殘基及半胱胺酸殘基。典型地，每個肽連接子包括僅一個半胱胺酸殘基。包含半胱胺酸殘基之特定連接子的一個實例包括具有胺基酸序列Gly_m-Cys-Gly_n之肽連接子，其中n及m各為整數1-12，例如3-9、4-8或4-7。在一個特定變化形式中，此類肽連接子具有胺基酸序列GGGGG-C-

GGGGG (SEQ ID NO: 323)。

【0434】 在一些實施例中，融合蛋白中之連接子為結構化或限制性連接子。在特定實施例中，結構化連接子含有序列(AP)n或(EAAAK)n (SEQ ID NO: 134)，其中n為2至20，優選4至10，包括(但不限於) AS-(AP)n-GT (SEQ ID NO: 135)或AS-(EAAAK)n-GT (SEQ ID NO: 136)，其中n為2至20，諸如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15。在其他實施例中，連接子包含序列(GGGGA)n (SEQ ID NO: 137)、(PGGGS)n (SEQ ID NO: 138)、(AGGGS)n (SEQ ID NO: 139)或GGS-(EGKSSGSGSESKST)n-GGS (SEQ ID NO: 140，其中n為2至20)、(ADAAP)n (SEQ ID NO: 545，其中n為2至20)、(ADAAP)n-G (SEQ ID NO: 546，其中n為2至20)、(GEPQG)n (SEQ ID NO: 547，其中n為2至20)、(GEPQG)n-G (SEQ ID NO: 548，其中n為2至20)、(AGGEP)n (SEQ ID NO: 549，其中n為2至20)、(AGGEP)n-G (SEQ ID NO: 550，其中n為2至20)、(AGSEP)n (SEQ ID NO: 551，其中n為2至20)、(AGSEP)n-G (SEQ ID NO: 552，其中為2至20)、(GGGEQ)n (SEQ ID NO: 553，其中n為2至20)、(GGGEQ)n-G (SEQ ID NO: 554，其中n為2至20)。在一些實施例中，連接子為SSSASASSSA (SEQ ID NO: 141)、GSPGSPG (SEQ ID NO: 142)、ATTTGSSPGPT (SEQ ID NO: 143)、ADAAPADAAPG (SEQ ID NO: 555)、GEPQGGEPQGG (SEQ ID NO: 556)、AGGEPAGGEPG (SEQ ID NO: 557)、AGSEPAGSEPG (SEQ ID NO: 558)或GGGEQGGGEQG (SEQ ID NO: 559)。在一些實施例中，此類連接子藉助於其結構可對蛋白水解降解更具抗性，藉此在活體內注射時提供優勢。在一些實施例中，此類連接子帶負電荷且可更適於抑制CD3結

合域結合至CD3。

【0435】在一些實施例中，連接子不為可裂解連接子，亦稱為不可裂解連接子。在一些實施例中，蛋白酶不能使連接子裂解。在一些實施例中，不為可裂解連接子或不可被蛋白酶裂解的連接子為對於活體內遞送或重組產生而言通常穩定的連接子。在一些態樣中，不可被蛋白酶裂解的連接子包括不含有至少一個肽鍵的彼等連接子，所述肽鍵較佳位於可裂解肽序列內或蛋白酶識別位點處。在特定實施例中，不可裂解連接子不為蛋白酶的目標受質，使得其相較於含有相同蛋白酶之受質識別位點的連接子優先或特異性地被蛋白酶裂解。

【0436】在一些實施例中，連接子不含有特定蛋白酶之受質識別位點或裂解位點，該位點為蛋白酶之活性位點所識別、被蛋白酶裂解的序列。典型地，例如，對於絲胺酸蛋白酶而言，裂解序列係由受質中之P1-P4及P1'-P4'胺基酸構成，其中裂解發生於P1位置之後。典型地，絲胺酸蛋白酶的裂解序列為長度與多種蛋白酶之擴展受質特異性匹配的六個殘基，但視蛋白酶而定可為較長或較短的。典型地，連接子不包括被蛋白酶識別的P1-P1'易裂鍵序列。在一些態樣中，不可裂解連接子或不含有被蛋白酶特異性識別裂解之受質識別位點的連接子為蛋白酶對其之裂解作用實質性小於蛋白酶之目標受質裂解作用的連接子。

【0437】在一些實施例中，連接子為可裂解連接子。在一些態樣中，可裂解連接子為進一步包括作為蛋白酶受質之序列(因存在至少一個可在生理條件下斷裂的鍵)的連接子，諸如上述任一者。在一些情況下，可裂解連接子容易在活體內存在的特定條件下發生裂解或對此裂解敏感，諸如在暴露於細胞外蛋白酶(包括活體內存在於細胞環境中的彼等蛋白酶)

之後。在一些情況下，蛋白酶可以存在於特定生理學微環境(諸如腫瘤微環境)中，藉此限制裂解可能發生的位點。

【0438】 蛋白酶典型地展現特定目標受質相較於另一種非目標受質之裂解特異性或偏好。此類特異性程度可基於序列(例如連接子)之裂解速率常數測定，該速率常數為蛋白酶針對其受質之偏好及酶效率的量度。測定在多種濃度之受質存在下裂解隨時間增加之速率的任何方法可以用於計算特異性常數。舉例而言，受質連接至螢光部分，該螢光部分在蛋白酶裂解後釋放。藉由測定不同蛋白酶濃度下的裂解速率，可測定特定蛋白酶針對特定連接子的特異性裂解常數(k_{cat}/K_m)。在一些實施例中，可裂解連接子為能夠被蛋白酶以至少約1×10^4 $M^{-1}S^{-1}$或至少5×10^4 $M^{-1}S$、至少10×10^4 $M^{-1}S$、至少10×10^5 $M^{-1}S$或更大之速率特異性裂解的連接子。

【0439】 在一些實施例中，本發明之限制性多特異性多肽構築體包括連接第一及第二組分的可裂解連接子。在一些實施例中，可裂解連接子包括可以充當蛋白酶(通常為細胞外蛋白酶)之受質的胺基酸序列。舉例而言，可裂解連接子可包括含有至少一個肽鍵的裂解序列，該至少一個肽鍵較佳位於蛋白酶之可裂解肽序列內。適合蛋白酶包括例如基質金屬蛋白酶(MMP)、半胱胺酸蛋白酶、絲胺酸蛋白酶及纖維蛋白溶酶活化因子，其在諸如類風濕性關節炎或癌症之疾病中以增強的方式形成或活化，引起過度組織降解、發炎及轉移。在特定實施例中，蛋白酶為腫瘤、活化免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)或腫瘤微環境中之細胞產生的蛋白酶。在一些實施例中，蛋白酶為顆粒酶B、間質蛋白酶或MMP，諸如MMP-2。

【0440】 可以基於與表現目標之細胞鄰近之腫瘤所產生的蛋白酶及/或與多特異性多肽構築體之所需目標共定域於組織中之腫瘤所產生的蛋白

酶來選擇可裂解連接子。文獻中已報導在多種癌症(例如實體腫瘤)中具有已知受質之蛋白酶水準增加。參見例如La Rocca等人, (2004) British J. of Cancer 90(7): 1414-1421。

【0441】 在一些實施例中，連接限制性多特異性多肽構築體之第一與第二組分的可裂解連接子被蛋白酶裂解，該蛋白酶係由被該等組分之一活化的免疫效應細胞產生。舉例而言，涵蓋效應子致能或增強型IgG Fc區的多特異性多肽構築體能夠在與目標抗原接合時誘導ADCC。ADCC之關鍵之處為效應細胞(亦即NK細胞及細胞毒性T細胞)釋放顆粒酶B及穿孔蛋白。釋放後，顆粒酶B以其介導細胞凋亡的穿孔蛋白依賴性方式進入目標細胞。重要的是，顆粒酶B在效應細胞與目標細胞之間的細胞外突觸內具有活性。在一些實施例中，連接多特異性多肽構築體之第一與第二組分的可裂解連接子藉由顆粒酶B裂解。顆粒酶B在多特異性多肽構築體組分之一介導的效應細胞活化期間釋放。在一些實施例中，顆粒酶B及其他蛋白酶可由免疫效應細胞(包括活化T細胞或NK細胞)產生。在一些實施例中，多特異性多肽構築體結合TAA後，T細胞藉由CD3接合活化可釋放此類蛋白酶，此類蛋白酶接著可使特定可裂解連接子裂解，藉此增強或增加CD3結合分子接合CD3之活性。在一些實施例中，裂解可以擴增或增強多特異性構築體在以未裂解狀態結合至TAA時所達成的活性。

【0442】 例示性受質包括(但不限於)可被以下酶或蛋白酶中之一或多者裂解的受質：ADAMS、ADAMTS，例如ADAM8；ADAM9；ADAM10；ADAM12；ADAM15；ADAM17/TACE；ADAMDEC1；ADAMTS1；ADAMTS4；ADAMTS5；天冬胺酸蛋白酶，例如BACE或腎素；天冬胺酸組織蛋白酶，例如組織蛋白酶D或組織蛋白酶E；凋亡蛋

白酶，例如凋亡蛋白酶1、凋亡蛋白酶2、凋亡蛋白酶3、凋亡蛋白酶4、凋亡蛋白酶5、凋亡蛋白酶6、凋亡蛋白酶7、凋亡蛋白酶8、凋亡蛋白酶9、凋亡蛋白酶10或凋亡蛋白酶14；半胱胺酸組織蛋白酶，例如組織蛋白酶B、組織蛋白酶C、組織蛋白酶K、組織蛋白酶L、組織蛋白酶S、組織蛋白酶V/L2、組織蛋白酶X/Z/P；半胱胺酸蛋白酶，例如克魯茲蛋白酶(Cruzipain)；豆莢蛋白(Legumain)；卵巢腫瘤去泛素化酶-2 (Otubain-2)；KLKs，例如KLK4、KLK5、KLK6、KLK7、KLK8、KLK10、KLK11、KLK13或KLK14；金屬蛋白酶，例如穿膜肽酶(Meprin)；腦啡肽酶(Neprilysin)；PSMA；BMP-1；MMPs，例如MMP1、MMP2、MMP3、MMP7、MMP8、MMP9、MMP10、MMP11、MMP12、MMP13、MMP14、MMP15、MMP16、MMP17、MMP19、MMP20、MMP23、MMP24、MMP26或MMP27；絲胺酸蛋白酶，例如活化蛋白C、組織蛋白酶A、組織蛋白酶G、凝乳酶、凝血因子蛋白酶(例如FVIIa、FIXa、FXa、FXIa、FXIIa)、彈性蛋白酶、顆粒酶B、胍基苯甲酸蛋白酶、HtrA1、人類嗜中性球彈性蛋白酶、乳鐵蛋白、通道活化蛋白酶(Marapsin)、NS3/4A、PACE4、纖維蛋白溶酶、PSA、tPA、凝血酶、類胰蛋白酶、uPA；第II型跨膜絲胺酸蛋白酶(TTSPs)，例如DESC1、DPP-4、FAP、第二型穿膜絲胺酸蛋白酶(Hepsin)、間質蛋白酶-2、間質蛋白酶、TMPRSS2、TMPRSS3或TMPRSS4；及其任何組合。

【0443】 在一些實施例中，可裂解連接子藉由多種蛋白酶裂解，例如2種或更多種蛋白酶、3種或更多種蛋白酶、4種或更多種蛋白酶等。

【0444】 在一些實施例中，選擇可裂解連接子用於特定蛋白酶，例如已知由與表現目標之細胞鄰近之腫瘤產生的蛋白酶及/或由與多特異性

多肽構築體之目標共定域之腫瘤產生的蛋白酶。

【0445】 在一些實施例中，可裂解連接子含有受質識別位點或特定蛋白酶裂解位點，其為蛋白酶活性位點所識別、藉由蛋白酶裂解的序列。典型地，例如，對於絲胺酸蛋白酶而言，裂解序列係由受質中之P1-P4及P1'-P4'胺基酸構成，其中裂解發生於P1位置之後。典型地，絲胺酸蛋白酶的裂解序列為長度與多種蛋白酶之擴展受質特異性匹配的六個殘基，但視蛋白酶而定可為較長或較短的。典型地，可裂解連接子包括被蛋白酶識別的P1-P1'易裂鍵序列。在一些態樣中，可裂解連接子經工程改造以引入能夠被特定蛋白酶裂解的肽鍵，例如藉由引入受質識別位點序列或蛋白酶裂解序列。

【0446】 在一些實施例中，可裂解連接子包括兩種或更多種受質序列之組合。在一些實施例中，各受質序列藉由相同蛋白酶裂解。在一些實施例中，至少兩種受質序列藉由不同蛋白酶裂解。在一些實施例中，可裂解連接子包含作為顆粒酶B受質的胺基酸。在一些實施例中，顆粒酶B可裂解連接子含有具有通式P4 P3 P2 P1 ↓ P1'的胺基酸序列(SEQ ID NO: 334)，其中P4為胺基酸I、L、Y、M、F、V或A；P3為胺基酸A、G、S、V、E、D、Q、N或Y；P2為胺基酸H、P、A、V、G、S或T；P1為胺基酸D或E；且P1'為胺基酸I、L、Y、M、F、V、T、S、G或A。在一些實施例中，顆粒酶B可裂解連接子含有具有通式P4 P3 P2 P1 ↓ P1'的胺基酸序列(SEQ ID NO: 335)，其中P4為胺基酸I或L；P3為胺基酸E；P2為胺基酸P或A；P1為胺基酸D；且P1'為胺基酸I、V、T、S或G。

【0447】 在一些實施例中，顆粒酶B受質包含胺基酸序列LEAD (SEQ ID NO: 336)、LEPD (SEQ ID NO: 337)或LEAE (SEQ ID NO:

338)。在一些實施例中，可裂解連接子含有胺基酸序列，可裂解連接子包含胺基酸序列IEPDI (SEQ ID NO: 339)、LEPDG (SEQ ID NO: 340)、LEADT (SEQ ID NO: 341)、IEPDG (SEQ ID NO: 342)、IEPDV (SEQ ID NO: 343)、IEPDS (SEQ ID NO: 344)、IEPDT (SEQ ID NO: 345)、IEPDP (SEQ ID NO: 482)、LEPDG (SEQ ID NO: 340)或LEADG (SEQ ID NO: 334)。

【0448】 在一些實施例中，可裂解連接子包含作為間質蛋白酶受質的胺基酸。在一些實施例中，可裂解連接子包含序列P1QAR↓(A/V)(SEQ ID NO: 346)，其中P1為任何胺基酸。在一些實施例中，可裂解連接子包含序列RQAR(A/V)(SEQ ID NO: 347)。在一些實施例中，間質蛋白酶受質包含胺基酸序列RQAR (SEQ ID NO: 348)。在一些實施例中，可裂解連接子包含胺基酸序列RQARV (SEQ ID NO: 349)。

【0449】 在一些實施例中，可裂解連接子包含作為一或多種基質金屬蛋白酶(MMPs)之受質的胺基酸。在一些實施例中，MMP為MMP-2。在一些實施例中，可裂解連接子含有通式P3 P2 P1 ↓ P1' (SEQ ID NO: 350)，其中P3為P、V或A；P2為Q或D；P1為A或N；且P1'為L、I或M。在一些實施例中，可裂解連接子含有通式P3 P2 P1 ↓ P1' (SEQ ID NO: 351)，其中P3為P；P2為Q或D；P1為A或N；且P1'為L或I。在一些實施例中，MMP受質包含胺基酸序列PAGL (SEQ ID NO: 352)。

【0450】 在一些實施例中，可裂解連接子包含作為顆粒酶B受質之胺基酸序列與作為間質蛋白酶受質之胺基酸序列之組合。在一些實施例中，可裂解連接子包含胺基酸序列LEAD (SEQ ID NO: 336)與胺基酸序列RQAR (SEQ ID NO: 348)之組合。

【0451】 在一些實施例中，可裂解連接子包含作為顆粒酶B受質之胺基酸序列與作為MMP受質之胺基酸序列之組合。在一些實施例中，可裂解連接子包含胺基酸序列LEAD (SEQ ID NO: 336)與胺基酸序列PAGL (SEQ ID NO: 352)之組合。

【0452】 在一些實施例中，可裂解連接子包含作為間質蛋白酶受質之胺基酸序列與作為MMP受質之胺基酸序列之組合。在一些實施例中，可裂解連接子包含胺基酸序列RQAR (SEQ ID NO: 348)與胺基酸序列PAGL (SEQ ID NO: 352)之組合。

【0453】 在一些實施例中，可裂解連接子包含作為顆粒酶B受質之胺基酸序列、作為間質蛋白酶受質之胺基酸序列與作為MMP受質之胺基酸序列之組合。在一些實施例中，可裂解連接子包含作為顆粒酶B受質之胺基酸序列與作為MMP受質之胺基酸序列之組合。在一些實施例中，可裂解連接子包含胺基酸序列LEAD (SEQ ID NO: 336)、胺基酸序列RQAR (SEQ ID NO: 348)與胺基酸序列PAGL (SEQ ID NO: 352)之組合。

【0454】 可裂解連接子可包括任何已知連接子。可裂解連接子之實例描述於Be'liveau等人(2009) FEBS Journal, 276；美國公開申請案第US20160194399號；第US20150079088號；第US20170204139號；第US20160289324號；第US20160122425號；第US20150087810號；第US20170081397號；美國專利第US9644016號。

【0455】 在一些實施例中，可裂解連接子包含選自由以下組成之群之胺基酸序列：TGLEADGSPAGLGRQARVG (SEQ ID NO: 353)；TGLEADGSRQARVGPAGLG (SEQ ID NO: 354)；TGSPAGLEADGSRQARVGS (SEQ ID NO: 355)；

TGPAGLGLEADGSRQARVG (SEQ ID NO: 356) ;

TGRQARVGLEADGSPAGLG (SEQ ID NO: 357) ;

TGSRQARVGPAGLEADGS (SEQ ID NO: 358) ; 及

TGPAGLGSRQARVGLEADGS (SEQ ID NO: 359) ;

GPAGLGLEPDGSRQARVG (SEQ ID NO: 360) ;

GGSGGGGIEPDIGGSGGS (SEQ ID NO: 361) ;

GGSGGGGLEADTGGSGGS (SEQ ID NO: 362) ; GSIEPDIGS (SEQ ID NO: 363) ; GSLEADTGS (SEQ ID NO: 364) ;

GGSGGGGIEPDGGGSGGS (SEQ ID NO: 365) ;

GGSGGGGIEPDVGGSGGS (SEQ ID NO: 366) ;

GGSGGGGIEPDSGGSGGS (SEQ ID NO: 367) ;

GGSGGGGIEPDTGGSGGS (SEQ ID NO: 368) ; GGGSLEPDGSGS (SEQ ID NO: 369) ; GPAGLGLEADGSRQARVG (SEQ ID NO: 370)、

GGEGGGGSGGSGGGS (SEQ ID NO: 371) ;

GSSAGSEAGGSGQAGVGS (SEQ ID NO: 372) ;

GGSGGGGLEAEGSGGGGS (SEQ ID NO: 373) ;

GGSGGGGIEPDPGGSGGS(SEQ ID NO: 374) ;

TGGSGGGGIEPDIGGSGGS (SEQ ID NO: 375)。

e. 共刺激結合域

【0456】本發明之多特異性多肽構築體包括結合共刺激受體的一或多個共刺激受體結合區(CRBR)。在一些實施例中，所提供多特異性多肽構築體之一或多個CRBR結合T細胞上所表現的共刺激受體。在一些實施例中，共刺激受體在活化T細胞之表面上受到上調、誘導或表現。在一些

態樣中，CRBR結合共刺激受體且刺激共刺激受體。在一些實施例中，共刺激受體對多特異性多肽CRBR之促效性結合誘導T細胞之下游信號傳導，以在CD3接合之後強化或增強T細胞活化或功能。在一些實施例中，CRBR或CRBRs中之每一者獨立地為抗體或抗原結合片段、共刺激受體之天然同源結合搭配物、抗運載蛋白(經工程改造之脂質運載蛋白)、錨蛋白重複蛋白(Darpin)、菲諾體(Fynomer)、生替林(Centyrin)(經工程改造之纖維結合蛋白III域)、胱胺酸結點域、阿菲林(Affilin)、親和抗體或經工程改造之CH3域。

【0457】 在一些實施例中，CRBR或CRBRs (諸如第一CRBR及第二CRBR)中之每一者獨立地包括抗體或其抗原結合片段之一或多個複本。在一些實施例中，CRBR或CRBRs (諸如第一抗原結合域及第二CRBR)中之每一者獨立地包括選自由以下組成之群之抗體或其抗原結合片段的一或多個複本：Fab片段、$F(ab')_2$片段、Fv片段、scFv、scAb、dAb、單域重鏈抗體及單域輕鏈抗體。

【0458】 在一些實施例中，CRBR或CRBRs (諸如第一CRBR及第二CRBR)中之每一者獨立地為單鏈抗體。在一些實例中，單鏈為scFv、scAb、單域重鏈抗體或單域輕鏈抗體。

【0459】 在一些實施例中，CRBR或CRBRs (諸如第一CRBR及第二CRBR)中之每一者獨立地包括一或多個單域抗體(sdAb)片段，例如V_HH、V_{NAR}、經工程改造之V_H或V_K域。V_HH可由天然駱駝科單獨重鏈抗體產生，由產生單獨重鏈抗體之經基因修飾之嚙齒動物產生，或初始/合成駱駝科或人類化駱駝科單域抗體文庫產生。V_{NAR}可由軟骨魚單獨重鏈抗體產生。已執行各種方法以利用習知的雜二聚體V_H及V_K域產生單體sdAb，

包括界面工程改造及選擇特定生殖系家族。

【0460】在一些實施例中，多特異性多肽構築體之CRBR或CRBRs(諸如第一CRBR及/或第二CRBR)中之每一者獨立地含有結合共刺激受體的至少一個sdAb或scFv。在一些實施例中，結合共刺激受體的至少一個scFv或sdAb定位於相對於Fc區的胺基端及/或相對於多特異性多肽構築體之CD3結合區的羧基端。在一些實施例中，多特異性多肽構築體僅含有一個結合至共刺激受體、可定位於相對於Fc區之胺基端及/或相對於CD3結合區之羧基端的scFv或sdAb。在一些實施例中，多特異性多肽構築體含有結合至共刺激受體、定位於相對於Fc區之胺基端及/或相對於CD3結合區之羧基端的兩個scFv或sdAb。

【0461】在一些實施例中，多特異性多肽構築體係由兩種多肽形成或包括兩種多肽，包括第一多肽，該第一多肽包含雜二聚體Fc區之第一Fc多肽、連接子、抗CD3抗體或抗原結合片段(例如Fv)之VH域，及結合至共刺激受體的scFv或sdAb；及第二多肽，該第二多肽包含雜二聚體Fc區之第二Fc多肽、連接子、抗CD3抗體或抗原結合片段(例如Fv)之VL域及視情況存在之結合至共刺激受體之另一相同或不同scFv或sdAb。結合共刺激受體的scFv或sdAb可定位於相對於雜二聚體Fc之Fc多肽的胺基端及/或相對於CD3結合區之VH或VL鏈的羧基端。多特異性多肽構築體之第一及/或第二多肽中的至少一者亦包括結合TAA或其鏈的抗原結合域，如章節II.4中所述。在一些實施例中，結合TAA的抗原結合域為scFv或sdAb且作為多特異性多肽構築體之第一及/或第二多肽的一部分包括在內。在一些實施例中，結合TAA的抗原結合域為Fab，且多特異性多肽構築體另外由第三多肽形成，其中至少第一與第二多肽包括結合TAA之Fab

鏈(例如Fab之VH-CH1或VL-CL)且第三多肽含有結合TAA之Fab之另一鏈(例如Fab之另一VH-CH1或VL-CL)。

【0462】 在一些實施例中，CRBR或CRBRs (諸如第一CRBR及/或第二CRBR)中之每一者獨立地含有超過一個鏈。在一些實施例中，多特異性多肽構築體之CRBR或CRBRs (諸如第一CRBR及/或第二CRBR)中之每一者獨立地含有組裝為FAB的VH及VL序列。

【0463】 在一些實施例中，多特異性多肽構築體之CRBR抗原結合域或各CRBR抗原結合域(諸如第一抗原結合域及/或第二抗原結合域)獨立地含有結合共刺激受體之Fab抗體的VH-CH1 (Fd)及VL-CL。在一些實施例中，含有VH-CH1 (Fd)及VL-CL的Fab抗體定位於相對於Fc區的胺基端及/或相對於多特異性多肽構築體之CD3結合區的羧基端。在一些實施例中，多特異性多肽構築體僅含有一個結合至共刺激受體、含有VH-CH1 (Fd)或VL-CL的Fab抗體，該Fab抗體可定位於相對於Fc區的胺基端及/或相對於CD3結合區的羧基端。在一些實施例中，多特異性多肽構築體含有結合至共刺激受體、各含有VH-CH1 (Fd)及VL-CL的兩個Fab抗體片段，其中一者定位於相對於Fc區的胺基端且另一者定位於相對於CD3結合區的羧基端。

【0464】 在一些實施例中，多特異性多肽構築體係由三種或更多種多肽形成或包括三種或更多種多肽，包括第一多肽，該第一多肽包含雜二聚體Fc區之第一Fc多肽、連接子及結合至共刺激受體之Fab抗體片段的VH-CH1 (Fd)或VL-CL；第二多肽，該第二多肽包含雜二聚體Fc區之第二Fc多肽、連接子及視情況存在之結合至共刺激受體之Fab抗體片段的相同VH-CH1 (Fd)或VL-CL；及第三多肽，該第三多肽包含結合至共刺激受

體之Fab抗體片段的VH-CH1 (Fd)或VL-CL中之另一者。多特異性多肽構築體之第一、第二及/或第三多肽亦可包括B7H3 VHH域，諸如所述任一者。

【0465】在一些實施例中，CRBR或CRBRs中之每一者獨立地為或包括共刺激受體之天然(原生)同源結合搭配物(例如天然配位體)，或對共刺激受體展現結合活性的其變異體。

【0466】在一些實施例中，所提供多特異性多肽構築體之一或多個CRBR結合T細胞上所表現的共刺激受體。在一些實施例中，超過一個CRBR結合至共刺激受體且CRBRs (諸如第一CRBR及第二CRBR)中之每一者結合相同共刺激受體。在一些實施例中，CRBRs (諸如第一CRBR及CRBRs)中之每一者結合不同共刺激受體。在一些實施例中，CRBRs (諸如第一CRBR及第二CRBR)中之每一者結合相同共刺激受體上之不同抗原決定基。在一些實施例中，CRBRs (諸如第一抗原-CRBR及CRBR)中之每一者結合相同共刺激受體上之相同抗原決定基。

【0467】在一些實施例中，CRBR或結合共刺激受體之CRBRs中之每一者獨立地對共刺激受體產生單價、二價、三價或四價結合。

【0468】在一些實施例中，抗原結合域對TAA產生單價、二價、三價或四價結合。在一些實施例中，對TAA的二價結合包含結合相同抗原之相同抗原決定基(例如單抗原決定基)的兩個抗原結合域。在一些實施例中，對TAA的二價結合包含結合相同抗原之不同抗原決定基(例如雙抗原決定基)的兩個抗原結合域。在一些實施例中，對TAA的單價結合包含結合抗原之一個抗原決定基(例如單抗原決定基)的一個抗原結合域。

【0469】在一些實施例中，共刺激受體表現於T細胞上，諸如獲自

個體的初始T細胞。在一些實施例中，共刺激受體表現於人類T細胞上，諸如獲自人類個體的初始人類T細胞。

【0470】在一些實施例中，共刺激受體為腫瘤壞死因子(TNF)受體家族成員。在一些實施例中，共刺激受體為免疫球蛋白超家族(IgSF)成員。在一些實施例中，共刺激受體為B7受體家族成員。

【0471】在一些實施例中，共刺激受體選自由以下組成之群：41BB (CD137)、OX40 (CD134)、CD27、糖皮質激素誘導之TNFR相關蛋白(GITR)、CD28、ICOS、CD40、B細胞活化因子受體(BAFF-R)、B細胞成熟抗原(BCMA)、跨膜活化因子及CAML相互作用因子(TACI)，及NKG2D。在一些實施例中，共刺激受體係選自41BB、OX40、GITR、ICOS或CD28。在一些實施例中，共刺激受體係選自41BB、OX40或GITR。

【0472】在一些實施例中，共刺激受體為41BB。在一些實施例中，共刺激受體為OX40。在一些實施例中，共刺激受體為GITR。在一些實施例中，共刺激受體為ICOS。在一些實施例中，共刺激受體為CD28。

【0473】在一些實施例中，多特異性多肽之CRBR為或包含針對共刺激受體的促效性結合分子。CRBR可以結合至共刺激受體且起始、誘導或刺激與受體天然配位體所起始、誘導或刺激相似或相同的反應或活性。在一些態樣中，CRBR對共刺激受體的結合誘導或刺激的下游信號為受體天然配位體所起始、誘導或刺激之信號的大於5%、大於10%、大於20%、大於30%、大於40%、大於50%、大於60%、大於70%、大於80%、大於90%或大於100%。

【0474】在一些實施例中，一或多個CRBR為結合至共刺激受體

41BB (CD137)、OX40 (CD134)、CD27、糖皮質激素誘導之TNFR相關蛋白(GITR)、CD28、ICOS、CD40、B細胞活化因子受體(BAFF-R)、B細胞成熟抗原(BCMA)的抗體或其片段。在一些實施例中，一或多個CRBR為結合至共刺激受體41BB、OX40、GITR、ICOS或CD28的抗體或其片段。在一些實施例中，一或多個CRBR為結合至共刺激受體41BB、OX40或GITR的抗體或其片段。用於結合41BB、OX40及GITR的例示性多肽分別描述於PCT公開案第WO2017123650號、第WO2017123673號及第WO2017015623號中。在一些實施例中，一或多個CRBR為結合共刺激受體的單域抗體(sdAb)，諸如PCT公開案第WO2017123650號、第WO2017123673號及第WO2017015623號所述的彼等物。

【0475】在一些實例中，共刺激受體結合區(CRBR)結合或包含41BB (CD137)、OX40 (CD134)、CD27、糖皮質激素誘導之TNFR相關蛋白(GITR)、CD28、ICOS、CD40、B細胞活化因子受體(BAFF-R)、B細胞成熟抗原(BCMA)、跨膜活化因子及CAML相互作用因子(TACI)、NKG2D之天然同源結合搭配物。在一些實施例中，天然同源結合搭配物係選自41BB配位體(41BBL)、OX40L (CD252)、CD70、GITR配位體/TNFSF18、CD80 (B7-1)、CD86 (B7-2)、ICOS配位體(ICOSL)、CD154 (CD40L)、B細胞活化因子(BAFF)、A增殖誘導配位體(APRIL)、NKG2D配位體，或其功能片段。

【0476】在一些實施例中，共刺激受體結合區(CRBR)為結合41BB的抗體或抗原結合片段。在特定實例中，結合4-1BB的CRBR為單域抗體。在一些實施例中，sdAb含有CDR1 GFSFSINAMG (SEQ ID NO: 468中所示)、CDR2 AIESGRNTV (SEQ ID NO: 469中所示)及CDR3

LKGNRVVSPSVAY (SEQ ID NO: 470中所示)。靶向41BB之sdAb之實例描述於PCT公開案第WO2017123650號中。

【0477】 CRBRs之例示性序列闡述於**表4**中。

【0478】 在一些實施例中，至少一個CRBR或各CRBR獨立地結合共刺激受體41BB。在一些實例中，CRBR為或含有特異性針對或結合41BB的抗體或抗原結合片段，諸如含有VH及VL的sdAb或片段(例如scFv)。在一些實施例中，至少一個CRBR或各CRBR獨立地為41BB之天然配位體或為其功能結合片段。例示性結合41BB之CRBR在SEQ ID NO: 376-400及481中之任一者中示出。在一些實施例中，結合41BB之CRBR為含有胞外域之41BB配位體(41BBL)的功能片段或其截短部分，諸如對應於UniProt第P41273號之胺基酸50-254，例如SEQ ID NO: 376中所示，或SEQ ID NO: 392-399中之任一者中所示的截短部分或其片段。在一些實施例中，至少一個CRBR或各CRBR獨立地為SEQ ID NO: 383-391中之任一者中所示的抗運載蛋白。在一些實施例中，sdAb (諸如VHH)含有分別具有SEQ ID NO: 468、469及470中所示之序列的CDR1、CDR2及CDR3。結合41BB之CRBR (諸如sdAb)可包括SEQ ID NO: 400中所示之序列。結合41BB之CRBR (諸如sdAb)可包括SEQ ID NO: 481中所示之序列。在一些實施例中，4-1BB結合域含有具有VH及VL之抗原結合抗體片段，諸如其中VH與VL被連接子分隔的單鏈片段，例如scFv。在一些實施例中，結合41BB之CRBR含有SEQ ID NO: 377、379及381中之任一者中所示的VH，及SEQ ID NO: 378、380或382中之任一者中所示的VL。所提供多特異性多肽構築體中的CRBRs或各CRBR獨立地可與前述SEQ ID Nos中之任一者具有至少85%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、

92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性且結合41BB。

【0479】在一些實施例中，至少一個CRBR或各CRBR獨立地結合共刺激受體OX40。在一些實例中，CRBR為或含有特異性針對或結合OX40之抗體或抗原結合片段，諸如含有VH及VL之sdAb或片段(例如scFv)。在一些實施例中，至少一個CRBR或各CRBR獨立地為OX40之天然配位體或為其功能結合片段。此類結合OX40之例示性CRBRs闡述於SEQ ID NO: 401-410中之任一者中。在一些實施例中，結合OX40之CRBR含有SEQ ID NO: 406及408中之任一者中所示的VH，及SEQ ID NO: 407及409中之任一者中所示的VL。所提供多特異性多肽構築體中的CRBRs或各CRBR獨立地可與前述SEQ ID Nos中之任一者具有至少85%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性且結合OX40。

【0480】在一些實施例中，至少一個CRBR或各CRBR獨立地結合共刺激受體GITR。在一些實例中，CRBR為或含有特異性針對或結合GITR的抗體或抗原結合片段，諸如含有VH及VL的sdAb或片段(例如scFv)。在一些實施例中，至少一個CRBR或各CRBR獨立地為GITR之天然配位體或為其功能結合片段。此類結合GITR之例示性CRBRs闡述於SEQ ID NO: 411-416中之任一者中。在一些實施例中，結合GITR之CRBR含有SEQ ID NO: 412、414、289及291中之任一者中所示的VH及SEQ ID NO: 413、415、290及292中之任一者中所示的VL。所提供多特異性多肽構築體中的CRBRs或各CRBR獨立地可與前述SEQ ID Nos中之任一者具有至少85%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、

93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性且結合GITR。

【0481】在一些實施例中，至少一個CRBR或各CRBR獨立地結合共刺激受體CD27。在一些實例中，CRBR為或含有特異性針對至結合CD27的抗體或抗原結合片段，諸如含有VH及VL的sdAb或片段(例如scFv)。在一些實施例中，至少一個CRBR或各CRBR獨立地為CD27之天然配位體或為其功能結合片段。此類結合CD27之例示性CRBRs闡述於SEQ ID NO: 276-278中之任一者中。在一些實施例中，結合CD27之CRBR含有SEQ ID NO: 277中所示之VH及SEQ ID NO: 278中所示之VL。所提供多特異性多肽構築體中的CRBRs或各CRBR獨立地可與前述SEQ ID Nos中之任一者具有至少85%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性且結合CD27。

【0482】在一些實施例中，至少一個CRBR或各CRBR獨立地結合共刺激受體ICOS。在一些實例中，CRBR為或含有特異性針對或結合ICOS的抗體或抗原結合片段，諸如含有VH及VL之sdAb或片段(例如scFv)。在一些實施例中，至少一個CRBR或各CRBR獨立地為ICOS之天然配位體或為其功能結合片段。結合ICOS之例示性CRBR序列闡述於SEQ ID NO: 279中。

【0483】在一些實施例中，至少一個CRBR或各CRBR獨立地結合共刺激受體CD28。在一些實例中，CRBR為或含有特異性針對或結合CD28的抗體或抗原結合片段，諸如含有VH及VL之sdAb或片段(例如scFv)。在一些實施例中，至少一個CRBR或各CRBR獨立地為CD28之天然配位體或為其功能結合片段。結合CD28之例示性CRBR序列闡述於

SEQ ID NO: 280中。

表4：例示性CRBR序列			
CRBR	**形式**	**參考文獻**	**SEQ ID NO**
結合41BB之CRBR序列			
41BBL	天然配位體	UniProt寄存編號P41273	376
PF-05082566	VH	US 2012/0237498 (SEQ ID NO: 43)	377
	VL	US 2012/0237498 (SEQ ID NO: 45)	378
BMS663513	VH	WO 2005/035584 (SEQ ID NO: 9)	379
	VL	WO 2005/035584 (SEQ ID NO: 6)	380
MSB7	VH	US 2017/0226215 (SEQ ID NO: 138)	381
	VL	US 2017/0226215 (SEQ ID NO: 28)	382
41BB抗運載蛋白	抗運載蛋白	WO 2016/177762 (SEQ ID NO: 12)	383
41BB抗運載蛋白	抗運載蛋白	WO 2016/177762 (SEQ ID NO: 13)	384
41BB抗運載蛋白	抗運載蛋白	WO 2016/177762 (SEQ ID NO: 14)	385
41BB抗運載蛋白	抗運載蛋白	WO 2016/177762 (SEQ ID NO: 15)	386
41BB抗運載蛋白	抗運載蛋白	WO 2016/177762 (SEQ ID NO: 16)	387
41BB抗運載蛋白	抗運載蛋白	WO 2016/177762 (SEQ ID NO: 17)	388
41BB抗運載蛋白	抗運載蛋白	WO 2016/177762 (SEQ ID NO: 18)	389
41BB抗運載蛋白	抗運載蛋白	WO 2016/177762 SEQ ID NO: 19)	390
41BB抗運載蛋白	抗運載蛋白	WO 2016/177762 (SEQ ID NO: 20)	391
人類41BBL之71-254	41BB配位體	WO 2017/167672 (SEQ ID NO: 3)	392
人類41BBL之85-254	41BB配位體	WO 2017/167672 (SEQ ID NO: 4)	393
人類41BBL之80-254	41BB配位體	WO 2017/167672 (SEQ ID NO: 5)	394
人類41BBL之52-254	41BB配位體	WO 2017/167672 (SEQ ID NO: 6)	395
人類41BBL之71-248	41BB配位體	WO 2017/167672 (SEQ ID NO: 7)	396
人類41BBL之85-248	41BB配位體	WO 2017/167672 (SEQ ID NO: 8)	397
人類41BBL之80-248	41BB配位體	WO 2017/167672 (SEQ ID NO: 9)	398
人類41BBL之52-248	41BB配位體	WO 2017/167672 (SEQ ID NO: 10)	399
41BB sdAb	sdAb	US 2017/0198050	400
41BB sdAb	sdAb		481
結合OX40之CRBR序列			
OX40配位體	天然配位體	UniProt寄存編號P23510	401
OX40配位體	天然配位體	US 7,959,925 (SEQ ID NO: 2)	402
人類OX40L: 51-183	天然配位體	WO 2017/167672 (SEQ ID NO: 11)	403
人類Ox40L: 51-183 N90D	天然配位體	WO 2017/167672 (SEQ ID NO: 12)	404

人類OX40L: 52-183	天然配位體	WO 2017/167672 (SEQ ID NO: 13)	405
1A07	VH	US 2015/0307617 (SEQ ID NO: 56)	406
	VL	US 2015/0307617 (SEQ ID NO: 59)	407
1949	VH	WO 2016/179517 (SEQ ID NO: 16)	408
	VL	WO 2016/179517	409
1D10v1	sdAb	US 9,006,399	410
結合GITR之CRBR序列			
GITR配位體	天然配位體	UniProt no. Q9UNG2	411
36E5	VH	US 2014/0348841 (SEQ ID NO: 104)	412
	VL	US 2014/0348841 (SEQ ID NO: 105)	413
TRX-518	VH	US 2013/0183321 (SEQ ID NO: 54)	414
	VL	US 2013/0183321 (SEQ ID NO: 44)	415
5H7v2	VH	US 2015/0064204 (SEQ ID NO: 282)	289
	VL	US 2015/0064204 (SEQ ID NO: 134)	290
41G5v2	VH	US 2015/0064204 (SEQ ID NO: 312)	291
	VL	US 2015/0064204 (SEQ ID NO: 124)	292
C06v3	sdAb	US 2017/0022284 (SEQ ID NO: 59)	416
結合CD27之CRBR序列			
CD70-ECD	天然配位體	UniProt no.P32970	276
1F5	VH	US 2011/0274685	277
	VL	US 2011/0274685	278
結合CD28之CRBR序列			
CD28 sdAb	sdAb		280
結合ICOS之CRBR序列			
ICOS sdAb	sdAb		279

【0484】在一些實施例中，一或多個CRBR直接地或間接地經由連接子連接至Fc區及/或CD3結合區。在一些實施例中，連接係經由連接子達成。在一些實施例中，連接子為連接肽(LP)，其可包括如本文所述之任何柔性或剛性連接子，但連接CRBR或區域的肽通常不為可裂解連接子。

【0485】在一些實施例中，多特異性多肽構築體包含CRBR與Fc區之間的連接肽(LP)。在一些實施例中，多特異性多肽構築體包含CD3結合區與CRBR之間的連接肽(LP)。

f.抑制性受體結合區(IRBR)

【0486】本發明之多特異性多肽構築體包括結合抑制性受體的一或

多個抑制受體結合區(IRBR)。在一些實施例中，所提供多特異性多肽構築體中的一或多個IRBR結合T細胞上所表現的抑制性受體。在一些實施例中，抑制性受體在活化T細胞之表面上受到上調、誘導或表現。在一些態樣中，IRBR阻斷抑制性受體與其配位體之間的相互作用，藉此減少、抑制或降低IRBR所結合之細胞(例如T細胞)中的抑制信號。在一些實施例中，一或多種IRBR中之每一者獨立地為抗體或抗原結合片段、共刺激受體之天然同源結合搭配物、抗運載蛋白(經工程改造之脂質運載蛋白)、錨蛋白重複蛋白、菲諾體、生替林(經工程改造之纖維結合蛋白III域)、胱胺酸結點域、阿菲林、親和抗體或經工程改造之CH3域。

【0487】 在一些實施例中，一或多種IRBR (諸如第一IRBR及第二IRBR)中之每一者獨立地包括抗體或其抗原結合片段之一或多個複本。在一些實施例中，一或多種IRBR (諸如第一IRBR及第二IRBR)中之每一者獨立地包括選自由以下組成之群之抗體或其抗原結合片段的一或多個複本：Fab片段、$F(ab')_2$片段、Fv片段、scFv、scAb、dAb、單域重鏈抗體，及單域輕鏈抗體。

【0488】 在一些實施例中，一或多種IRBR (諸如第一IRBR及第二IRBR)中之每一者獨立地為單鏈抗體。在一些實例中，單鏈為scFv、scAb、單域重鏈抗體或單域輕鏈抗體。

【0489】 在一些實施例中，一或多種IRBR (諸如第一IRBR及第二IRBR)中之每一者獨立地包括一或多個單域抗體(sdAb)片段，例如V_HH、V_{NAR}、經工程改造之V_H或V_K域。V_HH可由天然駱駝科單獨重鏈抗體產生，由產生單獨重鏈抗體之經基因修飾之嚙齒動物產生，或初始/合成駱駝科或人類化駱駝科單域抗體文庫產生。V_{NAR}可由軟骨魚單獨重鏈抗體

產生。已執行各種方法以利用習知的雜二聚體V_H及V_K域產生單體sdAb，包括界面工程改造及選擇特定生殖系家族。

【0490】在一些實施例中，多特異性多肽構築體中的一或多種IRBR (諸如第一IRBR及/或第二IRBR)中之每一者獨立地含有至少一個結合抑制性受體的sdAb或scFv。在一些實施例中，至少一個結合抑制性受體的scFv或sdAb定位於相對於Fc區的胺基端及/或相對於多特異性多肽構築體之CD3結合區的羧基端。在一些實施例中，多特異性多肽構築體僅含有一個結合至抑制性受體的scFv或sdAb，其可定位於相對於Fc區的胺基端及/或相對於CD3結合區的羧基端。在一些實施例中，多特異性多肽構築體含有結合至抑制性受體、定位於相對於Fc區之胺基端及/或相對於CD3結合區之羧基端的兩個scFv或sdAb。

【0491】在一些實施例中，多特異性多肽構築體由兩種多肽形成或包括兩種多肽，包括第一多肽，該第一多肽包含雜二聚體Fc區之第一Fc多肽、連接子、抗CD3抗體或抗原結合片段(例如Fv)之VH域，及結合至抑制性受體的scFv或sdAb；及第二多肽，該第二多肽包含雜二聚體Fc區之第二Fc多肽、連接子、抗CD3抗體或抗原結合片段(例如Fv)之VL域，及視情況存在之結合至抑制性受體的另一相同或不同scFv或sdAb。結合抑制性受體的scFv或sdAb可定位於相對於雜二聚體Fc之Fc多肽的胺基端及/或相對於CD3結合區之VH或VL鏈的羧基端。多特異性多肽構築體之第一及/或第二多肽中的至少一者亦包括結合TAA或其鏈的抗原結合域，如章節II.4中所述。在一些實施例中，結合TAA的抗原結合域為scFv或sdAb且作為多特異性多肽構築體之第一及/或第二多肽的一部分包括在內。在一些實施例中，結合TAA的抗原結合域為Fab，且多特異性多肽構

築體另外由第三多肽形成，其中至少第一與第二多肽包括結合TAA之Fab鏈(例如Fab之VH-CH1或VL-CL)且第三多肽含有結合TAA之Fab之另一鏈(例如Fab之另一VH-CH1或VL-CL)。

【0492】 在一些實施例中，多特異性多肽構築體由兩種多肽形成或包括兩種多肽，包括第一多肽，該第一多肽依序包含：特異性針對TAA的第一抗原結合域、雜二聚體Fc區之第一Fc多肽、連接子、抗CD3抗體或抗原結合片段(例如Fv)之VH域，及特異性針對TAA的第二抗原結合域；以及第二多肽，該第二多肽含有IRBR且依序包含：雜二聚體Fc區之第二Fc多肽、連接子、抗CD3抗體或抗原結合片段(例如Fv)之VL域，其中IRBR定位於Fc區的胺基端及/或CD3結合區的C端。在一些實施例中，IRBR定位於第二多肽上之CD3結合區的羧基端。在一些實施例中，IRBR定位於第二多肽上之Fc區的胺基端。在一些實施例中，IRBR定位於Fc區的胺基端及CD3結合區的C端。在一些實施例中，特異性針對TAA的第一與第二抗原結合域相同。在一些實施例中，特異性針對TAA的第一與第二抗原結合域不同。在一些實施例中，第一抗原結合域及第二抗原結合域結合不同TAA。在一些實施例中，第一抗原結合域及第二抗原結合域結合相同TAA之不同或不重疊抗原決定基且/或競爭結合至相同TAA。

【0493】 在一些實施例中，一或多種IRBR (諸如第一IRBR及/或第二IRBR)中之每一者獨立地含有超過一個鏈。在一些實施例中，多特異性多肽構築體中之一或多種IRBR (諸如第一IRBR及/或第二IRBR)中之每一者獨立地含有組裝為FAB的VH及VL序列。

【0494】 在一些實施例中，多特異性多肽構築體中的抗原結合域或抗原結合域(諸如第一抗原結合域及/或第二抗原結合域)中之每一者獨立地

含有結合抑制性受體之Fab抗體的VH-CH1 (Fd)及VL-CL。在一些實施例中，含有VH-CH1 (Fd)及VL-CL的Fab抗體定位於相對於Fc區的胺基端及/或相對於多特異性多肽構築體之CD3結合區的羧基端。在一些實施例中，多特異性多肽構築體僅含有一個結合至抑制性受體、含有VH-CH1 (Fd)或VL-CL的Fab抗體，該Fab抗體可定位於相對於Fc區的胺基端及/或相對於CD3結合區的羧基端。在一些實施例中，多特異性多肽構築體含有結合至抑制性受體、各含有VH-CH1 (Fd)及VL-CL的兩個Fab抗體片段，其中一者定位於相對於Fc區的胺基端且另一者定位於相對於CD3結合區的羧基端。

【0495】 在一些實施例中，多特異性多肽構築體係由三種或更多種多肽形成或包括三種或更多種多肽，包括第一多肽，該第一多肽包含雜二聚體Fc區之第一Fc多肽、連接子，及結合至抑制性受體之Fab抗體片段的VH-CH1 (Fd)或VL-CL；第二多肽，該第二多肽包含雜二聚體Fc區之第二Fc多肽、連接子及視情況存在之結合至抑制性受體之Fab抗體片段的相同VH-CH1 (Fd)或VL-CL；及第三多肽，該第三多肽包含結合至抑制性受體之Fab抗體片段的VH-CH1 (Fd)或VL-CL中之另一者。多特異性多肽構築體中的第一、第二及/或第三多肽亦可包括結合TAA的抗原結合域或其鏈，如章節II.4中所述。在一些實施例中，結合TAA的抗原結合域為scFv或sdAb且作為多特異性多肽構築體之第一及/或第二多肽的一部分包括在內。在一些實施例中，結合TAA的抗原結合域為Fab，且多特異性多肽構築體另外由第四多肽形成，其中至少第一與第二多肽包括結合TAA之Fab的鏈(例如Fab之VH-CH1或VL-CL)且第四多肽含有結合TAA之Fab的另一鏈(例如Fab之另一VH-CH1或VL-CL)。

【0496】 在一些實施例中，一或多種IRBR中之每一者獨立地為或包括抑制性受體之天然(原生)同源結合搭配物(例如天然配位體)，或對抑制性受體展現結合活性的其變異體。

【0497】 在一些實施例中，所提供多特異性多肽構築體中的一或多個IRBR結合T細胞上所表現的抑制性受體。在一些實施例中，存在超過一個結合至抑制性受體的IRBR且IRBRs (諸如第一IRBR及第二IRBR)中之每一者結合相同共刺激受體。在一些實施例中，IRBRs (諸如第一IRBR及第二IRBR)中之每一者結合不同抑制性受體。在一些實施例中，IRBRs (諸如第一IRBR及第二IRBR)中之每一者結合相同抑制性受體上之不同抗原決定基。在一些實施例中，IRBRs (諸如第一IRBR及第二IRBR)中之每一者結合相同抑制性受體上的相同抗原決定基。

【0498】 在一些實施例中，結合抑制性受體的一或多種IRBR中之每一者獨立地對抑制性受體產生單價、二價、三價或四價結合。

【0499】 在一些實施例中，抑制性受體表現於T細胞上，諸如個體之初始T細胞上。在一些實施例中，抑制性受體表現於人類T細胞上，諸如人類個體之初始人類T細胞。

【0500】 在一些實施例中，抑制性受體為腫瘤壞死因子(TNF)受體家族成員。在一些實施例中，抑制性受體為免疫球蛋白超家族(IgSF)成員。

【0501】 在一些實施例中，抑制性受體為程式化細胞死亡蛋白1 (PD-1)、細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (CTLA-4)、具有Ig及ITIM域的T細胞免疫受體(TIGIT)、T細胞活化之免疫球蛋白抑制因子V域(VISTA)、含有T細胞免疫球蛋白及黏蛋白域之分子-3 (TIM3)，或淋巴球活化基因3

(LAG3)。在一些實施例中，一或多個IRBR為結合至抑制性受體PD-1、CTLA-4、TIGIT、VISTA、TIM3或LAG3的抗體或其片段。在特定實施例中，抗體或抗原結合片段為人類化的或為人類抗體或抗原結合片段。

【0502】 在一些實例中，抑制性受體結合區(IRBR)結合或包含PD-1、CTLA-4、TIGIT、VISTA或TIM3之天然同源結合搭配物。在一些實施例中，天然同源結合搭配物係選自PD-L1、PD-L2、CD80、CD86、CD155、CD112或VSIG-3/IGSF11，或其功能片段。

【0503】 在一些實例中，IRBR含有抗體片段，諸如scFv，該抗體片段含有結合抑制性受體(諸如PD-1、CTLA-4、TIGIT、VISTA或TIM3)之抗體的可變輕鏈(VL)及可變重鏈(VH)。在一些實例中，IRBR含有特異性結合抑制性受體(諸如PD-1、CTLA-4、TIGIT、VISTA或TIM3)的單域抗體或VHH域，參見例如PCT公開案第WO2018068695號或第WO2018068201號中所述。

【0504】 在一些實施例中，抑制性受體為PD-1。在一些實施例中，一或多個IRBR為結合至PD-1的抗體片段。

【0505】 在一些實施例中，IRBR為或含有結合PD-1的VHH域，該VHH域包含VHH胺基酸序列中所含之CDR1、CDR2及CDR3，該VHH胺基酸序列選自SEQ ID NO: 421-426、443或519-536中之任一者，或與選自SEQ ID NO: 421-426、443或519-536中之任一者的VHH區胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合PD-1。

【0506】 在一些實施例中，IRBR為或含有VHH域，該VHH域含有SEQ ID NO: 443中所示之VHH域或與SEQ ID NO: 443中所示之選定

VHH區胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列中所含的CDR1、CDR2、CDR3，且結合PD-1。在一些實施例中，IRBR為或含有VHH域，該VHH域具有SEQ ID NO: 443中所示之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 443或519中所示之選定胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合PD-1。在一些實施例中，IRBR為或含有VHH域，該VHH域為SEQ ID NO: 443中所示之胺基酸序列的人類化變異體。

【0507】 在一些實施例中，結合PD-1的IRBR具有VHH域，該VHH域包含SEQ ID NO: 438、439或440中之任一者中所示之CDR1、SEQ ID NO: 441中所示之CDR2及SEQ ID NO: 442中所示之CDR3。

【0508】 在一些實施例中，結合PD-1的IRBR具有VHH域，該VHH域含有SEQ ID NO: 439、441及442中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，結合PD-1的IRBR具有VHH域，該VHH域含有SEQ ID NO: 438、441及442中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，結合PD-1的IRBR具有VHH域，該VHH域含有SEQ ID NO: 440、441及442中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。

【0509】 在一些態樣中，IRBR為或含有VHH域，該VHH域含有選自SEQ ID NO: 421-437中之任一者的VHH胺基酸序列或與選自SEQ ID NO: 421-437中之任一者之V_HH區胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列中所含之CDR1、CDR2及CDR3，且結合PD-1。

【0510】 在一些情況下，IRBR含有作為人類化變異體的VHH域，

其具有SEQ ID NO: 421-437中之任一者中所示之胺基酸序列或與選自SEQ ID NO: 421-437中之任一者之VHH區胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合PD-1。在一些實施例中，IRBR為或含有VHH域序列，其為具有SEQ ID NO: 421-437中之任一者中所示之胺基酸序列的人類化VHH域。

【0511】在一些實施例中，IRBR為或含有VHH域，該VHH域含有SEQ ID NO: 519中所示之VHH域或與SEQ ID NO: 519中所示之選定VHH區胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列中所含的CDR1、CDR2、CDR3，且結合PD-1。在一些實施例中，IRBR為或含有VHH域，該VHH域具有SEQ ID NO: 519中所示之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 519中所示之選定胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合PD-1。在一些實施例中，IRBR為或含有VHH域，該VHH域為SEQ ID NO: 519中所示之胺基酸序列的人類化變異體。

【0512】在一些實施例中，結合PD-1的IRBR具有VHH域，該VHH域包含SEQ ID NO: 438、439或440中之任一者中所示之CDR1、SEQ ID NO: 441中所示之CDR2及SEQ ID NO: 442中所示之CDR3。

【0513】在一些實施例中，結合PD-1的IRBR具有VHH域，該VHH域含有SEQ ID NO: 439、441及442中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，結合PD-1的IRBR具有VHH域，該VHH域含有SEQ ID NO: 438、441及442中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。在一

些實施例中，結合PD-1的IRBR具有VHH域，該VHH域含有SEQ ID NO: 440、441及442中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。

【0514】 在一些態樣中，IRBR為或含有VHH域，該VHH域含有選自SEQ ID NO: 520-536中之任一者的VHH胺基酸序列或與選自SEQ ID NO: 520-536中之任一者之V_HH區胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列中所含之CDR1、CDR2及CDR3，且結合PD-1。

【0515】 在一些情況下，IRBR含有作為人類化變異體的VHH域，其具有SEQ ID NO: 520-536中之任一者中所示之胺基酸序列或與選自SEQ ID NO: 520-536中之任一者之VHH區胺基酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合PD-1。在一些實施例中，IRBR為或含有VHH域序列，其為具有SEQ ID NO: 520-536中之任一者中所示之胺基酸序列的人類化VHH域。

【0516】 在一些實施例中，一或多個IRBR直接地或間接地經由連接子連接至Fc區及/或CD3結合區。在一些實施例中，連接係經由連接子達成。在一些實施例中，連接子為連接肽(LP)，其可包括如諸如章節II.3所述之任何柔性或剛性連接子，但連接IRBR或區域的肽通常不為可裂解連接子。

【0517】 在一些實施例中，多特異性多肽構築體包含IRBR與Fc區之間的連接肽(LP)。在一些實施例中，多特異性多肽構築體包含CD3結合區與IRBR之間的連接肽(LP)。

【0518】 在一些實施例中，多特異性多肽構築體包含超過一個

IRBR。在一些實施例中，多特異性多肽構築體包含第一IRBR與Fc區之間的第一連接肽(LP1)。在一些實施例中，多特異性多肽構築體包含CD3結合區與第二IRBR之間的第二連接肽(LP2)。在一些實施例中，多特異性多肽構築體包含第一IRBR與Fc區之間的第一連接肽(LP1)及CD3結合區與第二CRBR之間的第二連接肽(LP2)。在一些態樣中，多特異性多肽構築體自N端至C端具有如下結構排列：IRBR及/或抗原結合域-LP1-Fc區-連接子-CD3結合區-LP2-IRBR及/或抗原結合域。在一些實施例中，兩種連接肽彼此不相同。

【0519】 在一些實施例中，LP (例如LP1或LP2)獨立地為具有約1至20個胺基酸長度的肽。在一些實施例中，LP1或LP2獨立地為肽，該肽為或包含SEQ ID NO: 191-194、313-319、332、465中所示之任何Gly-Ser連接子或GGS。

【0520】 在一些實施例中，多特異性多肽構築體含有CRBR與IRBR。在一些實施例中，CRBR或IRBR之一定位於相對於Fc區的胺基端且CRBR或IRBR中之另一者定位於相對於多特異性多肽構築體之CD3結合區的羧基端。在一些實施例中，CRBR及IRBR存在於雜二聚體多特異性多肽構築體之不同多肽上，其中至少一種多肽亦含有至少一個特異性針對TAA的抗原結合域。在一些實施例中，CRBR及IRBR存在於雜二聚體多特異性多肽構築體之同一多肽(第一多肽)上且特異性針對TAA之至少一個抗原結合域位於雜二聚體多特異性多肽構築體之另一(或第二)多肽上。

【0521】 在一些實施例中，多特異性多肽構築體係由兩種多肽形成或包括兩種多肽。在一些態樣中，第一多肽依序包含：特異性針對TAA的第一抗原結合域、雜二聚體Fc區之第一Fc多肽、連接子、抗CD3抗體或抗

原結合片段(例如Fv)之VH域，及特異性針對TAA的第二抗原結合域；且第二多肽依序包含：IRBR或CRBR之一、雜二聚體Fc區之第二Fc多肽、連接子、抗CD3抗體或抗原結合片段(例如Fv)之VL域，及IRBR或CRBR中之另一者。在一些實施例中，IRBR定位於第二多肽之CD3結合區的羧基端且CRBR定位於第二多肽之Fc區的胺基端。在一些實施例中，IRBR定位於第二多肽之Fc區的胺基端且CRBR定位於第二多肽之CD3結合區的羧基端。在一些實施例中，特異性針對TAA的第一與第二抗原結合域相同。在一些實施例中，特異性針對TAA的第一與第二抗原結合域不同。在一些實施例中，第一抗原結合域及第二抗原結合域結合不同TAA。在一些實施例中，第一抗原結合域及第二抗原結合域結合相同TAA之不同或不重疊抗原決定基且/或競爭結合至相同TAA。

3. NK募集

【0522】在一些實施例中，B7H3結合多肽為雙特異性構築體，其為或包含本文所提供之至少一個B7H3 VHH域及至少一種其他結合分子，該其他結合分子能夠結合至自然殺手(NK)細胞及/或募集NK細胞上所表現的表面分子。在特定態樣中，多特異性構築體對B7H3及NK細胞表面分子具有雙特異性。在一些實施例中，表面分子為CD16 (FcγRIII)。特定言之，所提供的雙特異性B7H3結合多肽能夠特異性結合人類NK細胞上所表現的NK活化受體，諸如人類CD16a。

【0523】CD16 (對已知涉及抗體依賴性細胞毒性(ADCC)之一些IgG之Fc部分的低親和力受體)為經充分表徵的膜受體，其負責觸發NK細胞對目標細胞的溶解(Mandelboim等人, 1999, PNAS 96:5640-5644)。一般而言，大部分(約90%)人類NK細胞以低密度(CD56dim)表現CD56且以

高水準表現FcγRIII (CD16)(Cooper等人, 2001, Trends免疫學. 22:633-640)。人類FcγRIII以兩種同功異型物存在：CD16a (FcγRIIIA)及CD16b (FcγRIIIB)，其與其細胞外免疫球蛋白結合區共有96%序列一致性(van de Winkel及Capel, 1993, Immunol. Today 14(5):215-221)。在特定實施例中，其他結合分子能夠特異性結合CD16a。

【0524】 CD16a作為跨膜受體表現於巨噬細胞、肥大細胞及NK細胞上。在NK細胞上，CD16a的α鏈與含有基於免疫受體酪胺酸之活化模體(ITAM)的FcεRI γ鏈及/或T細胞受體(TCR)/CD3 ζ鏈結合以介導信號傳導(Wirthmueller等人, 1992, J. Exp. Med. 175:1381-1390)。已在NK細胞中觀測到CD16a與γ及ζ鏈之均二聚體及雜二聚體之不同組合的相互作用，表明能夠經由不同信號傳導路徑、經由CD16a複合物之變化形式介導NK細胞中的信號傳導(Anderson等人, 1990, PNAS 87(6):2274-2278；Ackerly等人, 1992, Int. J. Cancer增刊7:11-14)。表現FcγR的效應細胞已展示與經由ADCC摧毀腫瘤細胞有關。舉例而言，CD16a與諸如能夠特異性結合CD16a之促效結合分子的接合可以引起表現CD16a之NK細胞活化，藉此誘發生物反應，特定而言，信號傳導反應。在一些情況下，結合分子能夠藉助於其對此類細胞的結合、以類似於抗體依賴性細胞毒性(ADCC)的方式觸發細胞殺死。

【0525】 在特定實例中，B7H3結合多肽包括可以特異性結合至B7H3及CD16a的雙特異性分子，其可以使NK細胞靶向攜帶此類抗原的細胞，使得攜帶抗原的細胞可以經由NK細胞介導的細胞殺死加以根除。舉例而言，特異性結合腫瘤細胞上所表現之B7H3的結合分子可以使NK細胞靶向腫瘤細胞。在一些情況下，結合分子結合至CD16a而引起的NK細胞

活化可使得腫瘤細胞被殺死。

【0526】在一些實施例中，特異性針對活化NK細胞受體(諸如CD16a)的其他結合域為選自以下之抗原結合片段：Fab片段、$F(ab')_2$片段、Fv片段、scFv、經二硫鍵穩定之Fv片段(dsFv)、scAb、dAb、單域重鏈抗體(VHH)，或單域輕鏈抗體。在一些實施例中，其他結合域就結合活化T NK細胞受體(諸如CD16a)而言為單價的。

【0527】在一些情況下，其他結合域識別CD16a。在一些實施例中，抗CD16a結合域包括抗CD16a Fab片段、抗CD16a $F(ab')_2$片段、抗CD16a Fv片段、抗CD16a scFv、抗CD16a dsFv、抗CD16a scAb、抗CD16a dAb、抗CD16a單域重鏈抗體(VHH)及抗CD16a單域輕鏈抗體之一或多個複本。在一些實施例中，抗CD16a結合域就結合CD16a而言為單價的。在一些實施例中，BH73結合多肽為結合BH73且促效CD16a活性之雙特異性構築體。

【0528】特異性針對CD16a之抗體及其抗原結合片段已為人所知且包括例如NM3E2 (McCall等人(1999) Mol. Immunol., 36:433-045。其他抗CD16a抗體亦可以用於本文所提供之構築體中，包括已公開之美國專利申請案第US10160280795號；美國專利第9,701,750號；Behar等人(2008) Protein Eng Des Sel.21:1-10；Arndt等人, (1999) Blood 94:2562-2568中所述的任一者。在特定實例中，抗CD16a為抗CD16a scFv。在一些實施例中，抗CD16a為TandAb分子中所包括的抗CD16a抗體(參見例如Reush等人(2014) Mabs, 6:727-738)。在一些態樣中，抗CD16a為抗CD16a或抗原結合片段，諸如scFv，如美國專利第9,035,026號所述。

【0529】所提供之雙特異性構築體可格式化呈多種形式中之任一

者，其含有至少一個B7H3 VHH域及特異性針對活化NK細胞受體的至少一種其他域，諸如CD16a結合域。

【0530】在一個實施例中，雙特異性構築體為雙特異性單域抗體連接Fab (S-Fab)，其含有直接地或間接地連接至特異性針對NK細胞活化受體(例如CD16a)之Fab抗原結合片段(諸如抗CD16a Fab)的至少一個所述B7H3 VHH域。在一些實施例中，B7H3 VHH域連接至抗C16a Fab之VH或VL鏈之C端。在一些實施例中，S-Fab可進一步加以修飾，諸如藉由與聚乙二醇(PEG)、N-(2-羥基丙基)甲基丙烯醯胺(HPMA)共聚物、蛋白質(諸如白蛋白)、聚麩胺酸結合或血漿半衰期延長(Pan等人, (2018) International Jounral of Nanomedicine, 2018:3189-3201)。

【0531】在另一個實施例中，雙特異性構築體為scFv-單域抗體，其中構築體含有直接地或間接地連接至scFv的至少一個所述B7H3 VHH，該scFv含有特異性針對NK細胞活化受體(例如CD16a)之抗原結合域的VH及VL。針對NK細胞活化受體的scFv (例如抗CD16a scFv)可含有所述VH及VL序列中之任一者。在一些實施例中，VHH域及scFv藉由連接子(諸如肽連接子)連接。在一些實施例中，肽連接子可為如本文所述的肽連接子。在一些實施例中，VHH域及scFv各自連接至Fc區，諸如Fc區之N端，視情況經由鉸鏈區或連接子(例如肽連接子)連接。Fc區可為本文所述的任一者，諸如人類Fc區或其變異體，例如人類IgG1 Fc區或其變異體。在特定實施例中，Fc區係由變異型Fc域(例如變異型人類IgG1域)形成，該等Fc域發生突變或經修飾以促進雜二聚化，其中不同多肽可二聚而產生雜二聚體。

【0532】在另一實施例中，特異性針對NK細胞活化受體(例如

CD16a)的抗原結合域為單域抗體，諸如特異性結合至CD16a的VHH域。單域抗體(包括結合至CD16a的VHH域)已為人所知，參見例如已公開的美國專利申請案第US20160280795號。在此類態樣中，本文提供之雙特異性構築體可包括至少一個B7H3 VHH域及至少一個CD16a VHH域。為將構築體格式化，在一些情況下，各VHH域連接至Fc區，諸如Fc區之N端，視情況經由鉸鏈區或連接子(例如肽連接子)連接。Fc區可為本文所述的任一者，諸如人類Fc區或其變異體，例如人類IgG1 Fc區或其變異體。在特定實施例中，Fc區係由變異型Fc域(例如變異型人類IgG1域)形成，該等Fc域發生突變或經修飾以促進雜二聚化，其中不同多肽可二聚而產生雜二聚體。

【0533】 在上述實施例中，為了促進雜二聚而對Fc區進行的例示性修飾已為人所知，包括如下文所述的任一者，例如表3。在一些實施例中，雜二聚體Fc中之一種Fc多肽包含SEQ ID NO: 293、297、305、307、445或451中之任一者中所示的胺基酸序列，且雜二聚體Fc中之另一種Fc多肽含有SEQ ID NO: 294、298、301、303、309、311、446、449或453中之任一者中所示的胺基酸序列。在一些實施例中，雜二聚體Fc中之一種Fc多肽包含SEQ ID NO: 295、299、306、308、447或452中之任一者中所示的胺基酸序列，且雜二聚體Fc中之另一種Fc多肽包含SEQ ID NO: 296、300、302、304、310、312、448、450或454中之任一者中所示的胺基酸序列。

4. 細胞介素融合體及/或細胞介素受體目標

【0534】 在一些實施例中，B7H3結合多肽為多特異性多肽構築體，其為細胞介素-抗體融合蛋白(亦稱為B7H3 VHH-細胞介素融合體)。

在一些態樣中，本文所提供之至少一個B7H3 VHH域直接地或間接地連接至至少一種細胞介素，諸如干擾素。在特定實施例中，細胞介素為能夠展現抗增殖活性、細胞凋亡活性及/或抗病毒活性的干擾素。在一些實施例中，本文所提供之B7H3 VHH-細胞介素融合體中的干擾素能夠結合至由IFNAR1及/或2構成的受體。可使用多種分析中之任一者評估此類融合蛋白結合IFNAR1及/或2、減少或降低癌細胞之生長速率及/或增殖速率、減小腫瘤尺寸、消除腫瘤或誘導癌細胞死亡(例如經由細胞凋亡)的作用。此類分析包括使用已知表現B7H3之各種癌細胞株進行的活體外分析或使用動物腫瘤模型進行的活體內分析。

【0535】 在一些實施例中，干擾素為第I型干擾素，諸如人類第I型干擾素或其變異體。在一些態樣中，人類第I型干擾素為變異體，其為截短的人類第I型干擾素或人類突變型第I型干擾素。在一些實施例中，第I型干擾素或其變異體為野生型人類IFN-α (IFN-α；α2及天然較高親和力變異體，諸如α14)、干擾素β (IFN-β)以及其突變體及/或截短形式。在一些實施例中，干擾素為第II型干擾素，諸如人類第II型干擾素或其變異體。在一些態樣中，人類第II型干擾素為變異體，其為截短的人類第II型干擾素或人類突變型第II型干擾素。在一些實施例中，第II型干擾素或其變異體為野生型人類干擾素γ (IFN-γ)以及其突變體及/或截短形式。在一些實施例中，所提供的細胞介素-抗體融合蛋白可用於抑制表現或過度表現B7H3之目標細胞(例如癌細胞)的生長及/或增殖。

【0536】 在一些實施例中，B7H3 VHH-細胞介素融合蛋白的形式類似於如以下文獻中所述的任一者：國際PCT公開申請案第WO2014194100號、美國專利第9,803,021號；Valedkarimi等人(2017) Biomed

Pharmacother., 95:731-742；或Young等人(2014) Semin Oncol., 41:623-636。

【0537】 在特定實施例中，干擾素(例如第I型干擾素，諸如人類第I型干擾素(例如IFN-α、IFN-β或IFN-γ))為具有原生或野生型干擾素之內源結合親和力及/或活性的干擾素，該內源結合親和力及/或活性較佳處於原生野生型干擾素(其分離形式)之至少60%或至少或至少約80%的水準，諸如至少90%、95%、98%、99%、100%或大於原生野生型干擾素的水準。

【0538】 干擾素及干擾素突變體為一組熟知且經充分表徵的細胞介素(參見例如WO 2002/095067；WO 2002/079249；WO 2002/101048；WO 2002/095067；WO 2002/083733；WO 2002/086156；WO 2002/083733；WO 2003/000896；WO 2002/101048；WO 2002/079249；WO 2003/000896；WO 2004/022593；WO2004/022747；WO 2003/023032；WO 2004/022593以及Kim等人(2003) Cancer Lett. 189(2): 183-188；Hussain等人(2000) J. Interferon Cytokine Res. 20(9): 763-768；Hussain等人(1998) J. Interferon Cytokine Res. 18(7): 469-477；Nyman等人(1988) Biochem. J. 329 (Pt 2): 295-302；Golovleva等人(1997) J. Interferon Cytokine Res. 17(10): 637-645；Hussain等人(1997) J. Interferon Cytokine Res. 17(9): 559-566；Golovleva等人(1997) Hum. Hered. 47(4): 185-188；Kita等人(1991) J. Interferon Cytokine Res. 17(3): 135-140；Golovleva等人(1996) Am. J. Hum. Genet. 59(3): 570-578；Hussain等人(1996) J. Interferon Cytokine Res. 16(7): 523-529；Linge等人(1995) Biochim Biophys Acta。此類之任一者可以用於所提供的細胞介素-抗體融合蛋

白。

【0539】 在一些實施例中，干擾素為人類第I型干擾素。人類干擾素基因/蛋白質家族之對偶基因已為人所知，參見例如Pestka (10983) Arch Biochem Biophys., 221:1-37；Diaz等人(1994) Genomics, 22:540-52；Pestka (1986) Meth. Enzymol, 199: 3-4；及Krause等人(2000) J. Biol. Chem., 275:22995-3004。

【0540】 在一些實施例中，干擾素為全長IFN-α (例如人類IFN-α)、全長IFN-β (例如人類IFN-β)或全長IFN-γ (例如人類IFN-γ)。在一些實施例中，干擾素為具有生物活性的截短IFN-α (例如人類IFN-α)、具有生物活性的截短IFN-β (例如人類IFN-β)或具有生物活性的截短IFN-γ (例如人類IFN-γ)。在一些實施例中，具有生物活性的截短干擾素含有在N端及/或C端截短的野生型或原生干擾素之連續胺基酸序列，且長度為原生或野生型干擾素長度的至少或至少約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或更多。可以使用多種標準分析中之任一者評估干擾素生物活性。舉例而言，可藉由量測針對特定測試病毒之抗病毒活性來分析IFN-α活性。用於分析IFN-α活性的套組可市購(參見例如Neutekbio, Ireland的ILITE™ alphabeta套組)。在一些態樣中，IFN-α為IFN-a2a (例如Acc.第CAA23805號)、IFN-a-c (Acc.第P01566號)、IFN-a-d (Acc.第AAB59403 號）；IFNa-5 （Acc. 第 CAA26702 號）；IFNa-6 （Acc. 第 AA26704 號）；IFNa-4 （Acc. 第 NP_066546 號）；IFNa-4b （Acc. 第 CAA26701 號）；IFNa-I （Acc. 第 AAA52725 號）；IFNa-J （Acc. 第 CAA23792 號）；IFNa-H （Acc. 第 CAA23794 號）；IFNa-F （Acc. 第 AAA52718號)；IFNa-7 （Acc.第CAA26903號)，或為其生物學活性片

段。在一些態樣中，IFN-β為Acc.第AAC41702號中所示之IFN-β或為其生物學活性片段。在一些態樣中，IFN-γ為Acc.第P01579號中所示之IFN-γ或為其生物學活性片段。

【0541】在一些實施例中，預期所提供之B7H3 VHH-細胞介素融合體含有變異型或突變型干擾素α2 (IFNa2)。某些突變體包括位置57之His及/或位置58之E及/或位置61之Q的突變。在某些實施例中，突變體包括突變H57Y及/或E58N及/或Q61S。在某些實施例中，突變體包括突變的IFNa2，其具有突變H57Y、E58N及Q61S (YNS)(參見例如Kalie等人(2007) J. Biol. Chem., 282: 11602-11611)。在其他實施例中，突變體包括位置57之His及/或位置58之E及/或位置61之Q向A (丙胺酸)的突變。在某些實施例中，突變體包括突變的IFNa2，其具有突變H57A、E58A及Q61A (HEQ)(參見例如Jaitin等人(2006) Mo/.Cellular Biol, 26(5): 1888-1897)。在某些實施例中，突變型干擾素包含位置57之His向A、Y或M的突變，及/或位置58之E向A或N或D或L的突變，及/或位置61之Q向A或S或L或D的突變。在某些實施例中，突變體包括干擾素α8 (IFN-a8)突變體，諸如胺基酸置換對應於以下的變異體：R145置換為V、I或L及/或A146置換為N或S及/或M149置換為Y，例如R145V/A146N/M149Y)、R145I、/A146S/M149Y或R145L/A146S/M149Y(參見例如Yamamoto等人,. (2009) J. Interferon & cytokine Res, 29: 161-170。

【0542】在一些實施例中，所提供的B7H3 VHH-細胞介素融合體含有突變型或變異型IFN-β，其在胺基酸17含有取代天然存在之半胱胺酸的絲胺酸(參見例如Hawkins等人(1985) Cancer Res., 45, 5914-5920)。

【0543】在一些實施例中，所提供的B7H3 VHH-細胞介素融合體含

有截短的干擾素。在一個實施例中，截短的干擾素包括缺失至多為前15個胺基端胺基酸殘基及/或缺失至多為最後10-13個羧基端胺基酸殘基的人類IFN-α，其已展示保持原生或野生型人類IFN-α之活性(參見例如Ackerman (1984) Proc. Natl. Acad. Sci, USA, 81: 1045-1047)。在一些實施例中，截短的人類IFN-α有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或13個羧基端胺基酸殘基缺失及/或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基端胺基酸殘基缺失。

【0544】 在一些實施例中，所提供的B7H3 VHH-細胞介素融合體含有截短的干擾素，諸如已公開之美國專利申請案第US2009/0025106號中所述。在一些實施例中，所提供的B7H3 VHH-細胞介素融合體含有截短的IFN-γ，該截短的IFN-γ含有N端及/或C端缺失，諸如Lundell等人(1991) Protein Neg., 4:335-341；Pan等人(1987) Eur. J. Biochem., 166:145-149；WO所述。

【0545】 在一些實施例中，干擾素(例如人類干擾素)為突變型干擾素，該突變型干擾素相較於未修飾(典型地為野生型)之蛋白質對蛋白分解具有抗性，參見例如美國專利第7,998,469號；美國專利第8,052,964號；美國專利第4,832,959號；美國專利第6,120,762號；WO1992/008737；及EP219781。

【0546】 在所提供之B7H3 VHH-細胞介素融合蛋白的態樣中，抗體與細胞介素(例如干擾素)直接連接或經由連接子(諸如肽連接子)間接連接。可以連接至VHH域之N端或C端，只要該連接不干擾抗體對B7H3的結合。可以使用本文所述的任何連接子，例如肽連接子。在一些實施例中，連接子為包含選自由以下組成之群之胺基酸序列的GS連接子：

GGSGGS，亦即$(GGS)_2$ (SEQ ID NO: 191)；GGSGGSGGS，亦即$(GGS)_3$ (SEQ ID NO: 192)；GGSGGSGGSGGS，亦即$(GGS)_4$ (SEQ ID NO: 193)；及GGSGGSGGSGGSGGS，亦即$(GGS)_5$ (SEQ ID NO: 194)。在一些實施例中，連接子為包含甘胺酸殘基的柔性連接子，作為非限制性實例，諸如GG、GGG、GGGG (SEQ ID NO: 195)、GGGGG (SEQ ID NO: 196)及GGGGGG (SEQ ID NO: 197)。在一些實施例中，融合蛋白可包括GS連接子與甘胺酸連接子之組合。

D.嵌合受體及經工程改造之細胞

【0547】 本文提供具有胞外域的嵌合抗原受體(CAR)，該胞外域包含本文所提供之一或多個B7H3 VHH域，諸如本文所提供之任一B7H3 VHH域序列。本文提供的CAR構築體包括胞外域，該胞外域含有一或多個B7H3 VHH、跨膜域及胞內信號傳導區。形成CAR之抗原結合單元的一或多個B7H3 VHH域以足夠親和力「結合」或「能夠結合」(亦即靶向)B7H3，使得CAR適用於療法中靶向表現B7H3的細胞或組織。

【0548】 CAR為合成受體，其典型地含有與單一融合分子中之一或多個信號傳導域結合且表現於細胞(諸如T細胞)表面上的細胞外靶向/結合部分。因此，CAR將抗原特異性與T細胞活化特性組合於單一融合分子中。第一代CAR典型地包括CD3ζ或Fc 1受體γ鏈之細胞質區作為其信號傳導域。已在對卵巢癌、腎癌、淋巴瘤及神經母細胞瘤患者之I期臨床研究中測試第一代CAR，其在該等患者中已誘發適度反應(評述於Sadelain等人，Curr Opin Immunol,21(2):215-223, 2009中)。第二代CAR含有共刺激分子之信號傳導域(諸如CD28及CD3ζ)，其提供雙重信號傳導來引導組合之活化與共刺激信號。第三代CAR更為複雜，其具有三個或更多個信號傳

導域(評述於Sadelain等人, Cancer Discovery (3) 388-398, 2013及Dotti等人, Immuno. Rev, 257 (1), 1-36, 2014)。

【0549】 在一些實施例中，所提供的CAR含有至少一個抗原結合域，該抗原結合域包含靶向或能夠特異性結合B7H3的B7H3 VHH域。在一些實施例中，CAR含有靶向一或多種抗原的至少兩個抗原結合域(其中至少一者包含B7H3 VHH域)。在一個實施例中，CAR之抗原結合域包含特異性針對B7H3的兩個或至少兩個B7H3 VHH域，從而提供二價結合分子。在一個實施例中，抗原結合域包含特異性針對B7H3、但結合至該抗原上之不同抗原決定基的兩個或至少兩個B7H3 VHH域。在此類情況下，抗原結合域包含結合至B7H3之第一抗原決定基的第一B7H3 VHH域及結合至B7H3之第二抗原決定基的第二VHH域。抗原決定基可為重疊抗原決定基。因此，在一些實施例中，抗原結合域為雙互補位抗原結合域且CAR為雙互補位CAR。在又另一個實施例中，抗原結合域包含特異性針對B7H3且結合至B7H3上之相同抗原決定基的兩個B7H3 VHH域。

【0550】 本文提供之CAR的跨膜域為一種結構域，其典型地穿越質膜或能夠穿越或跨越質膜且直接地或間接地(例如經由間隔子，諸如免疫球蛋白鉸鏈序列)連接至細胞外抗原結合域及含有細胞內信號傳導域的內質網部分。在一個實施例中，CAR之跨膜域為跨膜蛋白(例如第I型跨膜蛋白)之跨膜區、人工疏水性序列或其組合。在一個實施例中，跨膜域包含CD3ζ域或CD28跨膜域。其他跨膜域對於熟習此項技術者而言將為顯而易見的，且可結合本文提供之CAR之實施例使用。

【0551】 本文提供之CAR之細胞內信號傳導區含有一或多個細胞內信號傳導域，在CAR之抗原結合域接合後，諸如在結合抗原後，該等細胞

內信號傳導域將信號傳遞至T細胞。在一些實施例中，細胞內區域含有細胞內信號傳導域，該細胞內信號傳導域為或含有ITAM信號傳導域。例示性細胞內信號傳導域包括例如衍生自以下的信號傳導域：T細胞受體複合物之ζ鏈或其任一同源物(例如η鏈、FcsRIy及β鏈、MB 1 (Iga)鏈、B29 (Ig)鏈等)、人類CD3ζ鏈、CD3多肽(Δ、δ及ε)、syk家族酪胺酸激酶(Syk、ZAP 70等)、src家族酪胺酸激酶(Lck、Fyn、Lyn等)及涉及T細胞轉導的其他分子，諸如CD2、CD5、OX40及CD28。在特定實施例中，細胞內信號傳導區含有衍生自人類CD3ξ鏈的細胞內信號傳導域。

【0552】 在一些實施例中，胞內域包含CD3-ζ信號傳導域。在一些實施例中，CD3-ζ信號傳導域包含SEQ ID NO: 281中所示之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 281展現至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%或更大序列一致性且保持T細胞信號傳導活性之胺基酸序列。

【0553】 在一些實施例中，CAR之細胞內信號傳導區可以進一步含有衍生自共刺激分子的細胞內信號傳導域。在此類實例中，在抗原特異性接合後，此類信號傳導域可以增強CAR-T細胞活性，諸如經由增強記憶細胞之增殖、存活及/或發育來增強CAR-T細胞活性，例如相較於僅含有含ITAM之信號傳導域(例如CD3ξ)的CAR。在一些實施例中，共刺激域為功能信號傳導域，其獲自選自以下的蛋白質：CD28、CD137 (4-IBB)、CD134 (OX40)、Dap10、CD27、CD2、CD5、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、Lck、TNFR-I、TNFR-II、Fas、CD30、CD40或其組合。在特定實施例中，共刺激信號傳導域衍生自或獲自人類蛋白質。在一些態樣中，共刺激信號傳導域衍生自或獲自人類CD28或人類CD137 (4-

IBB)。

【0554】 在一些實施例中，共刺激信號傳導域衍生自CD28或4-1BB且包含SEQ ID NO: 282-285中之任一者中所示之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 282-285展現至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%或更多序列一致性且保持T細胞共刺激信號傳導活性的胺基酸序列。

【0555】 在特定實施例中，CAR進一步包含連接細胞外抗原結合域與跨膜域的鉸鏈或間隔區。此鉸鏈或間隔區可用於達成所得CAR之不同長度及柔性。可使用之鉸鏈或間隔區之實例包括(但不限於)抗體之Fc片段或其片段或衍生物、抗體之鉸鏈區或其片段或衍生物、抗體之C_H2區、抗體之C_H3區、人工間隔序列(例如肽序列)或其組合。其他鉸鏈或間隔區對於熟習此項技術者而言將為顯而易見的且可使用。在一實施例中，鉸鏈為lgG4鉸鏈或CD8A鉸鏈。

【0556】 在一些實施例中，間隔子及跨膜域為衍生自CD8的鉸鏈及跨膜域，諸如具有SEQ ID NO: 286-288中所示之例示性序列或與SEQ ID NO: 286-288展現至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多序列一致性的胺基酸序列。

【0557】 本文亦提供一種分離之核酸構築體，其包含至少一種編碼如本文所提供之CAR之核酸。在一些態樣中，構築體為用於在細胞中表現CAR之表現載體。表現載體可為病毒載體。病毒載體技術在此項技術中已熟知且描述於例如Sambrook等人(Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, New York, 2013)。已開發出用

於將基因轉移至哺乳動物細胞中的多種基於病毒之系統。舉例而言，使用逆轉錄病毒，諸如腺病毒載體。在一個實施例中，使用慢病毒載體。

【0558】 在另一態樣中，亦提供包含一或多種如上所述之核酸構築體的經分離細胞或細胞群。亦提供一種已經基因修飾以表現本文所提供之CAR的經分離細胞或細胞群。因此，本文提供經基因工程改造之細胞，其包含本文所提供之CAR，諸如穩定表現本文所提供之CAR。在一個實施例中，細胞係選自由以下組成之群：T細胞、自然殺手(NK)細胞、細胞毒性T淋巴球(CTL)、調節性T細胞、造血幹細胞及/或多能胚胎/誘導幹細胞。在一些情況下，細胞為T細胞，諸如CD4及/或CD8 T細胞。在一些實施例中，細胞為個體自體細胞。舉例而言，在一些實施例中，可自患者分離出T細胞(亦稱為初始T細胞)，以便用CAR核酸構築體進行工程改造，例如轉染或轉導。

【0559】 在一個例示性實例中，初始T細胞可以離體純化(CD4細胞或CD8細胞或兩者)且用TCR/CD28促效劑(諸如抗CD3/抗CD28塗佈的珠粒)刺激。2或3天活化過程後，編碼CAR之重組表現載體可經由標準慢病毒或逆轉錄病毒轉導方案或質體電穿孔策略穩定引入初始T細胞中。可以監測細胞的CAR表現，例如藉由流動式細胞量測術、使用抗抗原決定基標籤或與原生親本分子交叉反應的抗體來監測。表現CAR之T細胞可視應用而定，經由用抗抗原決定基標籤抗體分選來富集或針對高或低表現而富集。

【0560】 可以藉由多種方式分析CAR工程化T細胞的適當功能。在一些情況下，可以利用活體外細胞毒性、增殖或細胞介素分析(例如IFN-γ表現)來評估經工程改造之T細胞之功能。例示性標準終點為腫瘤株系之溶

解百分比、經工程改造之T細胞之增殖，或培養上清液中之IFN-γ蛋白質表現。在一些情況下，可以評估在刺激CAR (例如經由抗原)後刺激T細胞活化的能力，諸如藉由監測活化標記物(諸如CD69、CD44或CD62L)之表現、增殖及/或細胞介素產生來評估。

【0561】 本文亦提供用於預防及/或治療個體之疾病或病狀(諸如癌症)的方法，包括向個體投與包含本文提供之CAR的經工程改造之細胞。一般而言，個體之疾病或病狀需要以醫藥學活性量之細胞及/或本發明醫藥組合物治療。

IV. 多肽表現及產生

【0562】 提供包含聚核苷酸的核酸分子，該等聚核苷酸編碼所提供之sdAb及B7H3結合多肽中之任一者。在一些實施例中，所提供之核酸序列且特定言之DNA序列編碼如本文所提供之融合蛋白。在任一前述實施例中，核酸分子亦可編碼導引B7H3結合多肽分泌的前導序列，該前導序列典型地以其不存在於所分泌之多肽中的方式裂解。前導序列可為原生重鏈(或VHH)前導序列，或可為另一種異源前導序列。

【0563】 核酸分子可使用此項技術中習知之重組DNA技術構築。在一些實施例中，核酸分子為適於在所選宿主細胞中表現的表現載體。

【0564】 提供包含核酸的載體，該等核酸編碼本文所述之B7H3結合多肽。此類載體包括(但不限於) DNA載體、噬菌體載體、病毒載體、逆轉錄病毒載體等。在一些實施例中，選擇使多肽在所需細胞類型(諸如CHO或CHO衍生細胞)中或在NSO細胞中之表現最佳化的載體。例示性此類載體描述於例如Running Deer等人, *Biotechnol. Prog.* 20:880-889 (2004)。

【0565】 特定言之，使用編碼所需B7H3結合多肽(諸如融合蛋白)之DNA載體可以有助於製備本文所述之B7H3結合多肽的方法及獲得顯著數量。可以將DNA序列插入適當表達載體中，亦即含有轉錄及轉譯所插入之蛋白編碼序列必要之元件的載體。可以利用多種宿主-載體系統表現蛋白編碼序列。此等系統包括感染病毒(例如痘瘡病毒、腺病毒等)的哺乳動物細胞系統；感染病毒(例如桿狀病毒)的昆蟲細胞系統；含有酵母載體的微生物，諸如酵母，或經細菌噬菌體DNA、質體DNA或黏質體DNA轉型的細菌。視所用宿主-載體系統而定，可使用多種適合的轉錄及轉譯元件中之任一者。

【0566】 本發明亦提供藉由在引起多肽表現之條件下培養細胞來產生B7H3結合多肽的方法，其中細胞包含編碼本文所述之B7H3結合多肽的經分離之核酸分子，及/或包括此等經分離之核酸序列的載體。

【0567】 在一些實施例中，B7H3結合多肽可表現於原核細胞中，諸如細菌細胞；或表現於真核細胞中，諸如真菌細胞(諸如酵母)、植物細胞、昆蟲細胞及哺乳動物細胞。此類表現可例如根據此項技術中已知之程序來進行。可用於表現多肽的例示性真核細胞包括(但不限於) COS細胞，包括COS 7細胞；293細胞，包括293-6E細胞；CHO細胞，包括CHO-S、DG44. Lec13 CHO細胞，及FUT8 CHO細胞；PER.C6®細胞(Crucell)；及NSO細胞。在一些實施例中，B7H3結合多肽可表現於酵母中。參見例如美國公開案第US 2006/0270045 A1號。在一些實施例中，特定的真核宿主細胞係基於其對多肽產生所需轉譯後修飾的能力來選擇。舉例而言，在一些實施例中，CHO細胞產生多肽，該等多肽的唾液酸化程度高於293細胞中所產生之相同多肽。

【0568】向所需宿主細胞中引入一或多種核酸(諸如載體)可藉由任何方法來實現，包括(但不限於)磷酸鈣轉染、DEAE-聚葡萄糖介導之轉染、陽離子脂質介導之轉染、電穿孔、轉導、感染等。非限制性例示性方法描述於例如Sambrook等人, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 第3版, Cold Spring Harbor Press (2001)中。核酸可根據任何適合方法短暫或穩定轉染於所要宿主細胞中。

【0569】亦提供包含本文所述之任何核酸或載體之宿主細胞。在一些實施例中，提供表現本文所述之B7H3結合多肽的宿主細胞。可藉由任何適合方法來純化宿主細胞中表現之B7H3結合多肽。此類方法包括(但不限於)使用親和基質或疏水性相互作用層析。適合的親和性配位體包括ROR1 ECD及結合Fc區之藥劑。舉例而言，蛋白質A、蛋白質G、蛋白質A/G或抗體親和管柱可用於結合Fc區及純化包含Fc區之B7H3結合多肽。疏水相互作用層析，例如丁基或苯基管柱，亦可適用於純化一些多肽，諸如抗體。離子交換層析(例如陰離子交換層析及/或陽離子交換層析)亦適用於純化一些多肽，諸如抗體。混合模式層析(例如逆相/陰離子交換、逆相/陽離子交換、親水相互作用/陰離子交換、親水相互作用/陽離子交換等)亦可適用於純化一些多肽，諸如抗體。此項技術中已知多種用於純化多肽之方法。

【0570】在一些實施例中，在無細胞系統中產生B7H3結合多肽。非限制性例示性無細胞系統描述於例如Sitaraman等人, *Methods Mol. Biol.* 498: 229-44 (2009)；Spirin, *Trends Biotechnol.* 22: 538-45 (2004)；Endo等人, *Biotechnol. Adv.* 21: 695-713 (2003)。

【0571】在一些實施例中，提供藉由上述方法製備之B7H3結合多

肽。在一些實施例中，在宿主細胞中製備B7H3結合多肽。在一些實施例中，在無細胞系統中製備B7H3結合多肽。在一些實施例中，B7H3結合多肽經純化。在一些實施例中，提供包含B7H3結合多肽的細胞培養基。

【0572】 在一些實施例中，提供包含藉由上述方法製備之抗體之組合物。在一些實施例中，組合物包含宿主細胞中所製備的B7H3結合多肽。在一些實施例中，組合物包含無細胞系統中所製備的B7H3結合多肽。在一些實施例中，組合物包含經純化的B7H3結合多肽。

V. 醫藥組合物及調配物

【0573】 本文提供含有本文所提供之任一種B7H3結合多肽或表現其之工程化細胞的醫藥組合物。在一些實施例中，適於投藥的醫藥組合物中可以併入B7H3結合多肽，諸如本發明之融合蛋白(在本文中亦稱為「活性化合物」)及其衍生物、片段、類似物及同源物。在一些實施例中，適於投藥的醫藥組合物中可以併入表現嵌合受體(諸如嵌合抗原受體)的工程化細胞，該嵌合受體含有本文提供的B7H3結合多肽。

【0574】 此類組合物典型地含有醫藥學上可接受之載劑。如本文所用，術語「醫藥學上可接受之載劑」意欲包括與醫藥投與相容之任何及所有溶劑、分散介質、包衣、抗細菌及抗真菌劑、等張性及吸收延遲劑，及其類似物。適合載劑描述於該領域中之標準參考教科書Remington's Pharmaceutical Sciences最新版，其以引用之方式併入本文中。此類載劑或稀釋劑之適合實例包括(但不限於)水、生理鹽水、林格氏溶液(ringer's solutions)、右旋糖溶液及5%人類血清白蛋白。亦可使用脂質體及非水性媒劑，諸如不揮發性油。此類介質及藥劑用於醫藥活性物質之用途在此項技術中已熟知。除非任何習知介質或藥劑與活性成分不相容，否則預期在

組合物中使用其。組合物中亦可併入補充活性化合物。

【0575】 本發明之醫藥組合物經調配與其預定投藥途徑相容。投藥途徑之實例包括非經腸，例如靜脈內、皮內、皮下、瘤內、經口(例如吸入)、經皮(亦即，體表)、經黏膜及直腸投藥。用於非經腸、皮內或皮下施用之溶液或懸浮液可包括以下組分：無菌稀釋劑，諸如注射用水、鹽水溶液、不揮發性油、聚乙二醇、丙三醇、丙二醇或其他合成溶劑；抗細菌劑，諸如苯甲醇或對羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑，諸如乙二胺四乙酸(EDTA)；緩衝劑，諸如乙酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽；及張力調節劑，諸如氯化鈉或右旋糖。可用酸或鹼(諸如鹽酸或氫氧化鈉)調節pH。非經腸製劑可封裝於由玻璃或塑膠製成的安瓿、拋棄式注射器或多劑量小瓶中。

【0576】 適於可注射使用之醫藥組合物包括無菌水溶液(具水溶性)或分散液及用於臨時製備無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末。對於靜脈內投藥而言，適合載劑包括生理鹽水、抑菌水、CREMOPHOR EL™ (BASF, Parsippany, N.J.)或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)。在所有情況下，該組合物必須為無菌的且就易注射而言應為液體。其在製造及儲存條件下必須穩定，且必須保藏以防諸如細菌及真菌之微生物之污染作用。載劑可為溶劑或分散介質，其含有例如水、乙醇、多元醇(諸如丙三醇、丙二醇及液體聚乙二醇及其類似物)及其適合混合物。可維持適當流動性，例如藉由使用諸如卵磷脂之包衣、在分散液之情況下藉由維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持。防止微生物作用可以藉由各種抗細菌劑及抗真菌劑達成，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗壞血酸、硫柳汞及其類似物。在許多情況下，組合物中較佳將包括等張劑，例如糖、多元醇(諸如甘露糖醇、

山梨糖醇)、氯化鈉。可藉由在組合物中包括延遲吸收劑(例如單硬脂酸鋁及明膠)來達成可注射組合物之吸收延長。

【0577】 無菌可注射溶液可藉由將所需量之活性化合物與以上所列成分之一或組合(需要時)併入適當溶劑中、隨後過濾滅菌來製備。一般而言，分散液係藉由將活性化合物併入含有基本分散介質及選自以上所列者之所需其他成分的無菌媒劑中來製備。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末的情況下，製備方法為真空乾燥及冷凍乾燥，其利用預先無菌過濾的溶液產生活性成分加上任何其他所需成分的粉末。

【0578】 口服組合物通常包括惰性稀釋劑或可食用載劑。其可圍封於明膠膠囊中或壓縮成錠劑。出於經口治療投藥之目的，活性化合物可與賦形劑一起併入且以錠劑、糖衣錠或膠囊之形式使用。亦可使用適用作漱口劑之流體載劑製備口服組合物，其中流體載劑中之化合物經口施用且漱口且吐掉或吞服。可包括醫藥學相容性黏合劑及/或佐劑物質作為組合物之一部分。錠劑、丸劑、膠囊、糖衣錠及其類似物可含有以下成分或具有類似性質之化合物中之任一者：黏合劑，諸如微晶纖維素、黃蓍膠或明膠；賦形劑，諸如澱粉或乳糖；崩解劑，諸如褐藻酸、澱粉羥基乙酸鈉(Primogel)或玉米澱粉；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂或斯特羅特斯(Sterotes)；助滑劑，諸如膠狀二氧化矽；甜味劑，諸如蔗糖或糖精；或調味劑，諸如胡椒薄荷、水楊酸甲酯或橙調味劑。

【0579】 對於藉由吸入投藥而言，化合物可以氣溶膠噴霧形式自含有適合推進劑(例如氣體，諸如二氧化碳)之加壓容器或分配器或霧化器遞送。

【0580】 全身性投藥亦可藉由經黏膜或經皮方式。對於經黏膜或經

皮投藥而言，在調配物中使用適於滲透障壁的滲透劑。此類滲透劑在此項技術中通常已知，且對於經黏膜投與而言，包括例如洗滌劑、膽鹽及梭鏈孢酸衍生物。經黏膜投藥可經由使用鼻噴霧劑或栓劑而完成。對於經皮投藥而言，將活性化合物調配成軟膏、油膏、凝膠或乳膏，如此項技術中通常所知。

【0581】 化合物亦可以栓劑(例如使用習知栓劑基質，諸如可可脂及其他甘油酯)或保留灌腸劑形式製備用於直腸遞送。

【0582】 在一個實施例中，用防止化合物自體內快速消除之載劑製備活性化合物，諸如控釋型調配物，包括植入物及微囊封遞送系統。可使用可生物降解的生物相容性聚合物，諸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯及聚乳酸。用於製備此類調配物之方法為熟習此項技術者顯而易見的。材料在商業上亦可獲自Alza Corporation及Nova Pharmaceuticals, Inc.。亦可使用脂質體懸浮液作為醫藥學上可接受之載劑。此等物可根據熟習此項技術者已知之方法製備，例如如美國專利第4,522,811號中所述。

【0583】 就易投藥及劑量均一性而言，將口服或非經腸組合物調配成單位劑型尤其有利。如本文所用，單位劑型係指作為單位劑量適用於待治療個體的實體不連續單元；各單元均含有經計算可產生所需治療效果的預定量之活性化合物與所需醫藥載劑。本發明之單位劑型之規格取決於且直接依賴於活性化合物之獨特特徵及欲達成之特定治療作用，及用於治療個體之此類活性化合物之混配技術中的固有限制。

【0584】 醫藥組合物可連同投藥說明書一起包括於套組、容器、包裝或分配器中。此等醫藥組合物可與使用說明書一起包括於診斷套組中。

【0585】 醫藥組合物係以有效治療或預防特定適應症之量投與。治療有效量典型地依賴於所治療個體之體重、其體能或健康狀況、所治療病狀之廣泛程度或所治療個體之年齡。在一些實施例中，醫藥組合物可以每劑量每公斤體重約50 μg至每公斤體重約50 mg範圍內的量投與。在一些實施例中，醫藥組合物可以每劑量每公斤體重約100 μg至每公斤體重約50 mg範圍內的量投與。在一些實施例中，醫藥組合物可以每劑量每公斤體重約100 μg至每公斤體重約20 mg範圍內的量投與。在一些實施例中，醫藥組合物可以每劑量每公斤體重約0.5 mg至每公斤體重約20 mg範圍內的量投與。

【0586】 在一些實施例中，醫藥組合物可以每劑量約10 mg至約1,000 mg範圍內的量投與。在一些實施例中，醫藥組合物可以每劑量約20 mg至約500 mg範圍內的量投與。在一些實施例中，醫藥組合物可以每劑量約20 mg至約300 mg範圍內的量投與。在一些實施例中，醫藥組合物可以每劑量約20 mg至約200 mg範圍內的量投與。

【0587】 醫藥組合物可按需要投與個體。在一些實施例中，有效劑量之醫藥組合物投與個體一或多次。在各種實施例中，一月一次、小於一月一次(諸如每兩個月一次、每三個月一次或每六個月一次)向個體投與有效劑量之醫藥組合物。在其他實施例中，大於一月一次投與有效劑量之醫藥組合物，諸如每兩週一次、每週一次、每週兩次、每週三次、每天一次或每天多次。有效劑量之醫藥組合物投與個體至少一次。在一些實施例中，有效劑量之醫藥組合物可投與多次，包括至少一個月、至少六個月或至少一年之時段。在一些實施例中，醫藥組合物依需要投與個體以緩解病狀的一或多種症狀。

VI. 治療方法及用途

【0588】本文所述之B7H3結合多肽或表現其之工程化細胞適用於多種治療、診斷及預防適應症。舉例而言，B7H3結合多肽或工程化細胞適用於治療個體之多種疾病及病症。此類方法及用途包括治療方法及用途，例如涉及向患有疾病、病狀或病症(諸如腫瘤或癌症)之個體投與分子或工程化細胞或含有其之組合物。在一些實施例中，分子或工程化細胞以實現疾病或病症治療之有效量投與。用途包括含有B7H3結合多肽之分子或工程化細胞用於此類方法及治療的用途及用於製備藥劑以便執行此類治療方法的用途。在一些實施例中，該等方法係藉由向患有或懷疑患有疾病或病狀之個體投與B7H3結合多肽或工程化細胞或包含其之組合物來進行。在一些實施例中，該等方法藉此治療個體的疾病或病狀或病症。

【0589】在一個實施例中，本發明之B7H3結合多肽或工程化細胞可以用作治療劑。此類藥劑通常用於診斷、預後、監測、治療、緩解及/或預防個體之疾病或病變。治療方案係藉由使用標準方法鑑別個體(例如人類患者或罹患病症(或處於產生病症之風險中)的其他哺乳動物)來進行。在一些情況下，選擇已知、懷疑或已鑑別出患有表現B7H3之腫瘤的個體。向個體投與B7H3結合多肽或工程化細胞。B7H3結合多肽或工程化細胞投與個體且通常因其與目標結合而發揮作用。

【0590】在一些實施例中，所提供的B7H3多肽多特異性多肽構築體或工程化細胞當投與個體時能夠調節(例如增強)免疫反應，諸如根據CD3的接合及/或細胞中的CD3信號。在一些實施例中，本文提供一種調節個體之免疫反應的方法，其藉由投與治療有效量之所提供多特異性構築體或工程化細胞或其醫藥組合物。在一些實施例中，調節免疫反應之方法

增加或增強個體之免疫反應。舉例而言，增加或增強的反應可為細胞介導之免疫力的增加。在一些實例中，該方法增加T細胞活性，諸如溶胞性T細胞(CTL)活性。在一些實施例中，經調節(例如增加)的免疫反應係針對腫瘤或癌症。

【0591】 在一些實施例中，B7H3結合多肽(諸如B7H3-Fc融合蛋白或含有Fc區的多特異性構築體)的投與可以經由FcγRs的接合(經由多特異性多肽構築體的Fc區接合)活化先天免疫細胞。此類多特異性多肽構築體的投與可以促效、刺激、活化及/或增強先天免疫細胞效應功能，包括ADCC、細胞介素釋放、去顆粒及/或ADCP。在限制性多特異性多肽構築體的情況下，此類多特異性多肽構築體的投與在連接第一與第二組分的連接子被蛋白酶裂解之後且/或結合目標細胞(例如腫瘤細胞)上之B7H3之後，可以活化T細胞，藉此允許抗CD3結合部分結合T細胞上之CD3ε。在一些情況下，多特異性多肽構築體的投與可以促效、刺激、活化且/或增強CD3介導的T細胞活化、細胞毒性、細胞介素釋放及/或增殖。

【0592】 在一些實施例中，所提供的方法藉由投與治療有效量之所提供B7H3結合多肽或工程化細胞或其醫藥組合物中的任一者而用於治療個體之疾病或病狀。在一些實施例中，疾病或病狀為腫瘤或癌症。一般而言，疾病或病症之緩解或治療涉及與疾病或病症相關之一或多種症狀或醫學問題的減輕。舉例而言，在癌症的情況下，治療有效量之藥物可實現以下一者或組合：減少癌細胞數目；減小腫瘤尺寸；抑制(亦即在一定程度上減少及/或阻止)癌細胞浸潤至周邊器官中；抑制腫瘤轉移；在一定程度上抑制腫瘤生長；及/或在一定程度上緩解與癌症相關的一或多種症狀。在一些實施例中，本發明之組合物可以用於預防個體(例如人類或其他哺

乳動物，諸如非人類靈長類動物、伴侶動物(例如貓、犬、馬)、家畜、研究動物或動物園動物)之疾病或病症的發作或復發。術語個體及患者在本文中可互換使用。

【0593】 在一些實施例中，B7H3結合多肽或工程化細胞或其醫藥組合物可用於抑制哺乳動物癌細胞(諸如人類癌細胞)生長。一種治療癌症之方法可包括向患有癌症之個體投與有效量的本文所述之醫藥組合物中之任一者。可投與有效量的醫藥組合物以抑制、中斷或逆轉癌症進展。人類癌細胞可以活體內或離體治療。在人類患者之離體治療時，在身體外部處理含有癌細胞的組織或體液，且接著將該組織或體液再引回至患者體內。在一些實施例中，藉由向患者投與治療性組合物來活體內治療人類患者之癌症。

【0594】 疾病之非限制實例包括：所有類型的癌症(乳房、肺、結腸直腸、前列腺、黑色素瘤、頭頸部、胰臟等)、類風濕性關節炎、克羅恩氏病、SLE、心血管損傷、局部缺血等。舉例而言，適應症包括白血病，包括T細胞急性淋巴母細胞性白血病(T-ALL)、淋巴母細胞性疾病(包括多發性骨髓瘤)，及實體腫瘤(包括肺、結腸直腸、前列腺、胰臟及乳房，包括三陰性乳癌)。舉例而言，適應症包括骨骼疾病或癌症轉移(不論原發腫瘤起源)；乳癌，作為非限制性實例包括ER/PR+乳癌、Her2+乳癌、三陰性乳癌；結腸直腸癌；子宮內膜癌；胃癌；神經膠母細胞瘤；頭頸癌，諸如食道癌；肺癌，作為非限制性實例諸如非小細胞肺癌；多發性骨髓瘤卵巢癌；胰臟癌；前列腺癌；肉瘤，諸如骨肉瘤；腎癌，作為非限制性實例諸如腎細胞癌；及/或皮膚癌，作為非限制性實例諸如鱗狀細胞癌、基底細胞癌或黑色素瘤。在一些實施例中，癌症為鱗狀細胞癌。在一些實施例

中，癌症為皮膚鱗狀細胞癌。在一些實施例中，癌症為食道鱗狀細胞癌。在一些實施例中，癌症為頭頸部鱗狀細胞癌。在一些實施例中，癌症為肺鱗狀細胞癌。

【0595】在一些實施例中，B7H3結合多肽或工程化細胞或其醫藥組合物適用於治療、減緩症狀、改善及/或延遲癌症或其他贅生性病狀之進展。在一些實施例中，癌症為膀胱癌、乳癌、子宮/子宮頸癌、卵巢癌、前列腺癌、睪丸癌、食道癌、胃腸癌、胰臟癌、結腸直腸癌、結腸癌、腎癌、頭頸癌、肺癌、胃癌、生殖細胞癌、骨癌、肝癌、甲狀腺癌、皮膚癌、中樞神經系統之贅瘤、淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、肉瘤及病毒相關癌症。在某些實施例中，癌症為轉移性癌症、難治性癌症或復發性癌症。

【0596】在一些實施例中，本發明之B7H3結合多肽(諸如融合蛋白或多特異性多肽構築體)的治療有效量通常指為達成治療目標而需要的量。典型地，待投與之本發明之組合物之精確量可由醫師考慮患者(個體)之年齡、體重、腫瘤尺寸、感染或轉移程度及病狀的個別差異來決定。

【0597】在一些實施例中，作為非限制性實例，治療有效劑量可為每公斤體重約0.01 μg至每公斤體重約10 mg。在一些實施例中，作為非限制性實例，治療有效劑量可為每公斤體重約0.01 mg至每公斤體重約5-10 mg。常用給藥頻率可在例如每天兩次至一週一次之範圍內。

【0598】在一些實施例中，投與治療量之本發明工程化細胞組合物。通常可以規定，包含如本文所述之工程化細胞(例如T細胞)的醫藥組合物可以每公斤體重10^4至10^9個細胞(諸如每公斤體重10^5至10^6個細胞(包括彼等範圍內之所有整數值))之劑量投與。工程化細胞組合物(諸如T細胞

組合物)亦可以此等劑量投與多次。細胞可藉由使用免疫療法中通常已知之輸注技術投與(參見例如Rosenberg等人, New Eng. J. of Med. 319: 1676, 1988)。熟習醫學技術者可藉由監測患者之疾病病徵且相應地調整療法而容易確定特定患者之最佳劑量及治療方案。

【0599】 治療有效性係結合用於診斷或治療特定病症之任何已知方法測定。用於篩選具有所需特異性之B7H3結合多肽或含有其之工程化細胞的方法包括(但不限於)酶聯免疫吸附分析(ELISA)及此項技術中已知的其他免疫介導技術。已知多種方式用於確定所提供之B7H3結合多肽或工程化細胞的投與是否充分地調節免疫活性，此調節係藉由消除、隔離或不活化介導或能夠介導非所需免疫反應之免疫細胞；誘導、產生或開啟介導或能夠介導保護性免疫反應之免疫細胞；改變免疫細胞之生理或功能特性；或此等效應之組合。免疫活性調節之量測實例包括(但不限於)檢查免疫細胞群之存在或不存在(利用流動式細胞量測術、免疫組織化學、組織學、電子顯微法、聚合酶鏈反應(PCR))；量測免疫細胞之功能能力，包括回應於信號增殖或分裂的能力或抗性(諸如利用T細胞增殖分析及肽掃描分析，其基於抗CD3抗體、抗T細胞受體抗體、抗CD28抗體、鈣離子載體、PMA (佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯)、負載有肽或蛋白質抗原之抗原呈遞細胞刺激之後的3H-胸苷併入；B細胞增殖分析)；量測殺死或溶解其他細胞的能力(諸如細胞毒性T細胞分析)；量測細胞介素、趨化因子、細胞表面分子、抗體及細胞之其他產物(例如藉由流動式細胞量測術、酶聯免疫吸附分析、西方墨點分析、蛋白質微陣列分析、免疫沈澱分析)；量測免疫細胞活化之生物化學標記或免疫細胞內之信號傳導路徑(例如對酪胺酸、絲胺酸或蘇胺酸磷酸化、多肽裂解及蛋白質複合物形成或解離進行的

西方墨點及免疫沈澱分析；蛋白質陣列分析；利用DNA陣列或差減雜交達成的DNA轉錄特徵)；量測藉由細胞凋亡、壞死或其他機制達成的細胞死亡(例如磷脂結合蛋白V染色、TUNEL分析、量測DNA梯度變化的凝膠電泳、組織學；螢光凋亡蛋白酶分析、凋亡蛋白酶受質之西方墨點分析)；量測免疫細胞所產生的基因、蛋白質及其他分子(例如北方墨點分析、聚合酶鏈反應、DNA微陣列、蛋白質微陣列、2維凝膠電泳、西方墨點分析、酶聯免疫吸附分析、流動式細胞量測術)；及量測臨床症狀或結果，諸如涉及自身蛋白質或自身多肽之自身免疫、神經退化及其他疾病的改善(臨床分數、對使用其他療法的需求、功能狀態、成像研究)，例如藉由量測復發速率或疾病嚴重程度。

【0600】 所提供之B7H3結合多肽亦適用於多種診斷及預防調配物。在一個實施例中，將B7H3結合多肽投與處於產生一或多種前述病症之風險中的患者。患者或器官對該等病症中之一或多者之傾向性可使用基因型、血清學或生物化學標記物測定。

【0601】 在本發明之另一個實施例中，將B7H3結合多肽或工程化細胞投與診斷患有臨床適應症與一或多種前述病症的人類個體。診斷後，投與此類治療劑以緩和或逆轉臨床適應症之影響。

組合療法

【0602】 本發明之B7H3結合多肽或工程化細胞可以單獨或與其他治療模式(諸如其他抗癌劑)組合投與。其可在其他治療模式之前、實質上同時或之後(亦即，同時或依序)來提供。在一些實施例中，本文所述之治療方法可以進一步包括投與：輻射療法、化學療法、疫苗接種、靶向腫瘤療法CAR-T療法、溶瘤病毒療法、癌症免疫療法、細胞介素療法、手術

切除、染色體修飾、部分切除術、冷凍療法、針對腫瘤目標的反義藥劑、針對腫瘤目標的siRNA藥劑、針對腫瘤目標的微RNA藥劑或抗癌/腫瘤藥劑，或生物製劑，諸如抗體、細胞介素或受體胞外域-Fc融合體。

【0603】在一些實施例中，本文提供之B7H3結合多肽與一或多種化學治療劑、CAR-T (嵌合抗原受體T細胞)療法、溶瘤病毒療法、細胞介素療法及/或靶向其他檢查點分子之藥劑(諸如VISTA、gpNMB、B7H4、HHLA2、CD73、CTLA4、TIGIT等)同時給與。

【0604】在一些實施例中，本發明之B7H3結合多肽或工程化細胞與其他抗腫瘤劑組合使用，諸如抗HER-2抗體、抗CD20抗體、表皮生長因子受體(EGFR)拮抗劑(例如酪胺酸激酶抑制劑)、HER1/EGFR抑制劑(例如埃羅替尼(erlotinib)(TARCEVA®)、血小板源生長因子抑制劑(例如GLEEVEC® (甲磺酸伊馬替尼(Imatinib Mesylate)))、COX-2抑制劑(例如塞內昔布(celecoxib))、干擾素、CTLA4抑制劑(例如抗CTLA抗體伊匹單抗(ipilimumab)(YERVOY®))、PD-1抑制劑(例如抗PD1抗體BMS-936558)、PDL1抑制劑(例如抗PDL1抗體MPDL3280A)、PDL2抑制劑(例如抗PDL2抗體)、細胞介素、結合至以下目標中之一或多者的拮抗劑(例如中和抗體)：ErbB2、ErbB3、ErbB4、PDGFR-β、BlyS、APRIL、BCMA、PD-1、PDL1、PDL2、CTLA4或VEGF受體、TRAIL/Apo2，及其他生物活性及有機化學藥劑等。

【0605】在一些實施例中，本文提供的B7H3結合多肽或工程化細胞與PD-1/PD-L1療法同時給與。PD-1/PD-L1療法之實例包括納武單抗(nivolumab)(BMS)；皮立珠單抗(pidilizumab)(CureTech，CT-011)、派立珠單抗(pembrolizumab)(Merck)；德瓦魯單抗

(durvalumab)(Medimmune/AstraZeneca)；阿特珠單抗(atezolizumab)(Genentech/Roche)；艾維路單抗(avelumab)(Pfizer)；AMP-224 (Amplimmune)；BMS-936559；AMP-514 (Amplimmune)；MDX-1105 (Merck)；TSR-042 (Tesaro/AnaptysBio，ANB-011)；STI-A1010 (Sorrento Therapeutics)；STI-A1110 (Sorrento Therapeutics)；以及針對程式化死亡-1 (PD-1)或程式化死亡配位體1 (PD-L1)之其他藥劑。

【0606】在一些實施例中，本發明之B7H3結合多肽或工程化細胞可與化學治療劑組合使用。化學治療劑之實例包括(但不限於)烷基化劑，諸如噻替派(thiotepa)及CYTOXAN®環磷醯胺；磺酸烷酯，諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶，諸如苯唑多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、米特多巴(meturedopa)及尤利多巴(uredopa)；伸乙亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺(altretamine)、三伸乙基蜜胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三甲密胺；多聚乙醯(acetogenins)(具體言之，布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone))；喜樹鹼(包括合成類似物拓朴替康(topotecan))；苔蘚抑素(bryostatin)；海洋抑素(callystatin)；CC-1065(包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin)合成類似物)；念珠藻環肽(cryptophycin)(特定言之，念珠藻環肽1及念珠藻環肽8)；海兔毒素(dolastatin)；倍癌黴素(duocarmycin)(包括合成類似物KW-2189及CB1-TM1)；艾榴塞洛素(eleutherobin)；水鬼蕉鹼(pancratistatin)；沙考地汀(sarcodictyin)；海綿抑素(spongistatin)；氮芥，諸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、氯磷醯胺(cholophosphamide)、雌氮芥(estramustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、

二氯甲二乙胺(mechlorethamine)、二氯甲二乙胺氧化物鹽酸鹽、美法侖(melphalan)、新恩比興(novembichin)、芬司特瑞(phenesterine)、潑尼氮芥(prednimustine)、曲洛磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥；亞硝基脲，諸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)及雷莫司汀(ranimnustine)；抗生素，諸如烯二炔抗生素(例如卡奇黴素(calicheamicin)，具體言之，卡奇黴素γ1I及卡奇黴素ωI1 (參見例如Agnew, Chem Intl. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994))；達內黴素(dynemicin)，包括達內黴素A；雙膦酸鹽，諸如氯屈膦酸鹽(clodronate)；埃斯培拉黴素(esperamicin)；以及新抑癌蛋白發色團及相關色蛋白烯二炔抗生素發色團)、阿克拉黴素(aclacinomysin)、放線菌素(actinomycin)、安麴黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸(azaserine)、博來黴素(bleomycin)、放線菌素C、卡拉比辛(carabicin)、洋紅黴素(caminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycini)、放線菌素D、道諾黴素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、ADRIAMYCIN®小紅莓(doxorubicin)(包括嗎啉基-小紅莓、氰基嗎啉基-小紅莓、2-吡咯啉基-小紅莓及去氧小紅莓)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、艾達黴素(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycin)(諸如絲裂黴素C)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素(peplomycin)、潑非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、奎那黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑菌素(streptonigrin)、鏈脲黴素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯

美司(ubenimex)、淨司他汀(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如甲胺喋呤(methotrexate)及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如迪諾特寧(denopterin)、甲胺喋呤、蝶羅呤(pteropterin)、曲美沙特(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱(fludarabine)、6-巰基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、6-氮尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、雙去氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)；雄激素，諸如卡普睪酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睪內酯(testolactone)；抗腎上腺藥物，諸如胺魯米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸；乙醯葡醛酯(aceglatone)；醛磷醯胺醣苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吖啶(amsacrine)；貝斯布西(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；艾達曲克(edatraxate)；地磷醯胺(defofamine)；地美可辛(demecolcine)；地吖醌(diaziquone)；艾弗利散(elfornithine)；依利醋銨(elliptinium acetate)；埃博黴素(epothilone)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎵；羥基脲；磨菇多糖(lentinan)；氯尼達明(lonidainine)；類美登素(maytansinoid)，諸如美登素(maytansine)及安絲菌素(ansamitocin)；丙脒腙(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidamol)；硝拉維林(nitracrine)；噴司他汀(pentostatin)；凡那明(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；鬼臼酸；2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK®多糖複合物(JHS

Natural Products, Eugene, OR)；雷佐生(razoxane)；根瘤菌素(rhizoxin)；西佐喃(sizofiran)；螺旋鍺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2"-三氯三乙胺；單端孢黴烯(具體言之，T-2毒素、黏液黴素A (verracurin A)、桿孢菌素A (roridin A)及胺癸叮(anguidine))；烏拉坦(urethan)；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露醇氮芥(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；甲托辛(gacytosine)；阿拉伯糖苷(「Ara-C」)；環磷醯胺；噻替派(thiotepa)；類紫杉醇，例如TAXOL®太平洋紫杉醇(Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、ABRAXANE®不含十六醇聚氧乙烯醚(Cremophor)、經白蛋白工程改造之太平洋紫杉醇奈米粒子調配物(American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Illinois)，及TAXOTERE®多西他賽(doxetaxel)(Rhône-Poulenc Rorer, Antony, France)；苯丁酸氮芥；GEMZAR®吉西他濱；6-硫鳥嘌呤；巯基嘌呤；甲胺喋呤；鉑類似物，諸如順鉑(cisplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)及卡鉑(carboplatin)；長春鹼(vinblastine)；鉑；依託泊苷(VP-16)；異環磷醯胺；米托蒽醌(mitoxantrone)；長春新鹼(vincristine)；NAVELBINE®長春瑞賓(vinorelbine)；諾凡特龍(novantrone)；替尼泊苷(teniposide)；依達曲沙(edatrexate)；柔紅黴素(daunomycin)；胺基喋呤(aminopterin)；希羅達(xeloda)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；伊立替康(irinotecan)(開普拓(Camptosar)，CPT-11)(包括伊立替康聯合5-FU及甲醯四氫葉酸之治療方案)；拓樸異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；類視黃素，諸如視黃酸；卡培他濱(capecitabine)；康柏斯達汀

(combretastatin)；甲醯四氫葉酸(LV)；奧沙利鉑(oxaliplatin)，包括奧沙利鉑治療方案(FOLFOX)；減少細胞增殖的PKC-α、Raf、H-Ras、EGFR抑制劑(例如埃羅替尼(erlotinib)(TARCEVA®))及VEGF-A；及上述任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。

【0607】 其他非限制性例示性化學治療劑包括用於調控或抑制激素對癌症之作用的抗激素劑，諸如抗雌激素及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)，包括例如他莫昔芬(tamoxifen)(包括NOLVADEX®他莫昔芬)、拉洛昔芬(raloxifene)、曲洛昔芬(droloxifene)、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、雷洛昔芬(keoxifene)、LY117018、奧那司酮(onapristone)及FARESTON®托瑞米芬(toremifene)；抑制芳香酶的芳香酶抑制劑，其調控腎上腺中的雌激素產生，諸如4(5)-咪唑、胺魯米特(aminoglutethimide)、MEGASE®乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、AROMASIN®依西美坦(exemestane)、福美斯坦(formestanie)、法屈唑(fadrozole)、RIVISOR®伏羅唑(vorozole)、FEMARA®來曲唑(letrozole)及ARIMIDEX®阿那曲唑(anastrozole)；及抗雄激素，諸如氟他胺(flutamide)、尼魯胺(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、亮丙立德(leuprolide)及戈舍瑞林(goserelin)；以及曲沙他濱(troxacitabine)(1,3-二氧雜環戊烷核苷胞嘧啶類似物)；反義寡核苷酸，特定言之，抑制涉及異常細胞增殖之信號傳導路徑中之基因表現的彼等物，諸如PKC-α、Ralf及H-Ras；核糖核酸酶，諸如VEGF表現抑制劑(例如ANGIOZYME®核糖核酸酶)及HER2表現抑制劑；疫苗，諸如基因療法疫苗，例如ALLOVECTIN®疫苗、LEUVECTIN®疫苗及VAXID®疫苗；PROLEUKIN®(阿地介白素(aldesleukin)) rIL-2；LURTOTECAN®拓樸異

構酶1抑制劑；ABARELIX® GnRH促效劑；及上述任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。

【0608】 在一些實施例中，B7H3結合多肽與其他藥劑調配成單一治療性組合物，且B7H3結合多肽與其他藥劑同時投與。或者，B7H3結合多肽或工程化細胞與另一種藥劑彼此分開，例如各自調配成單獨的治療性組合物，且B7H3結合多肽或工程化細胞與另一種藥劑同時投與，或B7H3結合多肽或工程化細胞與另一種藥劑在治療方案期間的不同時間投與。舉例而言，B7H3結合多肽或工程化細胞係在另一種藥劑投與之前投與，B7H3結合多肽或工程化細胞係在另一種藥劑投與之後投與，或B7H3結合多肽或工程化細胞與另一種藥劑係以交替方式投與。B7H3結合多肽與另一種藥劑可以單次劑量或以多次劑量投與。

【0609】 在一些實施例中，B7H3結合多肽或工程化細胞與其他藥劑同時投與。舉例而言，B7H3結合多肽與其他藥劑可以調配成單一組合物或以兩種或更多種單獨組合物投與。在一些實施例中，B7H3結合多肽或工程化細胞與其他藥劑依序投與，或B7H3結合多肽或工程化細胞與其他藥劑在治療方案期間的不同時間投與。

VII. 例示性實施例

【0610】 所提供之實施例為：

1.一種B7H3結合多肽構築體，其包含特異性結合B7H3之至少一個僅重鏈之可變域(B7H3 VHH域)及結合至除B7H3外之目標的一或多個額外結合域。

2.如實施例1之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含互補決定區1 (CDR1)，其包含選自由SEQ ID NO: 115、116、

117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144及145組成之群的胺基酸序列；互補決定區2 (CDR2)，其包含選自由SEQ ID NO: 146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166及167組成之群的胺基酸序列；及互補決定區3 (CDR3)，其包含選自由SEQ ID NO: 168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189及483-488組成之群的胺基酸序列。

3.一種B7H3結合多肽構築體，其包含至少一個僅重鏈之可變域(B7H3 VHH域)，該至少一個B7H3 VHH域包含互補決定區1 (CDR1)，其包含選自由SEQ ID NO: 115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144及145組成之群的胺基酸序列；互補決定區2 (CDR2)，其包含選自由SEQ ID NO: 146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166及167組成之群的胺基酸序列；及互補決定區3 (CDR3)，其包含選自由SEQ ID NO: 168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189及483-488組成之群的胺基酸序列。

4.如實施例1至3中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該B7H3為人類B7H3。

5.如實施例1至4中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域為人類化的。

6.如實施例1、2、4及5中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該一或多個額外結合域結合至免疫細胞上之活化受體。

7.如實施例6之B7H3結合多肽構築體，其中該免疫細胞為T細胞。

8.如實施例6或實施例7之B7H3結合多肽構築體，其中該活化受體為CD3 (CD3ε)。

9.如實施例8之B7H3結合多肽構築體，其對B7H3及CD3具有雙特異性。

10. 如實施例9之B7H3結合多肽構築體，其中該免疫細胞為自然殺手(NK)細胞。

11. 如實施例6或實施例10之B7H3結合多肽構築體，其中該活化受體為CD16 (CD16a)。

12. 如實施例11之B7H3結合多肽構築體，其對B7H3及CD16a具有雙特異性。

13. 如實施例1、2、4及5中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該一或多個額外結合域結合至細胞介素受體。

14. 如實施例1、2及4至13中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該一或多個額外結合域包含抗體或其抗原結合片段。

15. 如實施例1、2及4至14中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該一或多個額外結合域為單價的。

16. 如實施例14或實施例15之B7H3結合多肽構築體，其中該抗體或其抗原結合片段為Fv、經二硫鍵穩定之Fv (dsFv)、scFv、Fab、單域抗

體(sdAb)、VNAR或VHH。

17. 如實施例13之B7H3結合多肽構築體，其中該一或多個額外結合域為細胞介素或為能夠結合至該細胞介素受體的其經截短之片段或變異體。

18. 如實施例17之B7H3結合多肽構築體，其中該細胞介素為干擾素或干擾素之經截短之片段或變異體。

19. 如實施例18之B7H3結合多肽構築體，其中該干擾素為第I型干擾素、第II型干擾素、第I型干擾素之經截短之片段或變異體或第II型干擾素之經截短之片段或變異體。

20. 如實施例19之B7H3結合多肽構築體，其中該干擾素係選自：第I型干擾素，其為IFN-α或IFN-β，或為其經截短之片段或變異體；或第II型干擾素，其為IFN-γ，或其經截短之片段或變異體。

21. 如實施例1至20中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該多肽構築體包含免疫球蛋白Fc區。

22. 如實施例1、2及4至21中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該多肽構築體包含連接該至少一個B7H3 VHH域及該一或多個額外結合域之免疫球蛋白Fc區。

23. 如實施例1至22中任一項之B7H3結合多肽構築體，其為二聚體。

24. 如實施例21至23中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該Fc區為均二聚體Fc區。

25. 如實施例21至24中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該Fc區包含SEQ ID NO: 198、200、201、202或203中之任一者中所示之胺基

酸序列，或展現出與SEQ ID NO: 198、200、201、202或203中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列。

26. 如實施例21至24中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該Fc區為人類IgG1。

27. 如實施例26之B7H3結合多肽構築體，其中該Fc區包含SEQ ID NO: 198中所示之胺基酸序列，或展現出與SEQ ID NO: 198有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列。

28. 如實施例21至23中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該Fc區為雜二聚體Fc區。

29. 如實施例21至28中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該Fc區展現效應功能。

30. 如實施例21至29中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該Fc區包含包括一或多種胺基酸修飾之多肽，該一或多種胺基酸修飾降低效應功能及/或減少與選自Fcγ受體或C1q之效應分子的結合。

31. 如實施例30之B7H3結合多肽構築體，其中該一或多種胺基酸修飾為Glu233、Leu234或Leu235中之一或多者缺失。

32. 如實施例30或實施例31之B7H3結合多肽構築體，其中該Fc區包含SEQ ID NO: 199中所示之胺基酸序列，或展現出與SEQ ID NO: 199有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列。

33 如實施例1至32中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少

一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 1、8-35、40、41、44、56-110、466、467、489、490或492-518中之任一者中所示之VHH域序列，或展現出與SEQ ID NO: 1、8-35、40、41、44、56-110、466、467、489、490或492-518中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

34. 如實施例1至33中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 1；(ii) SEQ ID NO: 1之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 1有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

35. 如實施例1至34中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含CDR1，其包含選自由SEQ ID NO: 115、116、117、118、119、120及121組成之群的胺基酸序列；CDR2，其包含選自由SEQ ID NO: 146、147、148、149、150及151組成之群的胺基酸序列；及CDR3，其包含選自由SEQ ID NO: 168及169組成之群的胺基酸序列。

36. 如實施例1至35中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 115、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、147及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、148及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、149及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、150及168中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 116、146及168中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 117、146及168中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 118、146及168中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、146及169中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 119、146及168中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 120、146及168中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、151及168中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 116、147及168中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 118、147及168中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 119、147及168中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 116、151及168中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、146及168中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 121、147及168中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、146及168中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 119、149及168中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；或SEQ ID NO: 122、151及168中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3。

37. 如實施例1至36中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 8-34、467、489-490及492-497中之任一者中所示之胺基酸序列，或展現出與SEQ ID NO: 8-34、467、489-490及492-497中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

38. 如實施例1至37之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 8-34、467、489-490及492-497中之任一者中所示之胺基酸序列。

39. 如實施例1至33中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 35；(ii) SEQ ID NO: 35之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 35有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

40. 如實施例1至33及39中任一項之B7H3結合多肽，其中該至少一個B7H3 VHH域包含CDR1，其包含SEQ ID NO: 123中所示之胺基酸序列；CDR2，其包含選自由SEQ ID NO: 152及153組成之群的胺基酸序列；及CDR3，其包含選自由SEQ ID NO: 170及171組成之群的胺基酸序列。

41. 如實施例1至33、39及40中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 123、152及170中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 123、152及171中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 123、153及170中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；或SEQ ID NO: 123、153及171中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。

42. 如實施例1至33及39至41中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 40、41或498-503中之任一者中所示之胺基酸序列，或展現出與SEQ ID NO: 40、41或498-503中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、

93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

43. 如實施例1至33及39至42中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 40、41或498-503中之任一者中所示之胺基酸序列。

44. 如實施例1至33中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 44；(ii) SEQ ID NO: 44之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 44有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

45. 如實施例1至33及44中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含CDR1，其包含選自由SEQ ID NO: 124、125、126、127、128、129、130、131、132或133組成之群的胺基酸序列；CDR2，其包含SEQ ID NO: 154中所示之胺基酸序列；及CDR3，其包含選自由SEQ ID NO: 172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182及183組成之群的胺基酸序列。

46. 如實施例1至33、44及45中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 124、154及172中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及174中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及175中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 125、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 126、154及173中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 127、154及173中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 128、154及173中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 129、154及173中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 130、154及173中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 131、154及173中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及176中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及177中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及178中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及179中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及180中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及181中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及182中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及183中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 126、154及176中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及179中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及182中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 132、154及176中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；或SEQ ID NO: 133、154及173中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3。

47. 如實施例1至33及44至46中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 56-91、466及504-514中之任一者中所示之胺基酸序列，或展現出與SEQ ID NO: 56-91、466及504-514中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、

92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

48. 如實施例1至33及44至47之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 56-91、466及504-514中之任一者中所示之胺基酸序列。

49. 如實施例1至33中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 105；(ii) SEQ ID NO: 105之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 105有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

50. 如實施例1至33及49中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含CDR1，其包含SEQ ID NO: 145中所示之胺基酸序列；CDR2，其包含SEQ ID NO: 167中所示之胺基酸序列；及CDR3，其包含SEQ ID NO: 488中所示之胺基酸序列。

51. 如實施例1至33、49及50中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 106-109中之任一者中所示之胺基酸序列或展現出與SEQ ID NO: 106-109中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

52. 如實施例1至33及49至51之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 106-109中之任一者中所示之胺基酸序列。

53. 如實施例1至33中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少

一個B7H3 VHH域包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 110；(ii) SEQ ID NO: 110之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 110有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

54. 如實施例1至33及53中任一項之B7H3結合多肽，其中該至少一個B7H3 VHH域包含CDR1，其包含SEQ ID NO: 139中所示之胺基酸序列；CDR2，其包含SEQ ID NO: 161中所示之胺基酸序列；及CDR3，其包含SEQ ID NO: 189中所示之胺基酸序列。

55. 如實施例1至33、53及54中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 515-518中之任一者中所示之胺基酸序列，或展現出與SEQ ID NO: 515-518中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

56. 如實施例1至33及53至55之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 515-518中之任一者中所示之胺基酸序列。

57. 如實施例1至33中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103或104；(ii) SEQ ID NO: 92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103或104之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103或104有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序

列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

58. 如實施例1至33及57中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 134、155及184中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 135、156及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 136、157及185中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 137、158及186中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 138、159及187中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 138、160及188中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 139、161及189中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 140、162及483中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 141、163及484中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 139、161及189中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 142、164及485中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 143、165及486中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 144、166及487中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。

59. 如實施例1至33、57及58中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域係SEQ ID NO: 92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103或104中所示。

60. 一種多特異性多肽構築體，其包含：(a)第一組分，該第一組分包含包括第一Fc多肽及第二Fc多肽之雜二聚體Fc區；及(b)第二組分，該第二組分包含包括可變重鏈區(VH)及可變輕鏈區(VL)之抗CD3抗體或抗原結合片段，其中：構成該抗CD3抗體或抗原結合片段之該VH及該VL連

接於該雜二聚體Fc之相對多肽；該第一組分及該第二組分藉由連接子偶合，其中該雜二聚體Fc區定位於該抗CD3抗體之N端；且該第一組分及該第二組分中之一或兩者包含至少一個包含特異性結合B7H3之單域抗體的抗原結合域(B7H3 VHH域)。

61. 如實施例60之多特異性多肽構築體，其中該多特異性多肽構築體至少包含(i)第一多肽，其包含該雜二聚體Fc區之該第一Fc多肽、該連接子及該抗CD3抗體或抗原結合片段之該VH域或該VL域；及(ii)第二多肽，其包含該雜二聚體Fc區之該第二Fc多肽、該連接子(視情況與該第一多肽中所存在之該連接子相同之連接子)及該抗CD3抗體或抗原結合片段之該VH域或該VL域中之另一者，其中該第一多肽及該第二多肽中之一或兩者包含該至少一個B7H3 VHH域。

62. 如實施例60或實施例61之多特異性多肽構築體，其中與均二聚體Fc區之多肽相比，視情況與SEQ ID NO: 198中所示之Fc多肽或其免疫活性片段相比，該雜二聚體Fc區之該第一Fc多肽及該第二Fc多肽中之一或兩者包含至少一種誘導雜二聚化之修飾。

63. 如實施例62之多特異性多肽構築體，其中該雜二聚體Fc區之該第一Fc多肽及該第二Fc多肽中之每一者獨立地包含至少一種胺基酸修飾。

64. 如實施例63之多特異性多肽構築體，其中該雜二聚體Fc區之該第一Fc多肽及該第二Fc多肽中之每一者包含杵-臼修飾或包含電荷突變以增加該等多肽之靜電互補性。

65. 如實施例64之多特異性多肽構築體，其中該胺基酸修飾為杵-臼修飾。

66. 如實施例60至65中任一項之多特異性多肽構築體，其中該雜二聚體Fc區之該第一Fc多肽包含選自以下中之修飾：Thr366Ser、Leu368Ala、Tyr407Val及其組合，且該雜二聚體Fc區之該第二Fc多肽包含修飾Thr366Trp。

67. 如實施例66之多特異性多肽構築體，其中該第一Fc多肽及該第二Fc多肽進一步包含將非半胱胺酸殘基修飾成半胱胺酸殘基，其中該第一多肽之該修飾在位置Ser354及Tyr349中之一者處，且該第二Fc多肽之該修飾在位置Ser354及Tyr349中之另一者處。

68. 如實施例62至64中任一項之多特異性多肽構築體，其中該胺基酸修飾為電荷突變以增加該等多肽之靜電互補性。

69. 如實施例60至64及68中任一項之多特異性多肽構築體，其中該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽或該第一Fc多肽及該第二Fc多肽中之每一者在互補位置處包含修飾，其中該修飾為用具有與另一多肽之互補胺基酸相反之電荷的胺基酸置換。

70. 如實施例60至69中任一項之多特異性多肽構築體，其中該雜二聚體Fc區之該第一Fc多肽或該第二Fc多肽中之一者在殘基Ile253處進一步包含修飾。

71. 如實施例70之多特異性多肽構築體，其中該修飾為Ile253Arg。

72. 如實施例60至71中任一項之多特異性多肽構築體，其中該雜二聚體Fc區之該第一Fc多肽或該第二Fc多肽中之一者在殘基His435處進一步包含修飾。

73. 如實施例72之多特異性多肽構築體，其中該修飾為

His435Arg。

74. 如實施例60至73中任一項之多特異性多肽構築體，其中該Fc區包含缺乏Lys447之多肽。

75. 如實施例60至74中任一項之多特異性多肽構築體，其中該Fc區包含包括至少一種增強FcRn結合之修飾的多肽。

76. 如實施例75之多特異性多肽構築體，其中該修飾在一或多個選自由以下組成之群的位置處：Met252、Ser254、Thr256、Met428、Asn434及其組合。

77. 如實施例76之多特異性多肽構築體，其中該修飾係選自由以下組成之群：Met252Y、Ser254T、Thr256E、Met428L、Met428V、Asn434S及其組合。

78. 如實施例75或實施例76之多特異性多肽構築體，其中該修飾在位置Met252處及位置Met428處。

79. 如實施例78之多特異性多肽構築體，其中該修飾為Met252Y及Met428L。

80. 如實施例78之多特異性多肽構築體，其中該修飾為Met252Y及Met428V。

81. 如實施例60至80中任一項之多特異性多肽構築體，其中該雜二聚體Fc區之該第一Fc多肽包含SEQ ID NO: 293、297、305或307中之任一者中所示之胺基酸序列，且該雜二聚體Fc區之該第二Fc多肽包含SEQ ID NO: 294、298、301、303、309或311中之任一者中所示之胺基酸序列。

82. 如實施例21至81中任一項之多特異性多肽構築體，其中該Fc區

包含包括至少一種胺基酸修飾之多肽，該至少一種胺基酸修飾減少效應功能及/或減少與選自Fcγ受體或C1q之效應分子的結合。

83. 如實施例82之多特異性多肽構築體，其中該至少一種胺基酸修飾為Glu233、Leu234或Leu235中之一或多者缺失。

84. 如實施例60至83中任一項之多特異性多肽構築體，其中該雜二聚體Fc區之該第一Fc多肽包含SEQ ID NO: 295、299、306或308中之任一者中所示之胺基酸序列，且該雜二聚體Fc區之該第二Fc多肽包含SEQ ID NO: 296、300、302、304、310或312中之任一者中所示之胺基酸序列。

85. 如實施例60至84中任一項之多特異性多肽構築體，其中該抗CD3抗體或抗原結合片段為單價的。

86. 如實施例60至85中任一項之多特異性多肽構築體，其中該抗CD3抗體或抗原結合片段不為單鏈抗體，視情況不為單鏈可變片段(scFv)。

87. 如實施例60至86中任一項之多特異性多肽構築體，其中該抗CD3抗體或抗原結合片段為Fv抗體片段。

88. 如實施例87之多特異性多肽構築體，其中該Fv抗體片段包含經二硫鍵穩定之抗CD3結合Fv片段(dsFv)。

89. 如實施例60至88之多特異性多肽構築體，其中該抗CD3抗體或抗原結合片段包含VH CDR1，其包含胺基酸序列TYAMN (SEQ ID NO: 219)；VH CDR2，其包含胺基酸序列RIRSKYNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO: 220)；VH CDR3，其包含胺基酸序列HGNFGNSYVSWFAY (SEQ ID NO: 221)；VL CDR1，其包含胺基酸序列RSSTGAVTTSNYAN

(SEQ ID NO: 222)；VL CDR2，其包含胺基酸序列GTNKRAP (SEQ ID NO: 223)；以及VL CDR3，其包含胺基酸序列ALWYSNLWV (SEQ ID NO: 224)。

90. 如實施例60至89中任一項之多特異性多肽構築體，其中該抗CD3抗體或抗原結合片段包含：

VH，其具有SEQ ID NO: 225-255、480、460或462中之任一者之胺基酸序列或展現出與SEQ ID NO: 225-255、460或462中之任一者有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性且結合CD3的序列；及

VL，其具有SEQ ID NO: 256-274、417、459或461中之任一者之胺基酸序列或展現出與SEQ ID NO: 256-274、417、459或461中之任一者有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性且結合CD3的序列。

91. 如實施例60至90中任一項之多特異性多肽構築體，其中該抗CD3抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO: 237之胺基酸序列及SEQ ID NO: 265之胺基酸序列。

92. 如實施例60至90中任一項之多特異性多肽構築體，其中該抗CD3抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO: 237之胺基酸序列及SEQ ID NO: 417之胺基酸序列。

93. 如實施例60至90中任一項之多特異性多肽構築體，其中該抗CD3抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO: 460之胺基酸序列及SEQ ID NO: 461之胺基酸序列。

94. 如實施例60至90中任一項之多特異性多肽構築體，其中該抗

CD3抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO: 480之胺基酸序列及SEQ ID NO: 459之胺基酸序列。

95. 如實施例60至94中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3單域抗體相對於該多特異性多肽構築體之該Fc區定位於胺基端及/或相對於該CD3結合區定位於羧基端。

96. 如實施例60至95中任一項之多特異性多肽構築體，其中該多特異性多肽構築體包含特異性結合B7H3之第一B7H3 VHH域及特異性結合B7H3之第二B7H3 VHH域。

97. 如實施例96之多特異性多肽構築體，其中該第一B7H3 VHH域或第二B7H3 VHH域相對於該多特異性構築體之該Fc區定位於胺基端，且該第一B7H3 VHH域或該第二B7H3 VHH域中之另一者相對於該多特異性構築體之該CD3結合區定位於羧基端。

98. 如實施例96或實施例97之多特異性多肽構築體，其中

該第一組分按N端至C端之次序包含結合B7H3之第一B7H3 VHH域、該雜二聚體Fc區之該第一Fc多肽、該連接子、該抗CD3抗體或抗原結合片段之該VH域或該VL域及結合B7H3之第二B7H3 VHH域；且

該第二組分按N端至C端之次序包含該雜二聚體Fc區之該第二Fc多肽、該連接子(視情況與該第一組分中所存在之連接子相同之連接子)及該抗CD3抗體或抗原結合片段之該VH域或該VL域中之另一者。

99. 如實施例96至98中任一項之多特異性多肽構築體，其中該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域相同。

100. 如實施例96至98中任一項之多特異性多肽構築體，其中該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域不同。

101. 如實施例100之多特異性多肽構築體，其中該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域結合B7H3之不同或不重疊抗原決定基及/或不競爭結合於B7H3。

102. 如實施例60至101中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含SEQ ID NO: 1、8-35、40、41、44、56-110、466、467、489、490或492-518中之任一者中所示之VHH域序列，或展現出與SEQ ID NO: 1、8-35、40、41、44、56-110、466、467、489、490或492-518中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

103. 如實施例60至102中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO:1；(ii) SEQ ID NO: 1之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 1有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

104. 如實施例60至103中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含CDR1，其包含選自由SEQ ID NO: 115、116、117、118、119、120及121組成之群的胺基酸序列；CDR2，其包含選自由SEQ ID NO: 146、147、148、149、150及151組成之群的胺基酸序列；及CDR3，其包含選自由SEQ ID NO: 168及169組成之群的胺基酸序列。

105. 如實施例60至104中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含SEQ ID NO: 115、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、147及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、148及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、149及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、150及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 116、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 117、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 118、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、146及169中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 119、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 120、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、151及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 116、147及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 118、147及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 119、147及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 116、151及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 121、147及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 119、149及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；或SEQ ID NO: 122、151及168中分別所示之CDR1、CDR2及

CDR3。

106. 如實施例60至105中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含SEQ ID NO: 8-34、467、489-490及492-497中之任一者中所示之胺基酸序列或展現出與SEQ ID NO: 8-34、467、489-490及492-497中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

107. 如實施例60至106中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含SEQ ID NO: 8-34、467、489-490及492-497中之任一者中所示之胺基酸序列。

108. 如實施例60至102中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO:35；(ii) SEQ ID NO: 35之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 35有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

109. 如實施例60至102及108中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含CDR1，其包含SEQ ID NO: 123中所示之胺基酸序列；CDR2，其包含選自由SEQ ID NO: 152及153組成之群的胺基酸序列；及CDR3，其包含選自由SEQ ID NO: 170及171組成之群的胺基酸序

列。

110. 如實施例60至102、108及109中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含SEQ ID NO: 123、152及170中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 123、152及171中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 123、153及170中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；或SEQ ID NO: 123、153及171中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。

111. 如實施例60至102及108至110中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含SEQ ID NO: 40、41或498-503中之任一者中所示之胺基酸序列，或展現出與SEQ ID NO: 40、41或498-503中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

112. 如實施例60至102及108至111之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含SEQ ID NO: 40、41或498-503中之任一者中所示之胺基酸序列。

113. 如實施例60至102中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 44；(ii) SEQ ID NO: 44之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 44有至少85%、

86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

114. 如實施例60至102及113中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含CDR1，其包含選自由SEQ ID NO: 124、125、126、127、128、129、130、131、132或133組成之群的胺基酸序列；CDR2，其包含SEQ ID NO: 154中所示之胺基酸序列；及CDR3，其包含選自由SEQ ID NO: 172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182及183組成之群的胺基酸序列。

115. 如實施例60至102、113及114中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含SEQ ID NO: 124、154及172中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及174中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及175中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 125、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 126、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 127、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 128、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 129、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 130、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 131、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及176中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及177中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及178中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及179中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及180中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及181中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及182中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及183中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 126、154及176中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及179中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及182中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 132、154及176中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；或SEQ ID NO: 133、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。

116. 如實施例60至102及113至115中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含SEQ ID NO: 56-91、466及504-514中之任一者中所示之胺基酸序列或展現出與SEQ ID NO: 56-91、466及504-514中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

117. 如實施例60至102及113至116之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含SEQ ID NO: 56-91、466及504-514中之任一者中所示

之胺基酸序列。

118. 如實施例60至102中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 105；(ii) SEQ ID NO: 105之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 105有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

119. 如實施例60至102及118中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含CDR1，其包含SEQ ID NO: 145中所示之胺基酸序列；CDR2，其包含SEQ ID NO: 167中所示之胺基酸序列；及CDR3，其包含SEQ ID NO: 488中所示之胺基酸序列。

120. 如實施例60至102、118及119中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含SEQ ID NO: 106-109中之任一者中所示之胺基酸序列或展現出與SEQ ID NO: 106-109中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

121. 如實施例60至102及118至120中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含SEQ ID NO: 106-109中之任一者中所示之胺基酸序列。

122. 如實施例60至102中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至

少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 110；(ii) SEQ ID NO: 110之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 110有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

123. 如實施例60至102及122中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含CDR1，其包含SEQ ID NO: 139中所示之胺基酸序列；CDR2，其包含SEQ ID NO: 161中所示之胺基酸序列；及CDR3，其包含SEQ ID NO: 189中所示之胺基酸序列。

124. 如實施例60至102、122及123中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含SEQ ID NO: 515-518中之任一者中所示之胺基酸序列或展現出與SEQ ID NO: 515-518中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

125. 如實施例60至102及122至124中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含SEQ ID NO: 515-518中之任一者中所示之胺基酸序列。

126. 如實施例60至102中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 92、93、94、95、

96、97、98、99、100、101、102、103或104；(ii) SEQ ID NO: 92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103或104之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103或104有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

127. 如實施例60至102及126中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含SEQ ID NO: 134、155及184中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 135、156及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 136、157及185中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 137、158及186中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 138、159及187中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 138、160及188中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 139、161及189中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 140、162及483中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 141、163及484中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 139、161及189中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 142、164及485中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 143、165及486中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 144、166及487中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。

128. 如實施例60至102、126及127中任一項之多特異性多肽構築

體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地係SEQ ID NO: 92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103或104中所示。

129. 如實施例60至128中任一項之多特異性多肽構築體，其中該第一組分及該第二組分中之一或兩者包含結合共刺激受體之至少一個共刺激受體結合區(CRBR)。

130. 如實施例129之多特異性多肽構築體，其中該至少一個共刺激受體結合區(CRBR)相對於該多特異性多肽構築體之該Fc區定位於胺基端且/或相對於該多特異性多肽構築體之該CD3結合區定位於羧基端。

131. 如實施例129或實施例130之多特異性多肽構築體，其中該多特異性多肽構築體僅包含一個共刺激受體結合區(CRBR)。

132. 如實施例129至131中任一項之多特異性多肽構築體，其中：

該第一組分按N端至C端之次序包含結合B7H3之第一B7H3 VHH域、該雜二聚體Fc區之該第一Fc多肽、該連接子、該抗CD3抗體或抗原結合片段之該VH域或該VL域及結合B7H3之第二B7H3 VHH域；且

該第二組分包含該CRBR且按N端至C端之次序包含該雜二聚體Fc區之該第二Fc多肽、該連接子(視情況與該第一組分中所存在之連接子相同之連接子)、該抗CD3抗體或抗原結合片段之該VH域或該VL域中之另一者，其中該CRBR相對於該第二組分之該Fc區定位於胺基端或相對於該第二組分之該抗CD3抗體或抗原結合片段定位於羧基端。

133. 如實施例129至132中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個共刺激受體結合區(CRBR)為或包含該共刺激受體之原生同源結合搭配物之胞外域或其結合片段，或展現對該共刺激受體之結合活性的其變

異體。

134. 如實施例129至132中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個共刺激受體結合區(CRBR)為選自由以下組成之群的抗體或其抗原結合片段：Fab片段、F(ab')2片段、Fv片段、scFv、scAb、dAb、單域重鏈抗體及單域輕鏈抗體。

135. 如實施例134之多特異性多肽構築體，其中該抗體或其抗原結合片段為Fv、scFv、Fab、單域抗體(sdAb)、VNAR或VHH。

136. 如實施例134或實施例135之多特異性多肽構築體，其中該抗體或抗原結合片段為sdAb。

137. 如實施例136之多特異性多肽構築體，其中該sdAb為人類或人類化sdAb。

138. 如實施例129至137中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個共刺激受體結合區(CRBR)結合選自以下中之共刺激受體：41BB (CD137)、OX40 (CD134)、CD27、糖皮質激素誘導之TNFR相關蛋白(GITR)、CD28、ICOS、CD40、B細胞活化因子受體(BAFF-R)、B細胞成熟抗原(BCMA)、跨膜活化因子及CAML相互作用因子(TACI)及NKG2D。

139. 如實施例129至138中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個共刺激受體結合區(CRBR)結合選自以下中之共刺激受體：41BB (CD137)、OX40 (CD134)及糖皮質激素誘導之TNFR相關蛋白(GITR)。

140. 如實施例129至139中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個共刺激受體結合區(CRBR)包含SEQ ID NO: 400中所示之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 400中所示之序列有至少85%、86%、87%、88%、

89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的序列，且結合4-1BB。

141. 如實施例60至140中任一項之多特異性多肽構築體，其中該第一組分及該第二組分中之一或兩者包含至少一個結合抑制性受體之抑制性受體結合區(IRBR)。

142. 如實施例141之多特異性多肽構築體，其中該至少一個抑制性受體結合區(IRBR)相對於該多特異性多肽構築體之該Fc區定位於胺基端及/或相對於該多特異性多肽構築體之該CD3結合區定位於羧基端。

143. 如實施例141或實施例142之多特異性多肽構築體，其中該多特異性多肽構築體僅包含一個抑制性受體結合區(IRBR)。

144. 如實施例141至143中任一項之多特異性多肽構築體，其中：

該第一組分按N端至C端之次序包含結合B7H3之第一B7H3 VHH域、該雜二聚體Fc區之該第一Fc多肽、該連接子、該抗CD3抗體或抗原結合片段之該VH域或該VL域及結合B7H3之第二B7H3 VHH域；且

該第二組分包含該IRBR且按N端至C端之次序包含該雜二聚體Fc區之該第二Fc多肽、該連接子(視情況與該第一組分中所存在之連接子相同之連接子)及該抗CD3抗體或抗原結合片段之該VH域或該VL域中之另一者，其中該IRBR相對於該第二組分之該Fc區定位於胺基端或相對於該第二組分之該抗CD3抗體或抗原結合片段定位於羧基端。

145. 如實施例141至144中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個IRBR為或包含該抑制性受體之原生同源結合搭配物之胞外域或其結合片段，或展現對該抑制性受體之結合活性的其變異體。

146. 如實施例141至144中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至

少一個IRBR為選自由以下組成之群的抗體或其抗原結合片段：Fab片段、F(ab')2片段、Fv片段、scFv、scAb、dAb、單域重鏈抗體及單域輕鏈抗體。

147. 如實施例146之多特異性多肽構築體，其中該抗體或其抗原結合片段為Fv、scFv、Fab、單域抗體(sdAb)、VNAR或VHH。

148. 如實施例146或實施例147之多特異性多肽構築體，其中該抗體或抗原結合片段為sdAb。

149. 如實施例146至148中任一項之多特異性多肽構築體，其中該sdAb為人類或人類化sdAb。

150. 如實施例141至149中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個IRBR結合選自以下中之抑制性受體：PD-1、CTLA-4、TIGIT、VISTA及TIM3。

151. 如實施例141至149中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個IRBR結合PD-1。

152. 如實施例141至151中任一項之多特異性多肽構築體，其中：

該第一組分按N端至C端之次序包含結合B7H3之第一B7H3 VHH域、該雜二聚體Fc區之該第一Fc多肽、該連接子、該抗CD3抗體或抗原結合片段之該VH域或該VL域及結合B7H3之第二B7H3 VHH域；且

該第二組分按N端至C端之次序包含該IRBR或該CRBR中之一者、該雜二聚體Fc區之該第二Fc多肽、該連接子(視情況與該第一組分中所存在之連接子相同之連接子)、該抗CD3抗體或抗原結合片段之該VH域或該VL域中之另一者及該CRBR或該IRBR中之另一者。

153. 如實施例60至152中任一項之多特異性多肽構築體，其中該連

接子為肽或多肽連接子，視情況其中該連接子長度為3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個或20個胺基酸。

154. 如實施例60至153中任一項之多特異性多肽構築體，其中該連接子為不可裂解連接子。

155. 如實施例153之多特異性多肽構築體，其中該不可裂解連接子包含GS、GGS、GGGGS (SEQ ID NO: 315)、GGGGGS (SEQ ID NO: 316)及其組合。

156. 如實施例60至155中任一項之多特異性多肽構築體，其中該連接子為或包含序列GGGGGSGGGGGSGGGGGS (SEQ ID NO: 317)。

157. 如實施例60至153中任一項之多特異性多肽構築體，其中該連接子為可裂解連接子。

158. 如實施例157之多特異性多肽構築體，其中該可裂解連接子為充當蛋白酶受質之多肽。

159. 如實施例158之多特異性多肽構築體，其中該蛋白酶係由免疫效應細胞、腫瘤或腫瘤微環境中存在之細胞產生。

160. 如實施例158或實施例159之多特異性多肽構築體，其中該蛋白酶係由免疫效應細胞產生，且該免疫效應細胞為活化T細胞、自然殺手(NK)細胞或NK T細胞。

161. 如實施例158至160中任一項之多特異性多肽構築體，其中該蛋白酶係選自以下當中：間質蛋白酶、基質金屬蛋白酶(MMP)、顆粒酶B及其組合。

162. 如實施例161之多特異性多肽構築體，其中該蛋白酶為顆粒酶

B。

163. 如實施例158至162中任一項之多特異性多肽構築體，其中該可裂解連接子包含胺基酸序列GGSGGGGIEPDIGGSGGS (SEQ ID NO: 361)。

164. 一種結合B7H3之分離單域抗體，該分離單域抗體包含互補決定區1 (CDR1)，其包含選自由SEQ ID NO: 115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144及145組成之群的胺基酸序列；互補決定區2 (CDR2)，其包含選自由SEQ ID NO: 146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166及167組成之群的胺基酸序列；及互補決定區3 (CDR3)，其包含選自由SEQ ID NO: 168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189及483-488組成之群的胺基酸序列。

165. 如實施例164之分離單域抗體，其包含SEQ ID NO: 1、8-35、40、41、44、56-110、466、467、489、490或492-518中之任一者中所示之胺基酸序列，或展現出與SEQ ID NO: 1、8-35、40、41、44、56-110、466、467、489、490或492-518中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性且結合B7H3的胺基酸序列。

166. 如實施例164或實施例165之分離單域抗體，其中該單域抗體包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 1；(ii) SEQ ID NO: 1之人類化變

異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 1有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

167. 如實施例164至166中任一項之分離單域抗體，其中該sdAb包含CDR1，其包含選自由SEQ ID NO: 115、116、117、118、119、120及121組成之群的胺基酸序列；CDR2，其包含選自由SEQ ID NO: 146、147、148、149、150及151組成之群的胺基酸序列；及CDR3，其包含選自由SEQ ID NO: 168及169組成之群的胺基酸序列。

168. 如實施例164至167中任一項之分離單域抗體，其中該sdAb包含SEQ ID NO: 115、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、147及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、148及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、149及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、150及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 116、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 117、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 118、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、146及169中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 119、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 120、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、151及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 116、147及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 118、147及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 119、147及168中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 116、151及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 121、147及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 119、149及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；或SEQ ID NO: 122、151及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。

169. 如實施例164至168中任一項之分離單域抗體，其中該sdAb包含SEQ ID NO: 8-34、467、489-490及492-497中之任一者中所示之胺基酸序列或展現出與SEQ ID NO: 8-34、467、489-490及492-497中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

170. 如實施例164至169中任一項之分離單域抗體，其中該sdAb包含SEQ ID NO: 8-34、467、489-490及492-497中之任一者中所示之胺基酸序列。

171. 如實施例164或實施例165之分離單域抗體，其中該sdAb包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO:35；(ii) SEQ ID NO: 35之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 35有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

172. 如實施例164、165及171中任一項之分離單域抗體，其中該sdAb包含CDR1，其包含SEQ ID NO: 123中所示之胺基酸序列；CDR2，

其包含選自由SEQ ID NO: 152及153組成之群的胺基酸序列；及CDR3，其包含選自由SEQ ID NO: 170及171組成之群的胺基酸序列。

173. 如實施例164、165、171及172中任一項之分離單域抗體，其中該sdAb包含SEQ ID NO: 123、152及170中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 123、152及171中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 123、153及170中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；或SEQ ID NO: 123、153及171中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。

174. 如實施例164、165及171至173中任一項之分離單域抗體，其中該sdAb包含SEQ ID NO: 40、41或498-503中之任一者中所示之胺基酸序列或展現出與SEQ ID NO: 40、41或498-503中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

175. 如實施例164、165及171至174中任一項之分離單域抗體，其中該sdAb包含SEQ ID NO: 40、41或498-503中之任一者中所示之胺基酸序列。

176. 如實施例164或實施例165之分離單域抗體，其中該sdAb包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 44；(ii) SEQ ID NO: 44之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 44有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

177. 如實施例164、實施例165或實施例176之分離單域抗體，其中該sdAb包含CDR1，其包含選自由SEQ ID NO: 124、125、126、127、

128、129、130、131、132或133組成之群的胺基酸序列；CDR2，其包含SEQ ID NO: 154中所示之胺基酸序列；及CDR3，其包含選自由SEQ ID NO: 172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182及183組成之群的胺基酸序列。

178. 如實施例164、165、176及177中任一項之分離單域抗體，其中該sdAb包含SEQ ID NO: 124、154及172中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及174中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及175中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 125、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 126、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 127、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 128、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 129、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 130、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 131、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及176中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及177中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及178中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及179中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及180中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及181中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及182中分別所示之CDR1、CDR2及

CDR3；SEQ ID NO: 124、154及183中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 126、154及176中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及179中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及182中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 132、154及176中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；或SEQ ID NO: 133、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。

179. 如實施例164、165及176至178中任一項之分離單域抗體，其中該sdAb包含SEQ ID NO: 56-91、466及504-514中之任一者中所示之胺基酸序列或展現出與SEQ ID NO: 56-91、466及504-514中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

180. 如實施例164、165及176-179中任一項之分離單域抗體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 56-91、466及504-514中之任一者中所示之胺基酸序列。

181. 如實施例164或實施例165之分離單域抗體，其中該sdAb包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 105；(ii) SEQ ID NO: 105之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 105有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

182. 如實施例164、165或181之分離單域抗體，其中該sdAb包含CDR1，其包含SEQ ID NO: 145中所示之胺基酸序列；CDR2，其包含SEQ ID NO: 167中所示之胺基酸序列；及CDR3，其包含SEQ ID NO:

488中所示之胺基酸序列。

183. 如實施例164、165、181及182中任一項之分離單域抗體，其中該sdAb包含SEQ ID NO: 106-109中之任一者中所示之胺基酸序列或展現出與SEQ ID NO: 106-109中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

184. 如實施例164、165及181至183中任一項之分離單域抗體，其中該sdAb包含SEQ ID NO: 106-109中之任一者中所示之胺基酸序列。

185. 如實施例164或實施例165之分離單域抗體，其中該sdAb包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 110；(ii) SEQ ID NO: 110之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 110有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

186. 如實施例164、165及185中任一項之分離單域抗體，其中該sdAb包含CDR1，其包含SEQ ID NO: 139中所示之胺基酸序列；CDR2，其包含SEQ ID NO: 161中所示之胺基酸序列；及CDR3，其包含SEQ ID NO: 189中所示之胺基酸序列。

187. 如實施例164、165、185及186中任一項之分離單域抗體，其中該sdAb包含SEQ ID NO: 515-518中之任一者中所示之胺基酸序列或展現出與SEQ ID NO: 515-518中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

188. 如實施例164、165及185至187中任一項之分離單域抗體，其

中該sdAb包含SEQ ID NO: 515-518中之任一者中所示之胺基酸序列。

189. 如實施例164或實施例165之分離單域抗體，其中該sdAb包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103或104；(ii) SEQ ID NO: 92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103或104之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103或104中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

190. 如實施例164、165及189中任一項之分離單域抗體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 134、155及184中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 135、156及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 136、157及185中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 137、158及186中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 138、159及187中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 138、160及188中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 139、161及189中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 140、162及483中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 141、163及484中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 139、161及189中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 142、164及485中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 143、165及486中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 144、166及487中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3。

191. 一種聚核苷酸，其編碼如實施例1至59中任一項之B7H3結合多肽。

192. 一種聚核苷酸，其編碼如實施例60至163中任一項之多特異性多肽構築體。

193. 一種聚核苷酸，該聚核苷酸包含：第一核酸序列，其編碼如實施例60至163中任一項之多特異性構築體的第一多肽；及第二核酸序列，其編碼該多特異性構築體之第二多肽，其中該第一核酸序列與該第二核酸序列係由內部核糖體進入位點(IRES)或編碼自裂解肽或引起核糖體跳躍之肽的核酸分隔。

194. 如實施例193之聚核苷酸，其中該第一核酸序列及該第二核酸序列可操作地連接於相同啟動子。

195. 如實施例194之聚核苷酸，其中該編碼自裂解肽或引起核糖體跳躍之肽的核酸係選自T2A、P2A、E2A或F2A。

196. 一種聚核苷酸，其編碼如實施例164至190中任一項之單域抗體。

197. 一種載體，其包含如實施例191至196中任一項之聚核苷酸。

198. 如實施例197之載體，其為表現載體。

199. 如實施例197或實施例198之載體，其為病毒載體或真核載體，視情況其中該真核載體為哺乳動物載體。

200. 一種細胞，其包含一或多種如實施例191至196中任一項之聚核苷酸或一或多種如實施例197至199中任一項之載體。

201. 如實施例200之細胞，其中該細胞為重組的或分離的。

202. 如實施例201之細胞，其中該細胞為哺乳動物細胞。

203. 一種產生多肽之方法，該方法包含將一或多種如實施例191至196中任一項之聚核苷酸或一或多種如實施例197至199中任一項之載體引入細胞中且在產生該多特異性多肽構築體之條件下培養該細胞。

204. 如實施例203之方法，其進一步包含自該細胞分離或純化該多肽。

205. 一種多肽，其藉由如實施例203或實施例204之方法產生。

206. 一種經工程改造之免疫細胞，其包含嵌合抗原受體，該嵌合抗原受體包含：

胞外域，其包含如實施例164至190中任一項之單域抗體；

跨膜域；以及

胞內信號傳導域。

207. 如實施例206之經工程改造之免疫細胞，其中該細胞為淋巴球。

208. 如實施例206或實施例207之經工程改造之免疫細胞，其中該細胞為T細胞或自然殺手(NK)細胞。

209. 如實施例206至208中任一項之經工程改造之免疫細胞，其中該胞內信號傳導域包含基於免疫受體酪胺酸之活化模體(ITAM)信號傳導域。

210. 如實施例206至209中任一項之經工程改造之免疫細胞，其中該胞內信號傳導域為或包含CD3ζ信號傳導域，視情況為或包含人類CD3ζ信號傳導域。

211. 如實施例209或實施例210之經工程改造之免疫細胞，其中該胞

內信號傳導域進一步包含共刺激分子之信號傳導域。

212. 如實施例211之經工程改造之免疫細胞，其中該共刺激分子為CD28、ICOS、41BB或OX40，視情況為人類CD28、人類ICOS、人類41BB或人類OX40。

213. 一種醫藥組合物，其包含如實施例1至59中任一項之B7H3結合多肽、如實施例60至163中任一項之多特異性多肽構築體、如實施例164至190中任一項之單域抗體或如實施例206至212中任一項之經工程改造之免疫細胞。

214. 如實施例213之醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑。

215. 如實施例213或實施例214之醫藥組合物，其為無菌的。

216. 一種刺激或誘導個體之免疫反應之方法，該方法包含向有需要之個體投與如實施例1至59中任一項之B7H3結合多肽、如實施例60至163中任一項之多特異性多肽構築體、如實施例164至190中任一項之單域抗體或如實施例206至212中任一項之經工程改造之免疫細胞或如實施例213至215之醫藥組合物。

217. 如實施例216之方法，其中該免疫反應係針對腫瘤或癌症、視情況表現B7H3之腫瘤或癌症予以增強。

218. 如實施例216或實施例217之方法，其中該方法治療該個體之疾病或病狀。

219. 一種治療個體之疾病或病狀之方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之如實施例1至59中任一項之B7H3結合多肽、如實施例60至163中任一項之多特異性多肽構築體、如實施例164至190中任一項之單域抗體或如實施例206至212中任一項之經工程改造之免疫細胞或如實

施例213至215之醫藥組合物。

220. 如實施例218或實施例219之方法，其中該疾病或病狀為腫瘤或癌症。

221. 如實施例216至220中任一項之方法，其中該個體為人類。

VIII. 實例

【0611】 以下實施例僅為說明之目的而包括在內且不意欲限制本發明之範疇。

實例1： B7H3 sdAb之產生

【0612】 經由駱馬及羊駝之免疫接種產生靶向人類B7H3之單域抗體。用如下所示之人類B7H3胞外域(ECD；SEQ ID NO:190中所示之人類B7H3之胺基酸29至466，例如，UniProt No. Q5ZPR3)的重組形式免疫接種駱馬及羊駝：

LEVQVPEDPVVALVGTDATLCCSFSPEPGFSLAQLNLIWQLTDTKQLVHSFAEGQDQGSAYA
NRTALFPDLLAQGNASLRLQRVRVADEGSFTCFVSIRDFGSAAVSLQVAAPYSKPSMTLEPN
KDLRPGDTVTITCSSYQGYPEAEVFWQDGQGVPLTGNVTTSQMANEQGLFDVHSILRVVLG
ANGTYSCLVRNPVLQQDAHSSVTITPQRSPTGAVEVQVPEDPVVALVGTDATLRCSFSPEPGF
SLAQLNLIWQLTDTKQLVHSFTEGRDQGSAYANRTALFPDLLAQGNASLRLQRVRVADEGS
FTCFVSIRDFGSAAVSLQVAAPYSKPSMTLEPNKDLRPGDTVTITCSSYRGYPEAEVFWQDGQ
GVPLTGNVTTSQMANEQGLFDVHSVLRVVLGANGTYSCLVRNPVLQQDAHGSVTITGQPMT
FPPEA

【0613】 產生抗B7H3抗體效價之後，自來自經免疫接種之動物的500 mL血液分離駱馬/羊駝周邊血液單核細胞(PBMC)，且使用Qiagen RNeasy Maxi Kit分離總mRNA，且之後使用Thermo Superscript IV逆轉錄酶及oligo-dT激活(oligo-dT priming)轉化為第一股cDNA。經由PCR使用cDNA作為模板特異性地擴增單域抗體(sdAb；亦稱作VHH)序列，且選殖於酵母表面展現載體中呈sdAb-Fc-AGA2融合蛋白。Fc為人類IgG1 Fc (SEQ ID NO: 198中所示)或在一些情況下效應功能減少之其變異體(Fc xELL; SEQ ID NO: 199)。

【0614】經由磁珠分離使用B7H3 ECD之重組形式富集展示此等sdAb之酵母庫，之後進行螢光活化細胞分選(FACS)。將分選酵母塗鋪出，且在96孔盤中挑選分離菌落，且使其在培養基中生長，其將表現自表面展示之sdAb-Fc轉換成在培養基中分泌。將來自96孔酵母分泌培養物之上清液施加至A375細胞(B7H3陽性)或CCRF-CEM細胞(B7H3陰性)，加以洗滌，用經螢光團標記之抗人類Fc二級抗體處理，且由96孔流動式細胞量測術加以分析。

【0615】將編碼結合至B7H3陽性細胞而不結合至B7H3陰性細胞之sdAb的核酸序列與人類Fc編碼區同框選殖於哺乳動物表現載體中，且藉由使用聚乙烯亞胺在HEK293 freestyle細胞(293F細胞)或CHO細胞中進行短暫性轉染來表現。在3至7天之後收集上清液，所分泌之重組蛋白藉由蛋白A層析來純化，且由280 nm下之吸光度及消光係數計算濃度。

【0616】例示性經鑑別之sdAb闡述於表E1中。在一些情況下，sdAb可包括用於連接於另一多肽，諸如Fc，或另一sdAb之可撓性連接子(例如GG)。

表E1：B7H3 sdAb

純系名稱	CDR1	SEQ ID NO	CDR2	SEQ ID NO	CDR3	SEQ ID NO	VHH SEQ ID NO
L1A5	GFSFGSNVMM	115	TIYSSGTGTF	146	SGPVRGWGP	168	1
L57B04	ERTFSTYTMG	123	VVNWSGGSKY	152	GGAYSGPYYDTRQYTY	170	35
L58E05	GSTFSMYHMS	124	TSHHGGTTN	154	DHGYNGRGY	172	44
1A10	GLTFDEHHMG	134	AITWHTGTTW	155	GRRPFFIREVGVEPDY	184	92
1E4	GSSFGSNVMM	135	TINSSGTGTF	156	SGPVRGWGP	168	93
D9	GFTFASTGMS	136	SINSGSDSTM	157	WALSCSGYGCDDLPQD	185	94
A3	GFTFASYGMS	137	SINSGSDTSM	158	WALSCSQYGCDDLPRP	186	95
E9	GRTFSSYAMS	138	TITSSGSTTY	159	YTSRTVRDY	187	96
B4	GRTFSSYAMS	138	TITTGGGTTY	160	YTSRFPRDY	188	97
57B06	GGTFSSYAMG	139	AISSEGGSTY	161	KGVGWPQEQASYDY	189	98
57B10	GSIPSIDHMG	140	SIDLNGRTN	162	RWGSPDYYHDDVDY	190 483	99
58B06	GRSFSTYAMG	141	AVGWRGTNTY	163	GEPIRVGEKSGYDY	191 484	100
57A12	GGTFSSYAMG	139	AISSEGGSTY	161	KGVGWPQEQASYDY	189	101
57B08	GLTFSSYAMG	142	AISWSGGNTL	164	GPRDYFSDLEVDFGS	192 485	102
58A08	GRTFSSLAVG	143	AISWSGGNTY	165	GLPIRVGVPGGYDY	193 486	103
57D1	GHTFSTYAMG	144	GITRSGDSTH	166	ASFAYLSTYTHHYDY	194 487	104
1H5	GRSFGDYTVG	145	GLSWLGGTIY	167	SRSAISRKATDFGS	195 488	105
L57B06	GGTFSSYAMG	139	AISSEGGSTY	161	KGVGWPQEQASYDY	189	110

實例2： 利用流動式細胞量測術的sdAb與表現B7H3之細胞之結合

【0617】 在表現B7H3之細胞上評估針對經純化之sdAb-Fc的特異性及相對親和力。B7H3-sdAb-Fc融合蛋白之結合係使用表現B7H3之細胞、肺癌細胞株(NCIH460)、黑色素瘤細胞株(A375)或經B7H3轉染之293細胞株(B7H3+ 293)藉由流動式細胞量測術來評估。將滴定系列之融合蛋白與表現B7H3之細胞株(大約2.5 × 10^4至5 × 10^4個細胞/孔)在4℃下在96孔盤中之FACS緩衝液(PBS 1% BSA，0.1% NaN_3 pH 7.4)中一起培育30分鐘。在用FACS緩衝液進行三次洗滌之後，添加經APC結合之抗人類Fcγ特異性二級抗體(Jackson ImmunoResearch)且在4℃下培育細胞30分鐘。在FACS緩衝液中再進行三次洗滌之後，經由流動式細胞量測術(iQue Intellicyte)偵測結合抗體。

【0618】 **圖1A至圖1F**闡述例示性B7H3 sdAb，亦即1A10 (SEQ ID NO: 92)、1E4 (SEQ ID NO: 93)、D9 (SEQ ID NO: 94)、A3 (SEQ ID NO: 95)、57D1c (SEQ ID NO: 104)、57B10 (SEQ ID NO: 99)、58A08 (SEQ ID NO: 103)、58B06 (SEQ ID NO: 100)、58E05 (SEQ ID NO: 44)、57A12 (SEQ ID NO: 101)、57B04 (SEQ ID NO: 35)、57B06 (SEQ ID NO: 98)及57B08 (SEQ ID NO: 102)之結果。

實例3： 源於駱駝之B7H3 sdAb之人類化

【0619】 使用人類VH3-23生殖系作為支架來對例示性之源於駱駝之B7H3 sdAb，L1A5(SEQ ID NO:1)、L57B04 (SEQ ID NO:35)、L58E05 (SEQ ID NO:44)、1H5 (SEQ ID NO:105)及L57B06 (SEQ ID NO:110)進行人類化。促成溶解性、特異性、穩定性及/或親和力之駱駝殘基保持未經修飾。此外，所有人類化變異體均含有Leu11Glu (L11E)之修

飾及Ser112Lys (S112K)及Ser113Pro (S113P)之羧基端修飾，因為已知此等修飾會防止或減少識別涉及sdAb的預先存在之ADA(如US20160207981中所述)。

【0620】 表E2闡述例示性B7H3 sdAb人類化變異體。在一些情況下，該等sdAb可包括可撓性連接子(例如GG)以連接至另一多肽，諸如Fc或另一sdAb。

表E2：B7H3 sdAb人類化變異體

純系名稱	CDR1	SEQ ID NO	CDR2	SEQ ID NO	CDR3	SEQ ID NO	VHH SEQ ID NO
L1A5人類化變異體							
hz1A5v1	GFSFGS NVMM	115	TIYSSGTGTF	146	SGPVRGWGP	168	2 492
hz1A5v2	GFSFGS NVMM	115	TIYSSGTGTF	146	SGPVRGWGP	168	3 493
hz1A5v3	GFSFGS NVMM	115	TIYSSGTGTF	146	SGPVRGWGP	168	4 494
hz1A5v7	GFSFGS NVMM	115	TIYSSGTGTF	146	SGPVRGWGP	168	5 495
hz1A5v8	GFSFGS NVMM	115	TIYSSGTGTF	146	SGPVRGWGP	168	6 496
hz1A5v9	GFSFGS NVMM	115	TIYSRGTGTF	147	SGPVRGWGP	168	7 497
hz1A5v12	GFSFGS NVMM	115	TIYSSGTGTF	146	SGPVRGWGP	168	8
hz1A5v17	GFSFGS NVMM	115	TIYSRGTGTF	147	SGPVRGWGP	168	9
hz1A5v24	GFSFGS NVMM	115	TIYSSGTGTF	146	SGPVRGWGP	168	10
hz1A5v25	GFSFGS NVMM	115	TIYSSGTGTF	146	SGPVRGWGP	168	11
hz1A5v28	GFSFGS NVMM	115	TIYSSGTGTF	146	SGPVRGWGP	168	12
hz1A5v29	GFSFGS NVMM	115	TIYSSGTGTF	146	SGPVRGWGP	168	13
hz1A5v30	GFSFGS NVMM	115	TIYSRGGSTF	148	SGPVRGWGP	168	14
hz1A5v31	GFSFGS NVMM	115	TIYSSGTGTY	149	SGPVRGWGP	168	15
hz1A5v32	GFSFGS NVMM	115	TIYSRGGSTY	150	SGPVRGWGP	168	16
hz1A5v33	GFSFGS	115	TIYSRGTGTF	147	SGPVRGWGP	168	17

純系名稱	CDR1	SEQ ID NO	CDR2	SEQ ID NO	CDR3	SEQ ID NO	VHH SEQ ID NO
	NVMM						
hz1A5v34	GFSFGS NVMM	115	TIYSSGTGTF	146	SGPVRGWGP	168	18
hz1A5v35	GFSFGS YVMM	116	TIYSSGTGTF	146	SGPVRGWGP	168	19
hz1A5v36	GFSFGS FVMM	117	TIYSSGTGTF	146	SGPVRGWGP	168	20
hz1A5v37	GFTFGS NVMM	118	TIYSSGTGTF	146	SGPVRGWGP	168	21
hz1A5v38	GFSFGS NVMM	115	TIYSSGTGTF	146	SGPVRGWGY	169	22
hz1A5v39	GFSFSS NVMM	119	TIYSSGTGTF	146	SGPVRGWGP	168	23
hz1A5v40	GFSFTS NVMM	120	TIYSSGTGTF	146	SGPVRGWGP	168	24
hz1A5v41	GFSFGS NVMM	115	TIYSRGTGTF	147	SGPVRGWGP	168	25
hz1A5v42	GFSFGS NVMM	115	TIYSRGTGTF	147	SGPVRGWGP	168	26
hz1A5v43	GFSFGS NVMM	115	TIYSRGTGTF	147	SGPVRGWGP	168	27
hz1A5v44	GFSFGS NVMM	115	TIYSRGTGTY	151	SGPVRGWGP	168	28
hz1A5v45	GFSFGS YVMM	116	TIYSRGTGTF	147	SGPVRGWGP	168	29
hz1A5v46	GFTFGS NVMM	118	TIYSRGTGTF	147	SGPVRGWGP	168	30
hz1A5v47	GFSFSS NVMM	119	TIYSRGTGTF	147	SGPVRGWGP	168	31
hz1A5v48	GFSFGS YVMM	116	TIYSRGTGTY	151	SGPVRGWGP	168	32
hz1A5v49	GFTFSS NVMM	121	TIYSRGTGTF	147	SGPVRGWGP	168	33
hz1A5v50	GFTFSS YVMM	122	TIYSRGTGTY	151	SGPVRGWGP	168	34
hz1A5v51	GFSFSS NVMM	119	TIYSSGTGTF	146	SGPVRGWGP	168	467
hz1A5v52	GFSFSS NVMM	119	TIYSSGTGTY	149	SGPVRGWGP	168	489
hz1A5v53	GFSFGS NVMM	115	TIYSSGTGTF	146	SGPVRGWGP	168	490
L57B04人類化變異體							
hz57B04v3	ERTFST YTMG	123	VVNWSGGSKY	152	GGAYSGPYY DTRQYTY	170	36 498
hz57B04v4	ERTFST YTMG	123	VVNWSGGSKY	152	GGAYSGPYY DTRQYTY	170	37 499
hz57B04v8	ERTFST	123	VVNWSGGSKY	152	GGAYSGPYY	170	38

純系名稱	CDR1	SEQ ID NO	CDR2	SEQ ID NO	CDR3	SEQ ID NO	VHH SEQ ID NO
	YTMG				DTRQYTY		500
hz57B04v9	ERTFST YTMG	123	VVNWSGGSKY	152	GGAYSGPYY DTRQYTY	170	39 501
hz57B04v15	ERTFST YTMG	123	VVNWGGGSKY	153	GGAYSGPYY DTRQYTY	170	40
hz57B04v20	ERTFST YTMG	123	VVNWGGGSKY	153	GGAYSTPYYD TRQYTY	171	41
hz57B04v23	ERTFST YTMG	123	VVNWSGGSKY	152	GGAYSGPYY DTRQYTY	170	42 502
hz57B04v24	ERTFST YTMG	123	VVNWGGGSKY	153	GGAYSGPYY DTRQYTY	170	43 503
L58E05人類化變異體							
hz58E05v1	GSTFS MYHMS	124	TSHHGGTTN	154	DHGYNGRGY	172	45 504
hz58E05v2	GSTFS MYHMS	124	TSHHGGTTN	154	DHGYNGRGY	172	46 505
hz58E05v3	GSTFS MYHMS	124	TSHHGGTTN	154	DHGYNGRGY	172	47 506
hz58E05v4	GSTFS MYHMS	124	TSHHGGTTN	154	DHGYNGRGY	172	48 507
hz58E05v5	GSTFS MYHMS	124	TSHHGGTTN	154	DHGYQGRGY	173	49 508
hz58E05v6	GSTFS MYHMS	124	TSHHGGTTN	154	DHGYNARGY	174	50 509
hz58E05v7	GSTFS MYHMS	124	TSHHGGTTN	154	DHGYNTRGY	175	51 510
hz58E05v8	GSTFS MYHMS	124	TSHHGGTTN	154	DHGYNGRGY	172	52 511
hz58E05v9	GSTFS MYHMS	124	TSHHGGTTN	154	DHGYQGRGY	173	53 512
hz58E05v10	GSTFS MYHMS	124	TSHHGGTTN	154	DHGYNARGY	174	54 513
hz58E05v11	GSTFS MYHMS	124	TSHHGGTTN	154	DHGYNTRGY	175	55 514
hz58E05v13	GSTFS MYHMS	124	TSHHGGTTN	154	DHGYQGRGY	173	56
hz58E05v16	GSTFSL YHMS	125	TSHHGGTTN	154	DHGYQGRGY	173	57
hz58E05v18	GSTFSS YHMS	126	TSHHGGTTN	154	DHGYQGRGY	173	58
hz58E05v19	GSTFS MYHMS	124	TSHHGGTTN	154	DHGYQGRGY	173	59
hz58E05v20	GSTFST YHMS	127	TSHHGGTTN	154	DHGYQGRGY	173	60
hz58E05v21	GSTFSK YHMS	128	TSHHGGTTN	154	DHGYQGRGY	173	61
hz58E05v22	GSTFSF	129	TSHHGGTTN	154	DHGYQGRGY	173	62

純系名稱	CDR1	SEQ ID NO	CDR2	SEQ ID NO	CDR3	SEQ ID NO	VHH SEQ ID NO
	YHMS						
hz58E05v23	GSTFSD YHMS	130	TSHHGGTTN	154	DHGYQGRGY	173	63
hz58E05v24	GSTFSR YHMS	131	TSHHGGTTN	154	DHGYQGRGY	173	64
hz58E05v25	GSTFS MYHMS	124	TSHHGGTTN	154	DHGYQGRGY	173	65
hz58E05v26	GSTFS MYHMS	124	TSHHGGTTN	154	DHGYQGRGY	173	66
hz58E05v27	GSTFSS YHMS	126	TSHHGGTTN	154	DHGYQGRGY	173	67
hz58E05v28	GSTFS MYHMS	124	TSHHGGTTN	154	DHGYNGRGY	172	68
hz58E05v29	GSTFS MYHMS	124	TSHHGGTTN	154	DHGYNGRGY	172	69
hz58E05v30	GSTFS MYHMS	124	TSHHGGTTN	154	DHGYNGRGY	172	70
hz58E05v31	GSTFS MYHMS	124	TSHHGGTTN	154	DHGYQGRGY	173	71
hz58E05v32	GSTFSS YHMS	126	TSHHGGTTN	154	DHGYQGRGY	173	72
hz58E05v36	GSTFS MYHMS	124	TSHHGGTTN	154	DHGYGGRGY	176	73
hz58E05v37	GSTFS MYHMS	124	TSHHGGTTN	154	DHGYSGRGY	177	74
hz58E05v38	GSTFS MYHMS	124	TSHHGGTTN	154	DHGYVGRGY	178	75
hz58E05v39	GSTFS MYHMS	124	TSHHGGTTN	154	DHGYEGRGY	179	76
hz58E05v40	GSTFS MYHMS	124	TSHHGGTTN	154	DHGYNPRGY	180	77
hz58E05v41	GSTFS MYHMS	124	TSHHGGTTN	154	DHGYGNRGY	181	78
hz58E05v42	GSTFS MYHMS	124	TSHHGGTTN	154	DHGNYGRGY	182	79
hz58E05v43	GSTFS MYHMS	124	TSHHGGTTN	154	DHGYNRGGY	183	80
hz58E05v44	GSTFSS YHMS	126	TSHHGGTTN	154	DHGYGGRGY	176	81
hz58E05v45	GSTFSS YHMS	126	TSHHGGTTN	154	DHGYEGRGY	179	82
hz58E05v46	GSTFSS YHMS	126	TSHHGGTTN	154	DHGNYGRGY	182	83
hz58E05v47	GSTFSI YHMS	132	TSHHGGTTN	154	DHGYGGRGY	176	84
hz58E05v48	GFTFSS YHMS	133	TSHHGGTTN	154	DHGYQGRGY	173	85

純系名稱	CDR1	SEQ ID NO	CDR2	SEQ ID NO	CDR3	SEQ ID NO	VHH SEQ ID NO
hz58E05v49	GSTFSS YHMS	126	TSHHGGTTN	154	DHGYQGRGY	173	86
hz58E05v50	GSTFSS YHMS	126	TSHHGGTTN	154	DHGYQGRGY	173	87
hz58E05v51	GSTFSS YHMS	126	TSHHGGTTN	154	DHGYQGRGY	173	88
hz58E05v52	GSTFSS YHMS	126	TSHHGGTTN	154	DHGYQGRGY	173	89
hz58E05v53	GSTFSS YHMS	126	TSHHGGTTN	154	DHGYQGRGY	173	90
hz58E05v54	GSTFSS YHMS	126	TSHHGGTTN	154	DHGYQGRGY	173	91
hz58E05v55	GFTFSS YHMS	126	TSHHGGTTN	154	DHGYQGRGY	173	466
IH5人類化變異體							
hz1H5v1	GRSFG DYTVG	145	GLSWLGGTIY	167	SRSAISRKATD FGS	488	106
hz1H5v2	GRSFG DYTVG	145	GLSWLGGTIY	167	SRSAISRKATD FGS	488	107
hz1H5v3	GRSFG DYTVG	145	GLSWLGGTIY	167	SRSAISRKATD FGS	488	108
hz1H5v4	GRSFG DYTVG	145	GLSWLGGTIY	167	SRSAISRKATD FGS	488	109
L57B06人類化變異體							
h57B06v5	GGTFSS YAMG	139	AISSEGGSTY	161	KGVGWPQEQ ASYDY	189	111 515
h57B06v6	GGTFSS YAMG	139	AISSEGGSTY	161	KGVGWPQEQ ASYDY	189	112 516
h57B06v7	GGTFSS YAMG	139	AISSEGGSTY	161	KGVGWPQEQ ASYDY	189	113 517
h57B06v8	GGTFSS YAMG	139	AISSEGGSTY	161	KGVGWPQEQ ASYDY	189	114 518

【0621】 大體上如實例2中所述，測試B7H3 sdAb之人類化變異體結合表現B7H3之細胞之能力，且在大部分情況下將結合與親本sdAb進行比較。在一些情況下，在此等研究中使用均內源性表現B7H3之HCT-116或A549細胞株。結果顯示於**圖2A至圖2Y**中，其證實人類化變異體之結合。

實例4： 製造靶向B7H3之限制性CD3結合蛋白之方法

【0622】 生成含有以下之多特異性多肽構築體：展現限制性CD3結

合之經二硫鍵穩定之抗CD3 Fv結合區、雜二聚體Fc域及上文所述的相對於Fc區定位於胺基端及/或相對於CD3結合區定位於羧基端之一或多個B7H3 sdAb。產生呈各種組態之多特異性構築體，如**圖3A至圖3E**中所示。在一些情況下，多特異性多肽構築體含有至少一個共刺激受體結合區(CRBR)，其相對於Fc區定位於胺基端及/或相對於CD3結合區定位於羧基端。一種例示性CRBR為靶向4-1BB共刺激受體之sdAb (例如含有SEQ ID No: 468、469及470中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；例如SEQ ID NO:400中所示)。

【0623】 在例示性構築體中，產生至少編碼雜二聚體多特異性多肽構築體之第一多肽鏈及第二多肽鏈的聚核苷酸，且選殖於質體中以供表現。第一多肽鏈按N端至C端之次序通常包括Fc臼多肽(例如SEQ ID NO: 302，或在一些情況下，SEQ ID NO: 304中所示)；可裂解或不可裂解連接子，諸如含有一或多個蛋白酶之受質識別位點之連接子；及dsFv抗CD3抗體之可變輕鏈(VL)域(例如SEQ ID NO: 417中所示)。第二多肽鏈按N端至C端之次序通常包括Fc杵多肽(例如SEQ ID NO: 295，或在一些情況下，SEQ ID NO: 299中所示)；與第一多肽鏈相同之可裂解連接子或相同之不可裂解連接子；及dsFv抗CD3抗體之可變重鏈域(例如SEQ ID NO: 237中所示)。構築體產生有例示性不可裂解連接子，GGGGGSGGGGGSGGGGGS (SEQ ID NO: 317)或例示性可裂解連接子，GGSGGGG**IEPD**IGGSGGS (SEQ ID NO: 361)，其含有顆粒酶B之受質識別位點。多肽鏈中之一或兩者額外編碼在Fc域之胺基端及/或CD3結合區之羧基端的一或多種B7H3 sdAb，及/或在Fc域之胺基端及/或CD3結合區之羧基端的共刺激受體結合域，其呈各種組態。

【0624】使用聚乙烯亞胺以等莫耳比將編碼雜二聚體限制性CD3結合蛋白之各鏈的獨立質體短暫性轉染於哺乳動物細胞(HEK293或CHO)中。3至7天之後收集上清液，且所分泌之重組蛋白藉由蛋白A層析來純化，繼之以進行製備型尺寸排阻層析(SEC)或流通式疏水相互作用層析(HIC)。由於在位置I253R或H435R處之雜二聚體Fc之一個鏈中設計有突變(通常臼-Fc)，以使得該鏈不結合蛋白A的緣故，選擇性地純化雜二聚體蛋白。SEC (AKTA，伴隨Superdex-200樹脂)或FT-HIC (AKTA，伴隨丁基/苯基瓊脂糖凝膠)上進行之第二層析步驟用於移除非所期望之交叉配對之物種，其含有更具疏水性且呈預期分子量兩倍之兩種雜二聚體Fc。

【0625】該方法適於產生雜二聚體多特異性多肽構築體，其含有經恰當配對之雜二聚體Fc物種及如所述之經二硫鍵穩定之抗CD3 Fv (例如如SEQ ID NO: 237中所示之具有突變G44C之抗CD3 VH及如SEQ ID NO: 417中所示之具有突變G100C之VL)。經純化之雜二聚體限制性CD3結合蛋白為穩定的且在4℃下長期培育後並未積聚交叉配對之物種或增加之蛋白濃度。

【0626】表E3闡述例示性的所產生之限制性多特異性構築體。

表E3：B7H3 VHH限制性多特異性構築體

構築體編號	鏈	N端sdAb (B7H3) (SEQ ID NO)	Fc	連接子	CD3結合域	C端sdAb (B7H3) (SEQ ID NO)
cx2846	1	58E05v27 (67)	hFc-杵	IEPDI	Con1 VH	57B04v24 (503，例如43)
	2	-	hFc-臼	IEPDI	Con1 VL	-
cx3072	1	58E05v27 (67)	hFc-杵	(G5S)3	Con1 VH	57B04v24 (503)
	2	-	hFc-臼	(G5S)3	Con1 VL	-
cx3090	1	58E05v27	hFc-杵	IEPDI	Con1 VH	57B04v24

		(67)				(503，例如43)
	2	-	hFc-臼	IEPDI	Con1 VL	RH3v5-1 (41BB) (400)
cx3243	1	58E05v27 (67)	hFc-杵	(G5S)3	Con1 VH	57B04v24 (503，例如43)
	2	-	hFc-臼	(G5S)3	Con1 VL	RH3v5-1 (41BB) (400)
cx3834	1	58E05v27 (67)	hFc-杵	IEPDI	Con1 VH	58E05v27 (67)
	2	-	hFc-臼	IEPDI	Con1 VL	-
cx3855	1	58E05v27 (67)	xELL-杵	IEPDI	Con1 VH	58E05v27 (67)
	2	-	xELL-臼	IEPDI	Con1 VL	RH3v5-1 (41BB) (400)
cx3960	1	58E05v27 (67)	hFc-杵	IEPDI	Con1 VH	1A5 (1)
	2	-	hFc-臼	IEPDI	Con1 VL	-
cx4136	1	58E05v27 (67)	xELL-杵	(G5S)3	Con1 VH	58E05v27 (67)
	2	-	xELL-臼	(G5S)3	Con1 VL	-
cx4137	1	58E05v27 (67)	xELL-杵	(G5S)3	Con1 VH	58E05v27 (67)
	2	-	xELL-臼	(G5S)3	Con1 VL	RH3v5-1 (41BB) (400)
cx4641	1	58E05v27 (67)	xELL-杵	IEPDI	Con1 VH	1A5 (1)
	2	-	xELL-臼	IEPDI	Con1 VL	-
cx4645	1	58E05v27 (67)	xELL-杵	IEPDI	Con1 VH	1A5 (1)
	2	-	xELL-臼	IEPDI	Con1 VL	-
cx4736	1	58E05v27 (67)	xELL-杵	IEPDI	Con1 VH	58E05v27 (67)
	2	-	xELL-臼	IEPDI	Con2 VL	-
cx4904	1	58E05v27 (67)	xELL-杵	IEPDI	Con1 VH	58E05v27 (67)
	2	-	xELL-臼	IEPDI	Con1 VL	RH3v5-1 (41BB) (400)
cx4908	1	58E05v27 (67)	xELL-杵	IEPDI	Con1 VH	1A5v12 (8)
	2	-	xELL-臼	IEPDI	Con1 VL	RH3v5-1 (41BB) (400)

實例5：與分離初級T細胞之結合對比與表現B7H3之癌細胞之結合的比較

【0627】 藉由流動式細胞量測術評估表E3中所闡述之例示性的靶向B7H3之限制性CD3接合構築體與初級T細胞或表現B7H3之細胞(A375)之表面上的CD3的結合。T細胞為自與健康人類供體周邊血白血球採集物分離之PBMC陰性富集的初級T細胞。用對人類Fc具有特異性之經螢光團結合之二級抗體(抗人類IgG APC二級抗體)偵測經結合之構築體，且藉由流動式細胞量測術量測結合。與二級抗體一起培育之細胞僅充當陰性對照。結合與靶向B7H3及CD3之雙親和性重新靶向抗體(DART)-單體Fc格式(DART-Fc B7H3xCD3；參見例如WO2017030926A1)相比較。

【0628】 根據顯示標準化細胞計數對200 nM各構築體下之螢光的流動式細胞量測術直方圖的結果顯示於**圖4A-C** (cx3855)、**圖5A-C** (cx4137)、**圖6A-C** (cx3090)、**圖7A-C** (cx3243)、**圖8A-C** (cx4736)、**圖9A-C** (cx4136)、**圖10A-C** (cx3072)、**圖11A-C** (cx4641)、**圖12A-C** (cx4645)、**圖13A-C** (cx4736，50 nM)、**圖14A-C** (cx4736，12.5 nM)、**圖15A-C** (cx2846)、**圖16A-C** (cx3834)、**圖17A-C** (cx3960)、**圖18A-C** (cx4904)**及圖19A-C** (cx4908)中。如所示，發現代表性的靶向B7H3之限制性CD3接合體結合表現B7H3之A375細胞(圖式中之每一者之部分「A」)。然而，如圖式中之每一者之部分「B」及「C」中所示，相同構築體未能結合至分離之T細胞。在此等研究中，代表性靶向B7H3之限制性CD3接合分子cx3855的結合與靶向B7H3及CD3之雙親和性重新靶向抗體(DART)-單體Fc格式(DART-Fc B7H3xCD3；參見例如WO2017030926A1)相比較。DART Fc B7H3xCD3含有如SEQ ID NO: 418、419、420中所示之B7H3序列。值得注意地，僅僅觀測到DART-Fc

格式在不存在B7H3嚙合下允許T細胞結合(**圖4B**)，而兩種構築體展示與表現B7H3之細胞結合(**圖4A**)。

【0629】 表E4概述此等研究中如由流動式細胞量測術測定之例示性分子對B7H3或CD3之親和力。

表E4：構築體結合親和力

構築體編號	親和力B7H3	親和力CD3
cx3072	0.539 nM	>200 nM
cx3090	0.523 nM	>200 nM
cx3243	0.477 nM	>200 nM
cx3855	0.395 nM	>200 nM
cx4136	0.368 nM	>200 nM
cx4137	0.375 nM	>200 nM
cx4641	0.379 nM	>200 nM
cx4645	1.776 nM	>200 nM
cx4736	0.468 nM	>200 nM
cx3072	0.539 nM	>200 nM
cx3090	0.523 nM	>200 nM
cx3243	0.477 nM	>200 nM
cx3855	0.395 nM	>200 nM

實例6：使用報導體分析評估B7H3依賴性CD3報導體T細胞活化

【0630】 此實例描述評估不同代表性的靶向B7H3之限制性CD3接合構築體活化與表現B7H3之細胞共培養的CD3 NFAT Jurkat報導體細胞株(CD3 NFAT reporter Jurkat cell line)的能力。在報導體分析中，Jurkat細胞中CD3的接合引起NFAT信號傳導且產生綠色螢光。此等分析用於證明儘管經由CD3結合域的T細胞結合在分離T細胞上受到限制或抑制(如實例5中所示)，但在本文所提供之靶向B7H3之限制性CD3接合構築體結合至同源抗原後，其能夠接合T細胞且介導T細胞活化。

【0631】 將靶向抗原之限制性CD3接合構築體滴定於表現B7H3之目標細胞A375及表現經NFAT驅動之綠色螢光蛋白(GFP)的經工程改造之

Jurkat細胞之共培養物上。對於利用黏著目標細胞之報導體分析，接種2.5×10^4個目標細胞，使其在室溫下靜置以均勻分佈，且在37℃下培育數小時以准許黏著，接著添加每孔5.0×10^4個報導體細胞及靶向抗原之限制性CD3接合構築體。使用IncuCyte ZOOM系統對分析盤進行連續成像，且藉由量測總綠色對象整合強度(total green object integrated intensity)測定CD3報導體細胞活化。如**圖20A**及**20B**中所示，所評估之靶向B7H3之限制性CD3接合構築體在含有B7H3陽性細胞之培養物中誘導報導體活性(A375)(**圖20A**)，但當T細胞與B7H3陰性細胞(A375 B7H3-/-)一起培養時，未觀測到可量測之報導體活性(**圖20B**)。

實例7： 功能活性之評估

【0632】 此實例描述在人類初級T細胞活體外分析中評估及表徵例示性的所產生之靶向B7H3之限制性CD3接合構築體。功能活性與上述B7H3xCD3 DART-Fc相比較。

1. T細胞介導之細胞毒性

【0633】 用CytoID red螢光標記目標細胞。對於利用黏著目標細胞(例如A375、A355del B7H3 (B7H3-/-)、A549)之細胞毒性分析，每孔接種1.0×10^4個目標細胞，使其在室溫下靜置以均勻分佈，且在37℃下培育數小時以准許在添加其他分析組分之前黏著。自與健康人類供體白血球採集物分離之PBMC陰性富集初級T細胞，且以10:1 T細胞:目標細胞比率添加該等細胞。添加綠色卡斯蛋白酶-3/7試劑，其螢光標記經歷細胞凋亡之細胞之細胞核DNA (Essen BioScience)。將抗體滴定於共培養物上，且使用IncuCyte ZOOM系統對分析盤進行連續成像。藉由量測總紅色/綠色重疊對象面積來判定目標細胞死亡。

【0634】 如**圖21A**中所示，所評估之靶向B7H3之限制性CD3接合構築體誘導B7H3陽性細胞(A375)之強效的T細胞介導之細胞毒性。如**圖21B**中所示，針對B7H3陰性細胞(A375 B7H3-/-)未觀測到可量測之T細胞細胞毒性，其與強效地誘導抗原依賴性T細胞活化的能力相一致。此等構築體展示與替代格式DART-Fc B7H3xCD3類似之效力。此等觀測結果支持，與其他CD3接合形式相比，本文中所提供之靶向抗原之限制性CD3形式缺乏或展現減少之對分離T細胞之結合，同時維持誘導強效B7H3依賴性T細胞細胞毒性之能力。

2. T細胞活化

【0635】 為了評估T細胞活化，自T細胞介導之細胞毒性分析收集懸浮細胞，且用活/死亡細胞染色(live/dead stain)及經螢光團結合之抗CD4、抗CD8、抗CD25、抗CD69及/或抗CD71抗體染色。使用SONY SA3800光譜分析儀分析細胞，且藉由量測CD25、CD69或CD71之表現量或CD25、CD69或CD71陽性之百分比判定CD4+或CD8+ T細胞活化。

【0636】 **圖22A-22B**及**圖25A-25B**描繪在例示性構築體存在下，培養T細胞與B7H3陽性細胞(A375)或B7H3陰性細胞(A375 B7H3-/-)後，CD25分別在CD4 T細胞及CD8 T細胞上之表現結果。**圖23A-23B**及**圖26A-26B**描繪在例示性構築體存在下，培養T細胞與B7H3陽性細胞(A375)或B7H3陰性細胞(A375 B7H3-/-)後，CD69分別在CD4 T細胞及CD8 T細胞上之表現結果。**圖24A-24B**及**圖 27A-27B**描繪在例示性構築體存在下，培養T細胞與B7H3陽性細胞(A375)或B7H3陰性細胞(A375 B7H3-/-)後，CD71分別在CD4 T細胞及CD8 T細胞上之表現結果。該等結果顯示，例示性的所評估之靶向B7H3之限制性CD3接合構築體經由

CD3結合介導劑量依賴性B7H3依賴性T細胞活化，如由CD4+及CD8+ T細胞中的CD25、CD69及CD71之表現增加證明。觀測到限制性CD3接合構築體及DART-Fc格式對T細胞活化之類似效能，儘管此兩個格式之T細胞結合存在顯著差異。

【0637】因此，該等結果證明，本發明之靶向B7H3之限制性CD3接合構築體誘導強效的CD4及CD8 T細胞之抗原依賴性活化。

3. T細胞細胞介素產生(ELISA)

【0638】藉由夾心ELISA (BioLegend，USA)分析來自T細胞介導之細胞毒性分析的上清液之IFNγ含量。遵循製造商之說明書，且產生標準曲線，自該曲線內插得到上清液樣本之細胞介素濃度值。具有低於偵測下限之吸光度值的樣本被指配等於最低標準濃度之二分之一的細胞介素濃度。**圖28A**顯示觀察到代表性靶向B7H3之限制性CD3接合構築體cx4136、cx4137、cx3960及cx2846以抗原依賴性方式引發T細胞產生IFNγ。

4. T細胞細胞介素產生(FluoroSpot)

【0639】在4℃下用IFNγ及TNFα捕捉抗體塗佈FluoroSpot膜隔夜。用PBS洗滌膜，且進行抗體滴定，添加目標細胞及PBMC或自PBMC陰性富集的純化T細胞。以1:10目標細胞:效應細胞比率接種細胞。在37℃下培育分析盤約24小時，且根據製造商(C.T.L.)說明書製備膜。使用CTL-ImmunoSpot S6通用分析儀對膜進行成像。在各分析孔中使用統一曝光時間及強度設定來量測細胞介素斑點計數。**圖28B**及**28C** (IFNγ)及**圖28D** (TNFα)描繪例示性的靶向B7H3之限制性CD3接合構築體以B7H3依賴性方式引起細胞介素自PBMC或T細胞產生。

實例8：ADCC報導體活化

【0640】為了評估例示性靶向B7H3之sdAb的Fc效應功能，使用經NFAT驅動之螢光素酶報導基因工程改造以穩定表現CD16a之Jurkat報導體細胞株。在不存在或存在高度表現B7H3之A375細胞(3×10^4個細胞/孔)下接種Jurkat報導體細胞(大約9×10^4個細胞/孔)。將58E05-Fc、hz58E05v55-Fc、hz1A5v53-Fc或抗B7H3 IgG1抗體(來源於US 9,896,508中公開之序列)滴定至細胞上，且在37攝氏度下培育分析盤持續5.5小時，最終分析體積為125微升。使分析盤平衡至室溫，將100微升Bio-Glo添加至樣本孔中，且在室溫下再培育分析盤10分鐘。將100微升等分試樣轉移至白色96孔盤，且使用SpectraMax L量測螢光。**圖29A**描繪58E05-Fc以抗原依賴性方式活化CD16a報導體細胞之能力。**圖29B**描繪hz58E05v55-Fc及hz1A5v53Fc活化Jurkat報導體細胞之能力，而比較物B7H3-mAb IgG1抗體未顯示此能力。

實例9：產生具有限制性CD3結合之其他構築體

【0641】實例9描述含有展現限制性CD3結合之CD3結合區之多特異性多肽構築體的產生及表現。產生呈多種組態之額外多特異性構築體，其含有藉由連接子(例如不可裂解連接子)偶合至CD3結合區的免疫球蛋白之雜二聚體Fc區，及相對於多特異性多肽構築體之Fc區定位於胺基端及/或相對於CD3結合區定位於羧基端的結合腫瘤相關抗原(TAA)的一或多個抗原結合域。

A. 構築體之設計及產生

【0642】產生至少編碼雜二聚體多特異性多肽構築體之第一多肽鏈及第二多肽鏈的聚核苷酸，且選殖於質體中以供表現。第一多肽鏈按N端

至C端之次序通常包括第一Fc多肽(例如Fc臼多肽)；不可裂解連接子；及抗CD3抗體之可變輕鏈(VL)域。第二多肽鏈按N端至C端之次序通常包括第二Fc多肽(例如Fc杵多肽)；與第一多肽鏈相同之不可裂解連接子；及抗CD3抗體之可變重鏈(VH)域。抗CD3抗體包括經二硫鍵穩定之(dsFv)抗體(具有突變G44C之抗CD3 VH及具有突變G100C之VL)，或含有未經二硫鍵穩定之Fv抗體，如表E5中所述。使用多種例示性Fc多肽對以促進多肽鏈之雜二聚化，如表E5中所述。在多種組態中，多肽鏈中之一或兩者另外編碼在Fc域胺基端及/或CD3結合區羧基端的一或多個TAA抗原結合域。類似構築體可利用其他雜二聚體Fc組態產生，包括其他杵-臼組態，諸如所述之任一種組態；其他CD3結合區，包括其他抗CD3抗體，包括dsFv或其他單價片段；或亦可利用其他TAA抗原結合片段，諸如scFv、sdAb或Fab格式。

【0643】在所產生的構築體中，不可裂解連接子包括尺寸在3至18個胺基酸範圍的連接子。示例性所產生之分子中使用之不可裂解連接子的實例為GGS、GGSGGS (SEQ ID NO: 191)、GGSGGSGGS (SEQ ID NO: 192)、GGSGGSGGSGGS (SEQ ID NO:193)、GGSGGSGGSGGSGGS (SEQ ID NO: 194)及GGGGGSGGGGGSGGGGGS (SEQ ID NO: 317，示例性構築體cx5823及cx5952中所含)或GGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 319)。

【0644】所提供之多特異性多肽構築體中可採用結合至TAA之任何抗原結合域。示例性所產生之蛋白質含有結合B7H3 (CD276)之抗原結合域。抗原結合域可包括單鏈片段(例如sdAb或scFv)或雙鏈抗原結合片段(Fab)。當TAA作為單鏈片段(例如sdAb或scFv)提供時，TAA抗原結合域

藉由肽連接子(例如PGGGG (SEQ ID NO: 444))在N端連接於Fc雜二聚體(例如臼及/或杵)之一個或兩個多肽鏈，及/或藉由肽連接子(例如GGGG (SEQ ID NO: 195))在C端連接於CD3結合區之一個或兩個域(例如VH及/或VL)。可採用其他類似肽連接子。當TAA作為Fab抗原結合片段提供時，該構築體由在無連接子下直接連接於一或兩個Fc多肽的VH及CH1以及由VL及CL構成之輕鏈構成。此等結合TAA之Fab可位於雜二聚體Fc之胺基端或羧基端。

【0645】 產生含有1、2、3或4個TAA抗原結合域(諸如分別提供單價、二價、三價或四價結合)的多特異性多肽構築體。在一些情況下，TAA抗原結合域係相同的(單抗原決定基)。在一些情況下，TAA抗原結合域係不同的，使得所產生之多特異性多肽構築體展現對至少兩種不同TAA、相同TAA之不同抗原決定基(雙抗原決定基)或相同TAA之相同抗原決定基(單抗原決定基)之特異性。

【0646】 所產生之蛋白質為其中TAA抗原結合域以單域抗體(sdAb)或抗原結合片段(Fab)形式構成的構築體。所產生之聚核苷酸編碼含有不可裂解連接子之示例性多特異性多肽構築體的多肽鏈。此等包括稱為cx3072、cx5952、cx6079、cx6080、cx6081、cx5823、cx5873及cx5965之靶向B7H3的含sdAb之構築體，如**圖30A**及**30B**中所描繪；以及稱為cx5067、6083及6084之靶向B7H3的含Fab之構築體，如**圖30C**中所描繪。產生一些構築體，其中dsFv 抗CD3抗體之VH域及sdAb連接於Fc雜二聚體(例如cx3072及cx5952，**圖30A**中所示)之相同側(例如臼或杵側)。構築體在無經二硫鍵穩定之Fv下進行工程改造，或用穩定化抗CD3抗體之VH及VL域之二硫鍵下進行工程改造。值得注意地，所產生之示例

性構築體中之一些另外含有靶向4-1BB共刺激受體之sdAb（含有SEQ ID No： 468、469及470中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；例如SEQ ID NO: 400)(例如cx5823、cx5873、cx5965)。具有sdAb及Fab TAA域之示例性限制性CD3結合構築體的清單在下**表E5**中給出。

表E5：示例性限制性CD3接合構築體

構築體ID	鏈	胺基端sdAb(目標)	Fc	連接子	CD3結合域	羧基端sdAb(目標)	經二硫鍵穩定
cx5823	1	B7H3 sdAb 4 hz1A5v51 (SEQ ID NO:467)	xELL-杵 (SEQ ID NO:299)	GGGGGSGG GGGSGGGG GS (SEQ ID NO:317)	VH13 (SEQ ID NO: 237)	B7H3 sdAb 5 hz58E05v55 (SEQ ID NO:466)	是
	2	無	xELL-臼 (SEQ ID NO:304)	GGGGGSGG GGGSGGGG GS (SEQ ID NO: 317)	VL10 (SEQ ID NO: 265)	共刺激受體sdAb	
cx5952	1	B7H3 sdAb 4 hz1A5v51 (SEQ ID NO:467)	xELL-杵 (SEQ ID NO: 299)	GGGGGSGG GGGSGGGG GS (SEQ ID NO: 317)	VH13 (SEQ ID NO: 237)	B7H3 sdAb 5 hz58E05v55 (SEQ ID NO:466)	是
	2	無	xELL-臼 (SEQ ID NO: 304)	GGGGGSGG GGGSGGGG GS (SEQ ID NO: 317)	VL10 (SEQ ID NO: 265)	無	
cx6079	1	B7H3 sdAb 4 hz1A5v51 (SEQ ID NO:467)	Fc-Het-1 (SEQ ID NO:457)	GGGGSGGG GSGGGGS (SEQ ID NO:318)	VH32 (SEQ ID NO: 460)	無	否
	2	B7H3 sdAb 4 hz1A5v51 (SEQ ID NO:467)	Fc-Het-2 (SEQ ID NO:458)	GGGGSGGG GSGGGGS (SEQ ID NO: 318)	VL20 (SEQ ID NO: 461)	無	
cx6080	1	B7H3 sdAb 4 hz1A5v51 (SEQ ID NO:467)	Fc-Het-1 (SEQ ID NO:457)	GGGGSGGG GSGGGGS (SEQ ID NO: 318)	VH33 (SEQ ID NO: 480)	無	是
	2	B7H3 sdAb 4 hz1A5v51 (SEQ ID NO:467)	Fc-Het-2 (SEQ ID NO:458)	GGGGSGGG GSGGGGS (SEQ ID NO: 318)	VL21 (SEQ ID NO: 459)	無	
cx6081	1	B7H3 sdAb 4 hz1A5v51 (SEQ ID	Fc-Het-1 (SEQ ID NO:457)	GGGGSGGG GSGGGGS (SEQ ID NO:	VH13 (SEQ ID NO: 237)	無	是

表E5：示例性限制性CD3接合構築體

構築體ID	鏈	胺基端sdAb(目標)	Fc	連接子	CD3結合域	羧基端sdAb(目標)	經二硫鍵穩定
		NO:467)		318)			
	2	B7H3 sdAb 4 hz1A5v51 (SEQ ID NO:467)	Fc-Het-2 (SEQ ID NO: 458)	GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 318)	VL10 (SEQ ID NO: 265)	無	
cx3072	1	B7H3 sdAb 2 hz58E05v27 (SEQ ID NO:67)	IgG1-杵 (SEQ ID NO:293、297或445)	GGGGGSGGGGGSGGGGGS (SEQ ID NO: 317)	VH13 (SEQ ID NO: 237)	B7H3 sdAb 1 hz57B04v24 (SEQ ID NO:503，例如43)	是
	2	無	IgG1-臼 (SEQ ID NO:294、298或446)	GGGGGSGGGGGSGGGGGS (SEQ ID NO: 317)	VL10 (SEQ ID NO: 265)	無	
cx5873	1	無	xELL-杵 (SEQ ID NO: 295、299)	GGGGGSGGGGGSGGGGGS (SEQ ID NO: 317)	VH13 (SEQ ID NO: 237)	B7H3 sdAb 3 hz58E05v48 (SEQ ID NO:85)	是
	2	無	xELL-臼 (SEQ ID NO: 302、304)	GGGGGSGGGGGSGGGGGS (SEQ ID NO: 317)	VL10 (SEQ ID NO: 265)	共刺激受體sdAb	
cx5965	1	B7H3 sdAb 4 hz1A5v51 (SEQ ID NO:467)	xELL-杵 (SEQ ID NO:295、299)	GGGGGSGGGGGSGGGGGS (SEQ ID NO: 317)	VH13 (SEQ ID NO: 237)	無	是
	2	無	xELL-臼 (SEQ ID NO:302、304)	GGGGGSGGGGGSGGGGGS (SEQ ID NO: 317)	VL10 (SEQ ID NO: 265)	共刺激受體sdAb	
cx5187	1	B7H3 sdAb 4 hz1A5v51 (SEQ ID NO:467)	xELL-杵 (SEQ ID NO:295、299)	GGGGGSGGGGGSGGGGGS (SEQ ID NO: 317)	VH13 (SEQ ID NO: 237)	B7H3 sdAb 3 hz58E05v48 (SEQ ID NO:85)	是
	2	無	xELL-臼 (SEQ ID NO:302、304)	GGGGGSGGGGGSGGGGGS (SEQ ID NO: 317)	VL10 (SEQ ID NO: 265)	共刺激受體sdAb	
cx5067	1	B7H3-Fab (SEQ ID NO: 455、456)	Fc-Het-1 (SEQ ID NO: 457)	GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID	VH32 (SEQ ID NO: 460)	無	否

表E5：示例性限制性CD3接合構築體

構築體ID	鏈	胺基端sdAb(目標)	Fc	連接子	CD3結合域	羧基端sdAb(目標)	經二硫鍵穩定
				NO:318)			
	2	B7H3-Fab (SEQ ID NO: 455、456)	Fc-Het-2 (SEQ ID NO: 458)	GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 318)	VL20 (SEQ ID NO: 461)	無	
cx6083	1	B7H3-Fab (SEQ ID NO: 455、456)	Fc-Het-1 (SEQ ID NO: 457)	GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 318)	VH33 (SEQ ID NO: 480)	無	是
	2	B7H3-Fab (SEQ ID NO: 455、456)	Fc-Het-2 (SEQ ID NO: 458)	GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 318)	VL21 (SEQ ID NO: 459)	無	
cx6084	1	B7H3-Fab (SEQ ID NO: 455、456)	Fc-Het-1 (SEQ ID NO: 457)	GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 318)	VH13 (SEQ ID NO: 237)	無	是
	2	B7H3-Fab (SEQ ID NO: 455、456)	Fc-Het-2 (SEQ ID NO: 458)	GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 318)	VL10 (SEQ ID NO: 265)	無	

B. 所產生之構築體的表現及純化

【0647】 使用聚乙烯亞胺以等莫耳比將編碼雜二聚體限制性CD3結合蛋白之各鏈的獨立質體短暫性轉染於哺乳動物細胞(HEK293或CHO)中。3至14天之後，收集分泌於上清液中之重組蛋白，且藉由蛋白質A層析來純化，隨後進行製備型尺寸排阻層析(SEC)或流過式疏水相互作用層析(HIC)。在一些情況下，在純化期間，富集雜二聚體蛋白質，原因在於雜二聚體Fc之一條鏈內在位置I253R或H435R設計有突變(例如臼-Fc)，使得其不結合蛋白質A，且因此，I253R或H435R之均二聚體未純化。利用SEC (使用Superdex-200樹脂的AKTA)或FT-HIC (使用丁基/苯基瓊脂糖的AKTA)之第二層析步驟移除非所需之交叉配對物種，其含有疏水性更強且為預期分子量兩倍之兩種雜二聚體Fc。

【0648】該方法有利於產生含有雜二聚體Fc與抗CD3 Fv之正確配對物種(例如經二硫鍵穩定之抗CD3 Fv)的雜二聚體多特異性多肽構築體。經純化之雜二聚體限制性CD3結合蛋白為穩定的且在4℃下長期培育後未積聚交叉配對之物種或增加之蛋白質濃度。

實例10：藉由流動式細胞量測術評估限制性CD3結合構築體與癌細胞及初級T細胞之結合

【0649】此實例描述評估示例性構築體與T細胞或癌細胞之結合的研究。在彼此分離的僅含有T細胞或僅含有癌細胞之單一培養物中進行此等研究。

針對與B7H3陽性A375腫瘤細胞或初級T細胞之結合，評估含有針對B7H3之抗原結合域之示例性多特異性構築體的結合。產生含有呈sdAb或FAB之抗原結合域且僅僅定位於Fc之N端或定位於Fc之N端與抗CD3結合域之C端的構築體(參見**圖30A**及**30C**及表E5)。測試之構築體之多種格式包括：sdAb-Fc-dsFV-sdAb (cx3072、cx5952)、sdAb-Fc-FV (cx6079)、sdAb-Fc-dsFV (cs6080、cx6081)、MAB-FV (cx5067)及MAB-dsFV (cx6083、cx6084)，其中FV表示由VH及VL域對構成之抗CD3結合域且「ds」表示經由經工程改造之域間二硫鍵，經二硫鍵穩定。

【0650】**圖31A-F**顯示此等構築體能夠結合至B7H3，但不能結合至分離之T細胞。如上所述，經由流動式細胞量測術，使用螢光團結合之抗人類Fc二級抗體評估結合。cx3072以高親和力結合至A375細胞(**圖31A**)，但不結合至分離之T細胞(**圖31B**)。所測試之sdAb-Fc-dsFV-sdAb (cx5952)與含有FAB之MAB-FV (cx5067)及MAB-dsFV構築體(cx6083、cx6084)相比展示較高結合親和力(**圖31C**)。靶向B7H3之含sdAb之構築體

(cx5952、cx6079、cx6080及cx6081)以類似親和力結合至B7H3陽性細胞(**圖31E**中描繪)，其中cx5952顯示較高之最大結合。cx6079、cx6080及cx6081含有兩種一致之靶向B7H3之sdAbs，而cx5952及cx3072含有兩種不同之靶向B7H3之結合不同抗原決定基的sdAb。MAB-FV cx5067含有兩個一致之靶向B7H3之FAB域。值得注意地，示例性靶向B7H3之限制性CD3接合構築體中無一者結合初級人類T細胞，如**圖31B**、**31D**及**31F**中所描繪。此等結果進一步證明在所提供之格式中與分離之T細胞上之CD3餓結合受到限制。

實例11：評估靶向B7H3之限制性CD3結合構築體的T細胞活化活性

【0651】 在T細胞報導體分析中及在T細胞細胞毒性分析中評估含有靶向B7H3之sdAb或Fab作為腫瘤相關抗原結合域之構築體的T細胞活化活性。評估用抗B7H3 sdAb作為抗原結合域進行格式化之靶向B7H3之限制性CD3接合構築體(例如cx5823、cx6079、cx6080、cx6081、cx3072及cx5952)或用Fab作為抗原結合域進行格式化之抗B7H3 MAB構築體(例如cx5067、cx6083或cx6084)的活性(參見**圖30A-30C**及表E5)。除cx5067及cx6079外之所有測試構築體均含有經二硫鍵穩定之抗CD3 Fv (dsFv)，其含有藉由抗CD3 VH G44C與VL G100C配對之修飾而建立的鏈間二硫鍵。稱為MAB-Fv之cx5067之抗CD3 Fv及稱為sdAb-Fc-Fv之cx6079之抗CD3 Fv未經二硫鍵穩定。

A. T細胞報導體活性

【0652】 NFAT-GFP CD3 Jurkat報導體用於比較當在B7H3陽性細胞(A375)或天然缺乏B7H3表現之非目標CCRF-CEM細胞存在下共培養時靶向B7H3之限制性CD3接合構築體的CD3促效性。Jurkat細胞表現NFAT

驅動之綠色螢光蛋白(GFP)。CD3之促效作用引起NFAT信號傳導且產生綠色螢光。

【0653】將靶向抗原之限制性CD3接合構築體滴定至目標細胞與表現NFAT驅動之綠色螢光蛋白(GFP)的經工程改造之Jurkat細胞之共培養物上。在此分析中，目標細胞株包括A375或CCRF-CEM。利用黏附之表現抗原之目標細胞進行報導體分析時，接種目標細胞，允許在室溫下沈降以均一分佈，且在37℃下培育數小時以容許發生黏附，接著添加報導體細胞及靶向抗原之限制性CD3接合構築體。使用IncuCyte ZOOM系統對分析盤進行連續成像，且藉由量測總綠色對象整合強度來測定CD3報導體細胞活化。

【0654】在此分析中，抗B7H3 sdAb構築體cx5823、cx6079、cx6080及cx6081或抗B7H3 Fab構築體cx5067、cx6083及cx6084用作B7H3靶向域。如**圖32A**中所示，含有靶向B7H3之sdAb的構築體展示抗原依賴性CD3活化之類似效能。如**圖32C**中所示，發現含有靶向B7H3之sdAb的示例性cx5823構築體介導抗原依賴性CD3活化比含有靶向B7H3之Fab的構築體優良。雖然cx5823用共刺激受體結合域格式化，但此組分不太可能引起結果之差異，因為JurkatT細胞不表現共刺激受體。構築體中無一者顯示針對B7H3陰性CCRF-CEM細胞之活性(**圖32B**及**32D**)。

B. 細胞毒性

【0655】為進一步評估分子之活性，在T細胞介導之細胞毒性之分析中測試示例性靶向B7H3之構築體cx3072及cx5952 (各格式化為sdAb-dsFv)、cx6083及cx6084 (MAB-dsFv)、cx5067 (MAB-Fv)、cx6079 (sdAb-Fv)及cx6080及cx 6081 (sdAb-dsFv)。目標細胞包括B7H3陽性細

胞株A375及B7H3基因經CRISPR破壞之任一經修飾之A375細胞(A375：B7H3 KD)或天然缺乏B7H3表現之CCRF-CEM細胞。目標細胞以每孔1.0×10^4個細胞接種，允許在室溫下沈降以便均一分佈，且在37℃下培育數小時。自健康人類供體白血球採集物分離之PBMC負向富集初始T細胞，且以10:1 T細胞與目標細胞比率添加。添加綠色凋亡蛋白酶-3/7試劑，其對經歷細胞凋亡之細胞之核DNA進行螢光標記。將具有限制性CD3接合活性之多特異性構築體滴定至共培養物且使用IncuCyte ZOOM系統對分析盤連續成像。藉由量測總紅色/綠色重疊對象面積來測定目標細胞死亡。

【0656】 如**圖33A**及**33B**中所示，含有靶向B7H3之sdAb抗原結合域的示例性構築體cx3072及cx5952誘導B7H3陽性細胞(A375)之有效之T細胞介導之細胞毒性，但不誘導B7H3陰性細胞。

【0657】 當與具有Fab B7H3靶向域之示例性靶向B7H3之限制性CD3接合分子(cx5067、cx6083及cx6084)相比時，示例性cx5952 sdAb靶向B7H3之限制性CD3接合分子介導增強之目標依賴性T細胞細胞毒性(**圖34A**)。對於所測試構築體中之任一者，未觀測到針對B7H3陰性細胞株CCRF-CEM之可量測之T細胞細胞毒性，此與有效誘導抗原依賴性T細胞活化之能力相一致(**圖34B**)。在所測試構築體中，代表性MAB-dsFV構築體cx6084及cx6083含有經工程改造之二硫鍵，而代表性MAB-FV構築體cx5067缺乏此穩定化修飾。值得注意地，除抗CD3 FV域內存在(cx6083)或不存在(cx5067)經工程改造之二硫鍵之外，cx6083與cx5067均一致(**圖30C**中描繪)。經工程改造之二硫鍵係藉由VH內G44C及VL內G100C之修飾建立。如**圖34A**中所示，與cx5067相比，cx6083展示介導目標依賴性T

細胞細胞毒性之優良效能，此表明域間二硫鍵之併入有益於T細胞介導之細胞毒性，可能係藉由增強構成抗CD3 FV之VH及VL域的適當締合。

【0658】 當與具有sdAb B7H3靶向域之其他示例性靶向B7H3之限制性CD3接合分子(cx6079、cx6080及cx6081)相比時，示例性cx5952 sdAb靶向B7H3之限制性CD3接合分子介導增強之目標依賴性T細胞細胞毒性(**圖34C**)。對於所測試構築體中之任一者，未觀測到針對B7H3陰性細胞株CCRF-CEM之可量測之T細胞細胞毒性，此與有效誘導抗原依賴性T細胞活化之能力相一致(**圖34D**)。在所測試構築體中，sdAb-dsFV構築體cx5952、cx6080及cx6081含有經工程改造之二硫鍵，而代表性sdAb-FV構築體cx6079缺乏此穩定化修飾。經工程改造之二硫鍵係藉由VH內G44C及VL內G100C之修飾建立。值得注意地，cx5952經工程改造以具有兩個不同之B7H3靶向域，一個位於胺基端且一個位於羧基端。cx6079、cx6080及cx6081經工程改造以具有兩個一致之B7H3靶向域，兩者均位於胺基端(參見**圖30A**)。

C. T細胞調節

【0659】 為進一步評估T細胞調節，藉由監測構築體調節T細胞活化標記物之能力來評估示例性多特異性CD3限制性結合構築體。為評估T細胞活化，自上述T細胞細胞毒性分析收集懸浮細胞，該分析涉及T細胞與B7H3陽性細胞(A375)或B7H3陰性細胞(CCRF-CEM)在示例性靶向B7H3之限制性CD3接合構築體cx5952存在下培養。用活/死細胞染色劑及結合螢光團之抗CD4、抗CD8、抗CD25、抗CD69及/或抗CD71抗體將細胞染色。使用SONY SA3800光譜分析儀分析細胞，且藉由量測CD25、CD69或CD71之表現量或CD25、CD69或CD71陽性細胞之百分比確定CD4+或

CD8+ T細胞活化。

【0660】 顯示在cx5952存在下與B7H3陽性細胞(A375)或B7H3陰性細胞(CCRF-CEM)共培養後CD4+及CD8+ T細胞上CD25表現(**圖35A**)、CD69表現(**圖35B**)及CD71表現(**圖35C**)之結果。結果顯示cx5952經由CD3結合介導劑量依賴性B7H3依賴性T細胞活化，如CD4+及CD8+ T細胞中CD25、CD69及CD71之表現增加所證明。

【0661】 當與具有sdAb B7H3靶向域之其他示例性靶向B7H3之限制性CD3接合分子(cx6079、cx6080及cx6081)相比時，示例性cx5952 sdAb靶向B7H3之限制性CD3接合分子介導增加之T細胞活化，如CD4+ T細胞(**圖35D**)及CD8+ T細胞(**圖35H**)中CD25表現增加及CD4+ T細胞(**圖35F**)及CD8+ T細胞(**圖35J**)中CD71表現增加所證明。在與B7H3陰性細胞株之培養物中在靶向B7H3之限制性CD3接合構築體存在下未觀測到T細胞上表面標記物之表現增加(CD4+ T細胞為**圖35E**及**35G**且CD8+ T細胞為**圖35I**及**35K**)。

D. T細胞細胞介素產生

【0662】 藉由夾心ELISA分析來自T細胞細胞毒性腫瘤細胞共培養分析之上清液的IFNγ含量，該分析涉及T細胞與B7H3陽性A375細胞或B7H3陰性CCRF-CEM細胞在cx5952、cx6083、cx6084或cx5067存在下共培養。產生標準曲線，其中內推上清液樣品之細胞介素濃度值。分配吸光度值低於偵測下限之樣品以等於最低標準濃度一半之細胞介素濃度。如**圖36A**中所示，在引發細胞介素自活化T細胞之目標依賴性釋放上，代表性sdAb-Fc-dsFV-sdAb構築體cx5952優於所測試之靶向B7H3之含FAB構築體cx6083、cx6084及cx5067。重要地，MAB-dsFV構築體cx6083及

cx6084優於MAB-FV構築體cx5067，證明域間二硫鍵穩定化修飾對於增強T細胞功能之重要性。

【0663】 當與具有sdAb B7H3靶向域之其他示例性靶向B7H3之限制性CD3接合分子(cx6079、cx6080及cx6081)相比時，在靶向B7H3之細胞T細胞存在下示例性cx5952 sdAb靶向B7H3之限制性CD3接合分子介導實質上增加之IFNγ產生，但在與B7H3陰性細胞株之培養物中不介導(**圖36B**)。

E. 概述

【0664】 此等觀測結果進一步證實本文提供之靶向抗原之限制性CD3格式缺乏或展現減少之對分離T細胞之結合，同時維持誘導強效B7H3依賴性T細胞細胞毒性之能力。不希望受理論所束縛，總之，此等結果表明利用靶向抗原之sdAb代替Fab可減少表現TAA之腫瘤細胞與表現CD3之T細胞之間的免疫突觸距離且增強T細胞活性及細胞毒性。值得注意地，發現包括藉由抗CD3 VH G44C與VL G100C配對之修飾所建立之鏈間二硫鍵可大大增強限制性CD3接合構築體之活性。此外，與其他sdAb B7H3靶向域構築體相比cx5952之B7H3依賴性T細胞活性更強表明，靶向B7H3之sdAb定位於抗CD3結合域之C端或cx5952結合B7H3上之兩個不同抗原決定基而其他測試構築體以二價方式結合於單一抗原決定基之事實引起此增強之活性。

實例12：評估含有單一或多個結合B7H3之靶向域之CD3限制性多特異性構築體

【0665】 將含有單價sdAb抗原結合域(定位於N端或C端)之構築體之活性與含有定位於N端與C端之靶向抗原之sdAb的雙重結合(二價)構築

體之活性相比較。結合實質上如實例10中所述來評估，且在實質上如實例11中所述之Jurkat報導體分析及T細胞細胞毒性分析中評估T細胞活性。

A. 結合

【0666】 如**圖37A**中所示，與單價型式cx5873及cx5965相比，二價的靶向B7H3之限制性CD3接合構築體cx5187及cx5823展示較高的與B7H3陽性A375細胞結合之親和力。此等構築體中無一者展示任何可偵測之與B7H3陰性CCRF-CEM細胞或分離T細胞之結合(**圖37B**)。

B. T細胞報導體活性

【0667】 在實質上如上所述之分析中，使用CD3-NFAT Jurkat報導細胞評估以單價或二價方式接合抗原的靶向抗原之限制性CD3接合構築體的B7H3抗原依賴性CD3促效能力。如**圖37C**中所示，與示例性單價構築體cx5873及cx5965之報導體活性相比，在示例性二價靶向B7H3之構築體cx5187存在下觀測到實質上增加之螢光報導體活性。當構築體同與B7H3陰性CCRF目標細胞共同培養之Jurkat報導體細胞一起培育時未觀測到報導體活性(**圖37D**)。

C. 細胞毒活性

【0668】 評估靶向B7H3之CD3限制性結合構築體針對黑色素瘤細胞株A375及T細胞急性淋巴母細胞白血病細胞株CCRF-CEM (其分別用作B7H3陽性及陰性細胞株)的細胞毒性。細胞毒性實質上如實例11中所述來評估。如**圖38A**中所示，與構築體之單價型式cx5873及cx5965相比，示例性二價靶向B7H3之限制性CD3接合構築體cx5187展示增強之目標依賴性T細胞介導之細胞毒性。在此等分析中，在目標細胞缺乏B7H3表現下未觀測到細胞毒性，如**圖38B**中所示，其中CCRF-CEM細胞用作目標細胞。

D. T細胞調節

【0669】 實質上如實例11中所述，藉由監測來自以上T細胞細胞毒性分析之懸浮細胞中CD25之表現來評估T細胞調節，該分析涉及T細胞與B7H3陽性細胞(A375)或B7H3陰性細胞(CCRF-CEM)在cx5187、cx5873或cx5965存在下培養。如**圖39A**及**39B**中所示，與構築體之單價型式cx5873及cx5965相比，示例性二價靶向B7H3之限制性CD3接合構築體cx5187展示增強之目標依賴性T細胞介導之活化，如CD4及CD8 T細胞上CD25上調之效能增強所證明。在此等分析中，在目標細胞缺乏B7H3表現下未觀測到T細胞活化，如**圖39C**及**39D**中所示，其中CCRF-CEM細胞用作目標細胞。此等結果證明，靶向B7H3之限制性CD3接合構築體誘導強效的CD4及CD8 T細胞之抗原依賴性活化。

D. 概述

【0670】 總之，此等結果證實二價靶向抗原之限制性CD3接合構築體展示優於單價靶向抗原之限制性CD3接合構築體的抗原依賴性CD3結合及活性。此等結果與含有定位於N端與C端之雙重抗原結合域之構築體具有優於僅僅含有單個單價抗原結合域之單價構築體的結合及T細胞活性的發現相一致。此外，不希望受理論所束縛，sdAb中之一者定位於CD3結合域之C端可形成比sdAb僅僅定位於Fc之N端的構築體更佳的免疫突觸，因為後者可增加免疫突觸距離。

實例13：評估含有靶向B7H3之sdAb及Fab域之CD3限制性多特異性構築體

【0671】 評估含有靶向B7H3之sdAb或Fab作為腫瘤相關抗原結合域之構築體的T細胞活化活性。評估用抗B7H3 sdAb作為抗原結合域進行格

式化之靶向B7H3之限制性CD3接合構築體(例如cx5952及cx6079)或用Fab作為抗原結合域進行格式化之抗B7H3 MAB構築體(例如cx5067、cx6083或cx6084)的活性(參見**圖30A**及**30C**及表E5)。除cx6079及cx5067外之所有測試構築體均含有經二硫鍵穩定之抗CD3 Fv (dsFv)，其含有藉由抗CD3 VH G44C與VL G100C配對之修飾而建立的鏈間二硫鍵。稱為MAB-Fv之cx5067之抗CD3 Fv及稱為sdAb-Fc-Fv之cx6079之抗CD3 Fv未經二硫鍵穩定。另外，cx5952經工程改造以含有兩個不同之靶向B7H3之sdAb域，其中一個位於Fc域之N端且一個位於CD3結合域之C端。相比之下，cx6079經工程改造以含有兩個一致之靶向B7H3之sdAb域，兩者均位於Fc域之N端。所有三種Fab構築體之Fv經工程改造以在Fc域之N端。

A. 細胞毒性

【0672】 靶向B7H3之CD3限制性結合構築體之細胞毒性實質上如實例11中所述來評估。評估針對黑色素瘤細胞株A375及T細胞急性淋巴母細胞白血病細胞株CCRF-CEM (其分別用作B7H3陽性及陰性細胞株)之細胞毒性。如**圖40A**中所示，用靶向B7H3之sdAb格式化的示例性限制性CD3接合構築體cx5952及cx6079在引發抗原依賴性T細胞細胞毒性上優於用Fab格式化之抗B7H3 MAB構築體cx5067、cx6083及cx6084。值得注意地，cx5952比cx6079更有效，此表明靶向B7H3之sdAb定位於抗CD3結合域之C端及/或經由經工程改造之二硫鍵穩定抗CD3 FV引起此增強之活性。在此等分析中，在B7H3陰性CRF-CEM細胞目標細胞存在下未觀測到細胞毒性，如**圖40B**中所示。

B. T細胞調節

【0673】 為進一步評估T細胞調節，實質上如實例11中所述，藉由

監測構築體調節T細胞活化標記物之能力來評估示例性多特異性CD3限制性結合構築體。為評估T細胞活化，自上述T細胞細胞毒性分析收集懸浮細胞，該分析涉及T細胞與B7H3陽性細胞(A375)或B7H3陰性細胞(CCRF-CEM)在示例性靶向B7H3之限制性CD3接合構築體存在下培養。測試構築體包括用sdAb格式化之抗B7H3構築體(例如cx5952及cx6079)及用Fab格式化之抗B7H3構築體(例如cx5067、cx6083及cx6084)。

【0674】 用活/死細胞染色劑及結合螢光團之抗CD4、抗CD8、抗CD25及/或抗CD71抗體將細胞染色。使用SONY SA3800光譜分析儀分析細胞，且藉由量測CD25或CD71之表現量或CD25或CD71陽性細胞之百分比確定CD4+或CD8+ T細胞活化。

【0675】 顯示在所述構築體存在下與B7H3陽性細胞(A375)或B7H3陰性細胞(CCRF-CEM)共培養後CD4+及CD8+ T細胞上CD25表現(**圖40C-F**)及CD71表現(**圖40G-J**)之結果。結果顯示cx5952經由CD3結合介導劑量依賴性B7H3依賴性T細胞活化，如CD4+及CD8+ T細胞中CD25及CD71之表現增加所證明。在誘導T依賴性T細胞活化上，cx5952最有效，超過其他靶向B7H3之限制性CD3接合構築體。

C. T細胞細胞介素產生

【0676】 藉由夾心ELISA分析來自T細胞細胞毒性腫瘤細胞共培養分析之上清液的IFNγ含量，該分析涉及T細胞與B7H3陽性A375細胞或B7H3陰性CCRF-CEM細胞在cx5952、cx6079、cx6083、cx6084或cx5067存在下共培養。產生標準曲線，其中內推上清液樣品之細胞介素濃度值。分配吸光度值低於偵測下限之樣品以等於最低標準濃度一半之細胞介素濃度。如**圖40K**中所示，在引發細胞介素自活化T細胞之目標依賴

性釋放上，代表性sdAb-Fc-dsFV-sdAb構築體cx5952優於所測試之靶向B7H3之含FAB構築體cx6083、cx6084及cx5067。細胞介素產生之增加為目標依賴性的，因為在B7H3陰性CCRF-CEM細胞存在下未觀測到其(**圖40L**)。此與來自抗原依賴性細胞毒性及活化分析之發現相一致。重要地，MAB-dsFV構築體cx6083及cx6084優於MAB-FV構築體cx5067，證明域間二硫鍵穩定化修飾對於增強T細胞功能之重要性。

D. 概述

【0677】 總之，此等結果證實，在引發抗原依賴性T細胞細胞毒性上，用抗B7H3 sdAb結合域格式化之限制性抗CD3構築體優於用Fab B7H3結合域格式化之抗B7H3 MAB構築體。此外，cx5952比cx6079更有效，此表明靶向B7H3之sdAb定位於抗CD3結合域之C端、經由經工程改造之二硫鍵穩定抗CD3 FV或兩者引起此增強之活性。不希望受理論所束縛，sdAb中之一者定位於CD3結合域之C端可形成比sdAb僅僅定位於Fc之N端的構築體更佳的免疫突觸，因為後者可增加免疫突觸距離。

實例14： 含有靶向B7H3域之CD3限制性多特異性構築體中的CD3結合區之定向的比較

【0678】 產生額外的含有Fv作為CD3結合區之靶向B7H3之多特異性多肽構築體，其中構築體中抗CD3 Fv之VH或VL定位於雜二聚體Fc區之Fc-杵或Fc-臼之C端。在T細胞報導體分析中評估所產生之CD3限制性多特異性多肽構築體經由CD3接合活化T細胞之能力。

A. 構築體之設計及產生

【0679】 如**圖41A至41B**中所示產生多特異性構築體，其含有藉由連接子(例如不可裂解連接子)偶合至CD3結合區的免疫球蛋白之雜二聚體

Fc區；相對於CD3結合區定位於羧基端的作為CRBR之4-1BB抗原結合域(例如sdAb，含有SEQ ID No: 468、469及470中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；例如SEQ ID NO:400)；及相對於多特異性多肽構築體之Fc區定位於胺基端及相對於CD3結合區定位於羧基端的結合B7H3腫瘤相關抗原(TAA)的雙抗原結合域。

【0680】產生至少編碼雜二聚體多特異性多肽構築體之第一多肽鏈及第二多肽鏈的聚核苷酸，且選殖於質體中以供表現。第一多肽鏈按N端至C端之次序通常包括第一Fc多肽(例如Fc臼多肽)；不可裂解連接子；抗CD3抗體之可變輕鏈(VL；例如cx5187)或可變重鏈(VH；例如cx5841)域；及作為CRBR之4-1BB結合域(例如sdAb)。第二多肽鏈按N端至C端之次序通常包括第一B7H3抗原結合域(例如B7H3 sdAb #1)、第二Fc多肽(例如Fc杵多肽)；與第一多肽鏈相同之連接子；抗CD3抗體之可變重鏈(VH)或可變輕鏈(VL)域中之另一者；及第二B7H3抗原結合域(例如B7H3 sdAb #2)。抗CD3抗體包括經二硫鍵穩定之(dsFv)抗體(具有突變G44C之抗CD3 VH及具有突變G100C之VL)。

【0681】值得注意的是，如**圖41A至圖41B**中所示，CD3 Fv之抗CD3 VH及抗CD3 VL之定向相對於雜二聚體Fc區之Fc杵或Fc臼以不同方式定位。如**圖41A**中所示，產生cx5841，其中雜二聚體構築體之第一多肽具有定位在Fc杵C端的CD3 Fv之VL及在N及C端極遠處之B7H3結合域，且雜二聚體構築體之第二多肽具有定位在Fc臼C端的CD3 Fv之VH及結合在C端極遠處之41BB。相比之下，**圖41B**描繪例示性構築體cx5187 (實例9中所述)，其中雜二聚體構築體之第一多肽具有定位在Fc杵C端的CD3 Fv之VH及在N及C端極遠處之B7H3結合域，且雜二聚體構築體之第二多肽

具有定位在Fc臼C端的CD3 Fv之VL及結合在C端極遠處之41BB。

【0682】 所產生之示例性限制性CD3結合構築體的組分顯示於**表E6**中。構築體實質上如實例9中所述來表現及純化。

表E6：含有靶向B7H3域之示例性限制性CD3接合構築體

構築體ID	鏈	胺基端sdAb (目標)	Fc	連接子	CD3結合域	羧基端sdAb (目標)	經二硫鍵穩定
cx5841	1	B7H3 sdAb 4 hz1A5v51 (SEQ ID NO:467)	xELL-杵 (SEQ ID NO:295、299)	GGGGGSGGGGGSGGGGGS (SEQ ID NO: 317)	VL10 (SEQ ID NO: 265)	B7H3 sdAb 3 hz58E05v48 (SEQ ID NO:85)	是
	2	無	xELL-臼 (SEQ ID NO:302、304)	GGGGGSGGGGGSGGGGGS (SEQ ID NO: 317)	VH13 (SEQ ID NO: 237)	共刺激受體sdAb (例如SEQ ID NO: 400)	
cx5187	1	B7H3 sdAb 4 hz1A5v51 (SEQ ID NO:467)	xELL-杵 (SEQ ID NO:295、299)	GGGGGSGGGGGSGGGGGS (SEQ ID NO: 317)	VH13 (SEQ ID NO: 237)	B7H3 sdAb 3 hz58E05v48 (SEQ ID NO:85)	是
	2	無	xELL-臼 (SEQ ID NO:302、304)	GGGGGSGGGGGSGGGGGS (SEQ ID NO: 317)	VL10 (SEQ ID NO: 265)	共刺激受體sdAb (例如SEQ ID NO: 400)	

B. T細胞報導體活性

【0683】 為了比較CD3接合，在抗原依賴性CD3報導體分析中藉由評估例示性構築體活化與表現靶抗原之細胞共培養的CD3 NFAT Jurkat報導體細胞株的能力來測試該等構築體。藉由監測Jurkat報導體細胞中的綠色螢光或螢光素酶報導體信號來評估活化。

【0684】 將靶向B7H3之限制性CD3接合構築體滴定於表現B7H3之A375細胞或不表現B7H3之對照CCRF-CEM細胞與表現經NFAT驅動之綠色螢光蛋白(GFP)的經工程改造之Jurkat細胞之共培養物上。CD3之接合引起NFAT信號傳導且產生綠色螢光。對於利用黏著目標細胞之報導體分

析，接種目標細胞，使其在室溫下靜置以均勻分佈，且在37℃下培育數小時以准許在添加報導體細胞及靶向抗原之限制性CD3接合構築體之前黏著。使用IncuCyte ZOOM系統對分析盤進行連續成像，且藉由量測總綠色對象整合強度測定CD3報導體細胞活化。

【0685】 如**圖42A**中所示，當在表現B7H3之目標細胞存在下在報導體T細胞共培養物中培育時，例示性的靶向B7H3之限制性CD3接合構築體展現介導靶抗原特異性T細胞活化之能力。然而，在與不表現B7H3之細胞的共培養物中並未觀測到報導體活性(**圖42B**)。值得注意的是，與具有杵-VL；臼-VH形式之cx5841相比，具有杵-VH；臼-VL形式之cx5187展示增強之T細胞活化。

【0686】 在相似分析中，將相同的靶向B7H3之限制性CD3接合構築體滴定於表現B7H3之A375細胞或不表現B7H3之對照CCRF-CEM細胞與表現經NFAT驅動之螢光素酶的經工程改造之Jurkat細胞之共培養物上。如**圖42C**中所示，當在表現B7H3之目標細胞存在下在報導體T細胞共培養物中培育時，例示性的靶向B7H3之限制性CD3接合構築體展現介導靶抗原特異性T細胞活化之能力。同樣，在與不表現B7H3之細胞的共培養物中並未觀測到報導體活性(**圖42D**)。如同GFP報導體分析，與具有杵-VL；臼-VH形式之構築體(cx5841)相比，具有杵-VH；臼-VL形式之構築體(cx5187)展示增強之T細胞活化。

【0687】 此等結果與當CD3 Fv之組分經定向以使得VH及VL分別定位在Fc杵及Fc臼區之C端時觀測到增強之CD3接合及活性的觀測結果一致。

實例15： B7H3 sdAb之抗原決定基分組

【0688】藉由生物膜層干涉量測術(Bio-Layer Interferometry，BLI)，使用ForteBio Octet系統，利用經抗生蛋白鏈菌素塗佈之感測器及生物素化重組B7H3細胞外域評估多種B7H3 sdAb結合不同抗原決定基之能力。示例性B7H3 sdAb成對，用於阻斷與抗原之抗原決定基之另一結合。結果闡述於**表E7**中。

組1	**組2**	**組3**	**組4**
58E05	57B04	57B06	57B10
	1A5	57H12	
	1H5	58B06	
		57A12	
		57D01	

【0689】本發明不意欲限制在具體揭示之實施例的範疇中，該等實施例被提供用於例如說明本發明之各種態樣。對所描述之組合物及方法的各種修改將由本文中之描述及教示而變得顯而易見。此類變化形式可在不背離本發明之真正範疇及精神的情況下加以實踐且意欲屬於本發明之範疇內。

序列

#	序列	**註釋**
1	QLQLQESGGGLVQAGDSLRLSCAASGFSFGSNVMMWVRQAPGKGPEWVSTIYSSGTGTFYADSVKGRFTISRNNAKNTLYLQMNSLKPDDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKP	L1A5
2	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFGSNVMMWVRQAPGKGPEWVSTIYSSGTGTFYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKPGG	hz1A5v1
3	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFGSNVMMWVRQAPGKGPEWVSTIYSSGTGTFYAESVKGRFTISRNNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKPGG	hz1A5v2
4	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFGSNVMMWVRQAPGKGPEWVSTIYSSGTGTFYAESVKGRFTISRNNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGPRGQGTLVTVKPGG	hz1A5v3
5	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFGSNVMMWVRQAPGKGPEWVSTIYSSGTGTFYAESVKGRFTISRNNAKNTLYLQMSSLKPDDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKPGG	hz1A5v7
6	EVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCAASGFSFGSNVMMWVRQAPGKGPEWVSTIYSSGTGTFYAESVKGRFTISRNNAKNTLYLQM	hz1A5v8

#	序列	註釋
	SSLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKPGG	
7	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFGSNVMMWVRQAP GKGPEWVSTIYSRGTGTFYAESVKGRFTISRNNAKNTLYLQM SSLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKPGG	hz1A5v9
8	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFGSNVMMWVRQAP GKGPEWVSTIYSSGTGTFYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQM SSLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGPWSQGTLVTVKP	hz1A5v12
9	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFGSNVMMWVRQAP GKGPEWVSTIYSRGTGTFYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQM SSLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKP	hz1A5v17
10	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFGSNVMMWVRQAP GKGPEWVSTIYSSGTGTFYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQM SSLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGPRTQGTLVTVKP	hz1A5v24
11	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFGSNVMMWVRQAP GKGLEWVSTIYSSGTGTFYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQM SSLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKP	hz1A5v25
12	EVQLVESGGGEVQAGGSLRLSCAASGFSFGSNVMMWVRQAP GKGPEWVSTIYSSGTGTFYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQM SSLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKP	hz1A5v28
13	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFGSNVMMWVRQAP GKGLEWVSTIYSSGTGTFYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQM SSLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGPRTQGTLVTVKP	hz1A5v29
14	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFGSNVMMWVRQAP GKGLEWVSTIYSRGGSTFYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQM SSLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKP	hz1A5v30
15	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFGSNVMMWVRQAP GKGLEWVSTIYSSGTGTYYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQM SSLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKP	hz1A5v31
16	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFGSNVMMWVRQAP GKGLEWVSTIYSRGGSTYYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQM SSLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKP	hz1A5v32
17	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFGSNVMMWVRQAP GKGLEWVSTIYSRGTGTFYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQM SSLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKP	hz1A5v33
18	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFGSNVMMWVRQAP GKGREWVSTIYSSGTGTFYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQM SSLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKP	hz1A5v34
19	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFGSYVMMWVRQAP GKGLEWVSTIYSSGTGTFYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQM SSLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKP	hz1A5v35
20	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFGSFVMMWVRQAP GKGLEWVSTIYSSGTGTFYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQM SSLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKP	hz1A5v36
21	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFGSNVMMWVRQAP GKGlEWVSTIYSSGTGTFYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMS SLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKP	hz1A5v37

#	序列	註釋
22	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFGSNVMMWVRQAP GKGLEWVSTIYSSGTGTFYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQM SSLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGYRSQGTLVTVKP	hz1A5v38
23	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFSSNVMMWVRQAP GKGLEWVSTIYSSGTGTFYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQM SSLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKP	hz1A5v39
24	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFTSNVMMWVRQAP GKGLEWVSTIYSSGTGTFYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQM SSLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKP	hz1A5v40
25	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAPSGFSFGSNVMMWVRQAP GKGLEWVSTIYSRGTGTFYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQM SSLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKP	hz1A5v41
26	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCGPSGFSFGSNVMMWVRQAP GKGLEWVSTIYSRGTGTFYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQM SSLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKP	hz1A5v42
27	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFGSNVMMWVRQAP GKGLEWVSTIYSRGTGTFYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQM SSLRPEDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKP	hz1A5v43
28	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFGSNVMMWVRQAP GKGLEWVSTIYSRGTGTYYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQM SSLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKP	hz1A5v44
29	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFGSYVMMWVRQAP GKGLEWVSTIYSRGTGTFYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQM SSLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKP	hz1A5v45
30	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFGSNVMMWVRQAP GKGlEWVSTIYSRGTGTFYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMS SLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKP	hz1A5v46
31	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFSSNVMMWVRQAP GKGLEWVSTIYSRGTGTFYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQM SSLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKP	hz1A5v47
32	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFGSYVMMWVRQAP GKGLEWVSTIYSRGTGTYYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQM SSLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKP	hz1A5v48
33	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFSSNVMMWVRQAP GKGLEWVSTIYSRGTGTFYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQM SSLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKP	hz1A5v49
34	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYVMMWVRQAP GKGLEWVSTIYSRGTGTYYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQM SSLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKP	hz1A5v50
35	EVQLVQSGGGLVQAGDSLRLSCAPSERTFSTYTMGWFRQAP GKEREFVAVVNWSGGSKYYADSVKGRFTISRDNAKNAVYLH MNSLKPEDTGVYYCAAGGAYSGPYYDTRQYTYWGQGTQVT VKP	L57B04
36	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASERTFSTYTMGWFRQAPG KEREFVSVVNWSGGSKYYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NSLRAEDTAVYYCAAGGAYSGPYYDTRQYTYWGQGTLVTV	hz57B04v3

#	序列	註釋
	KPGG	
37	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASERTFSTYTMGWFRQAPG KEREFVAVVNWSGGSKYYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NSLRAEDTAVYYCAAGGAYSGPYYDTRQYTYWGQGTLVTV KPGG	hz57B04v4
38	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAPSERTFSTYTMGWFRQAPG KEREFVAVVNWSGGSKYYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NSLRAEDTAVYYCAAGGAYSGPYYDTRQYTYWGQGTLVTV KPGG	hz57B04v8
39	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASERTFSTYTMGWFRQAPG KEREFVAVVNWSGGSKYYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLHM NSLRAEDTAVYYCAAGGAYSGPYYDTRQYTYWGQGTLVTV KPGG	hz57B04v9
40	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAPSERTFSTYTMGWFRQAPG KEREFVAVVNWGGGSKYYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NSLRAEDTAVYYCAAGGAYSGPYYDTRQYTYWGQGTLVTV KP	hz57B04v15
41	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAPSERTFSTYTMGWFRQAPG KEREFVAVVNWGGGSKYYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NSLRAEDTAVYYCAAGGAYSTPYYDTRQYTYWGQGTLVTV KP	hz57B04v20
42	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAPSERTFSTYTMGWFRQAPG KEREFVAVVNWSGGSKYYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQM SSLRAEDTAVYYCAAGGAYSGPYYDTRQYTYWGQGTLVTVK PGG	hz57B04v23
43	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAPSERTFSTYTMGWFRQAPG KEREFVAVVNWGGGSKYYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQM SSLRAEDTAVYYCAAGGAYSGPYYDTRQYTYWGQGTLVTVK PGG	hz57B04v24
44	EVQLVQSGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKQREPVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTIFRDNAKNTVYLQM NSLKPEDTGVYYCKADHGYNGRGYWGQGTQVTVKP	L58E05
45	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKGREPVSTSHHGGTTNYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCKADHGYNGRGYWGQGTLVTVKPGG	hz58E05v1
46	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKQREPVSTSHHGGTTNYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCKADHGYNGRGYWGQGTLVTVKPGG	hz58E05v2
47	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKQREPVSTSHHGGTTNYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NSLRAEDTAVYYCKADHGYNGRGYWGQGTLVTVKPGG	hz58E05v3
48	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKQREPVATSHHGGTTNYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NSLRAEDTAVYYCKADHGYNGRGYWGQGTLVTVKPGG	hz58E05v4
49	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKQREPVATSHHGGTTNYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NSLRAEDTAVYYCKADHGYQGRGYWGQGTLVTVKPGG	hz58E05v5

#	序列	註釋
50	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKQREPVATSHHGGTTNYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NSLRAEDTAVYYCKADHGYNARGYWGQGTLVTVKPGG	hz58E05v6
51	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKQREPVATSHHGGTTNYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NSLRAEDTAVYYCKADHGYNTRGYWGQGTLVTVKPGG	hz58E05v7
52	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKQREPVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NSLRAEDTAVYYCKADHGYNGRGYWGQGTLVTVKPGG	hz58E05v8
53	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKQREPVATSHHGGTTNYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCKADHGYQGRGYWGQGTLVTVKPGG	hz58E05v9
54	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKQREPVATSHHGGTTNYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCKADHGYNARGYWGQGTLVTVKPG	hz58E05v10
55	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKQREPVATSHHGGTTNYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCKADHGYNTRGYWGQGTLVTVKPG	hz58E05v11
56	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKQREPVSTSHHGGTTNYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCKADHGYQGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v13
57	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSLYHMSWFRQAPG KQREPVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMN SLRAEDTAVYYCKADHGYQGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v16
58	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSSYHMSWFRQAPG KQREPVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMN SLRAEDTAVYYCKADHGYQGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v18
59	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKEREPVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NSLRAEDTAVYYCKADHGYQGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v19
60	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSTYHMSWFRQAPG KQREPVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMN SLRAEDTAVYYCKADHGYQGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v20
61	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSKYHMSWFRQAP GKQREPVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NSLRAEDTAVYYCKADHGYQGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v21
62	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSFYHMSWFRQAPG KQREPVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMN SLRAEDTAVYYCKADHGYQGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v22
63	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSDYHMSWFRQAP GKQREPVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NSLRAEDTAVYYCKADHGYQGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v23
64	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSRYHMSWFRQAP GKQREPVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NSLRAEDTAVYYCKADHGYQGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v24
65	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP	hz58E05v25

#	序列	註釋
	GKQREPVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQM SSLRAEDTAVYYCKADHGYQGRGYWGQGTLVTVKP	
66	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKQREPVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NTLRAEDTAVYYCKADHGYQGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v26
67	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSSYHMSWFRQAPG KQREPVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMN TLRAEDTAVYYCKADHGYQGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v27
68	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKQREPVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTIFRDNAKNTVYLQM NSLRAEDTAVYYCKADHGYNGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v28
69	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKQREPVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NSLKPEDTGVYYCKADHGYNGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v29
70	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKQREPVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCKADHGYNGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v30
71	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKQREPVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCKADHGYQGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v31
72	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSSYHMSWFRQAPG KQREPVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMN SLRPEDTAVYYCKADHGYQGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v32
73	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKQREPVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCKADHGYGGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v36
74	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKQREPVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCKADHGYSGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v37
75	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKQREPVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCKADHGYVGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v38
76	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKQREPVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCKADHGYEGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v39
77	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKQREPVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCKADHGYNPRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v40
78	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKQREPVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCKADHGYGNRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v41
79	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKQREPVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCKADHGNYGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v42
80	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKQREPVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQM	hz58E05v43

#	序列	註釋
	NSLRPEDTAVYYCKADHGYNRGGYWGQGTLVTVKP	
81	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSSYHMSWFRQAPG KQREPVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMN SLRPEDTAVYYCKADHGYGGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v44
82	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSSYHMSWFRQAPG KQREPVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMN SLRPEDTAVYYCKADHGYEGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v45
83	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSSYHMSWFRQAPG KQREPVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMN SLRPEDTAVYYCKADHGNYGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v46
84	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSIYHMSWFRQAPG KQREPVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMN SLRPEDTAVYYCKADHGYGGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v47
85	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYHMSWFRQAPG KQREPVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMN TLRAEDTAVYYCKADHGYQGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v48
86	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSSYHMSWFRQAPG KQRELVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMN TLRAEDTAVYYCKADHGYQGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v49
87	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSSYHMSWFRQAPG KQREWVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMN TLRAEDTAVYYCKADHGYQGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v50
88	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSSYHMSWFRQAPG KERELVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNT LRAEDTAVYYCKADHGYQGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v51
89	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSSYHMSWFRQAPG KEREFVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMN TLRAEDTAVYYCKADHGYQGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v52
90	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAPSGSTFSSYHMSWFRQAPG KQREPVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMN TLRAEDTAVYYCKADHGYQGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v53
91	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCGPSGSTFSSYHMSWFRQAPG KQREPVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMN TLRAEDTAVYYCKADHGYQGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v54
92	QVQLVQSGGGLVQAGGSLRLSCAASGLTFDEHHMGWFRQAP GKEREFVAAITWHTGTTWYADSVKGRFTISRDDAKNTVALQ MNALKTDDTALYYCVDGRRPFFIREVGVEPDYWGQGTQVTV KP	1A10
93	QVQLQESGGGWVQPGGSLRLSCAASGSSFGSNVMMWVRQA PGKGPEWVSTINSSGTGTFYADSVKGRFTISRNNAKNTLYLQ MNSLKPDDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTQVTVKP	1E4
94	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFASTGMSWVRQAP GKGPEWVSSINSGSDSTMYADSVKGRFTISRDNAMNMLFLQ MNSLKPEDTAVYYCAKWALSCSGYGCDDLPQDAGQGTQVT VKP	D9
95	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFASYGMSWVRQAP	A3

#	序列	註釋
	GKGPEWVSSINSGSDTSMYADSVKGRFTISRDSAKNMLFLQM NSLKPEDTGVYYCAKWALSCSQYGCDDLPRPAGQGTQVTVK P	
96	QVQLQQSGGGEAQPGGSLRLSCAASGRTFSSYAMSWYRQAP GKGREWVATITSSGSTTYYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQM SSLRAEDTAVYYCNKYTSRTVRDYWGQGTQVTVKP	E9
97	EVQLVQSGGGEVQPGGSLRLSCAASGRTFSSYAMSWYRQAP GKGREWVATITTGGGTTYYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MSSLRAEDTAVYYCNKYTSRFPRDYWGQGTQVTVKP	B4
98	QVQLVQDGDSLRLSCKASGGTFSSYAMGWFRQAPGQEREFV AAISSEGGSTYYADNMEGRFTTSRDNAKNTVYLQMNSLKPE DTAVYYCAVKGVGWPQEQASYDYWGQGTQVTVKP	57B06
99	QVQLQQSGGGLVQPGGSMRLSCAASGSIPSIDHMGWYRQAP GKERELVASIDLNGRTNYAGPVKGRFAISRDSAKNTMYLQMN SLLPEDTAVYYCNHRWGSPDYYHDDVDYWGQGTQVTVKP	57B10
100	QVQLVQSGGGLVQAGGSLRLSCAASGRSFSTYAMGWFRQAP GKELEFVAAVGWRGTNTYYQDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MSSLKPEDTAVYYCAMGEPIRVGEKSGYDYWGQGTQVTVKP	58B06
101	QVQLQQSGGGLVQAGDSLRLSCEASGGTFSSYAMGWFRQAP RQEREFVAAISSEGGSTYYADNLEGRFTTSRDNAKNTVYLQM NSLKPEDTAVYYCAVKGVGWPQEQASYDYWGQGTQVTVKP	57A12
102	QVQLVQSGGGLVQAGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFRHPP GKEREFVAAISWSGGNTLYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQM NSLKPEDTAVYSCAVGPRDYFSDLEVDFGSWGQGTQVTVKP	57B08
103	QVQLVQSGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTFSSLAVGWFRQAP WKEREFVGAISWSGGNTYYVDAVEGRITISRDNAENTVYLQ MNDLKPEDTAVYYCAAGLPIRVGVPGGYDYWGQGTQVTVK P	58A08
104	QVQLQQSGGGLVQAGGSLRLSCAASGHTFSTYAMGWFRQAP GKEREFVAGITRSGDSTHYEDSVKGRFTISRDNTKNTVYLRM NSLKPEDTAVYYCAAASFAYLSTYTHHYDYWGQGTQVTVKP	57D1
105	QVQLQQSGGGLVQAGGSLRLSCAASGRSFGDYTVGWFRQAP GKERDFVAGLSWLGGTIYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MTTLKPEDTAVYYCAASRSAISRKATDFGSWGQGTQVTVKP	1H5
106	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGRSFGDYTVGWFRQAP GKERDFVAGLSWLGGTIYYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQM SSLRAEDTAVYYCAASRSAISRKATDFGSWGQGTLVTVKP	hz1H5v1
107	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGRSFGDYTVGWFRQAP GKERDFVAGLSWLGGTIYYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MSSLRAEDTAVYYCAASRSAISRKATDFGSWGQGTLVTVKP	hz1H5v2
108	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGRSFGDYTVGWFRQAP GKERDFVAGLSWLGGTIYYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MTTLKPEDTAVYYCAASRSAISRKATDFGSWGQGTLVTVKP	hz1H5v3
109	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGRSFGDYTVGWFRQAP GKERDFVAGLSWLGGTIYYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MSSLRAEDTAVYYCAASRSAISRKATDFGSWGQGTQVTVKP	hz1H5v4

#	序列	註釋
110	QVQLVQSGGGLVQDGDSLRLSCKASGGTFSSYAMGWFRQAPGQEREFVAAISSEGGSTYYADNMEGRFTTSRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAVKGVGWPQEQASYDYWGQGTQVTVKP	L57B06
111	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGGTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVAAISSEGGSTYYADNMEGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCAVKGVGWPQEQASYDYWGQGTLVTVKPG	h57B06v5
112	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGGTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVAAISSEGGSTYYAESMEGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCAVKGVGWPQEQASYDYWGQGTLVTVKPG	h57B06v6
113	QVQLVQDGDSLRLSCAASGGTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVAAISSEGGSTYYADNMEGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCAVKGVGWPQEQASYDYWGQGTLVTVKPG	h57B06v7
114	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGGTFSSYAMGWFRQAPGQEREFVAAISSEGGSTYYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCAVKGVGWPQEQASYDYWGQGTLVTVKPG	h57B06v8
115	GFSFGSNVMM	CDR-H1 (L1A5、hz1A5v1、2、3、7、8、9、12、17、24、25、28、29、30、31、32、33、34、38、41、42、43、44)
116	GFSFGSYVMM	CDR-H1 (hz1A5v35、45、48)
117	GFSFGSFVMM	CDR-H1 (hz1A5v36)
118	GFTFGSNVMM	CDR-H1 (hz1A5v37、46)
119	GFSFSSNVMM	CDR-H1 (hz1A5v39、47)
120	GFSFTSNVMM	CDR-H1 (hz1A5v40)
121	GFTFSSNVMM	CDR-H1 (hz1A5v49)
122	GFTFSSYVMM	CDR-H1 (hz1A5v50)
123	ERTFSTYTMG	CDR-H1 (L57B04、hz57B04v3、4、

#	序列	註釋
		8、9、15、20、23、24)
124	GSTFSMYHMS	CDR-H1 (L58E05、hz58E05v1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、13、19、25、26、28、29、30、31、36、37、38、39、40、41、42、43)
125	GSTFSLYHMS	CDR-H1 (hz58E05v16)
126	GSTFSSYHMS	CDR-H1 (hz58E05v18、27、32、44、45、46、49、50、51、52、53、54)
127	GSTFSTYHMS	CDR-H1 (hz58E05v20)
128	GSTFSKYHMS	CDR-H1 (hz58E05v21)
129	GSTFSFYHMS	CDR-H1 (hz58E05v22)
130	GSTFSDYHMS	CDR-H1 (hz58E05v23)
131	GSTFSRYHMS	CDR-H1 (hz58E05v24)
132	GSTFSIYHMS	CDR-H1 (hz58E05v47)
133	GFTFSSYHMS	CDR-H1 (hz58E05v48)
134	GLTFDEHHMG	CDR-H1 (cx3969 pPl2-B7H3-1359-1A10 xELL)
135	GSSFGSNVMM	CDR-H1 (cx3982 pPl2-B7H3-1675-1E4 xELL)
136	GFTFASTGMS	CDR-H1 (cx3218 pPl2-B7H3 avi-D9-xELL)
137	GFTFASYGMS	CDR-H1 (cx3219

#	序列	註釋
		pPl2-B7H3 avi-A3-xELL)
138	GRTFSSYAMS	CDR-H1 (合成E9、合成B4)
139	GGTFSSYAMG	CDR-H1 (pPL2-B7H3 VHH-9 (57B06) IgG1、pPL2-B7H3 VHH-7 (57A12) IgG1、L57B06、h57B06v5、6、7、8)
140	GSIPSIDHMG	CDR-H1 (pPL2-B7H3 VHH-12 (57B10) IgG1)
141	GRSFSTYAMG	CDR-H1 (pPL2-B7H3 VHH-54 (58B06) IgG1)
142	GLTFSSYAMG	CDR-H1 (pPL2-B7H3 VHH-10 (57B08) IgG1)
143	GRTFSSLAVG	CDR-H1 (pPL2-B7H3 VHH-53 (58A08) IgG1)
144	GHTFSTYAMG	CDR-H1 (pPl2-B7H3 VHH 57D1c-IgG1)
145	GRSFGDYTVG	CDR-H1 (1H5、hz1H5v1、2、3、4)
146	TIYSSGTGTF	CDR-H2 (hz1A5v1、2、3、7、8、12、24、25、28、29、34、35、36、37、38、39、40)
147	TIYSRGTGTF	CDR-H2 (hz1A5v9、17、33、41、42、43、45、46、47、49)
148	TIYSRGGSTF	CDR-H2 (hz1A5v30)

#	序列	註釋
149	TIYSSGTGTY	CDR-H2 (hz1A5v31)
150	TIYSRGGSTY	CDR-H2 (hz1A5v32)
151	TIYSRGTGTY	CDR-H2 (hz1A5v44、48、50)
152	VVNWSGGSKY	CDR-H2 (L57B04、hz57B04v3、4、8、9、23)
153	VVNWGGGSKY	CDR-H2 (hz57B04v15、20、24)
154	TSHHGGTTN	CDR-H2 (L58E05、hz58E05v1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、13、16、18、19、20、21、22、23、2、2、26、27、28、29、30、31、32、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54)
155	AITWHTGTTW	CDR-H2 (cx3969 pPl2-B7H3-1359-1A10 xELL)
156	TINSSGTGTF	CDR-H2 (cx3982 pPl2-B7H3-1675-1E4 xELL)
157	SINSGSDSTM	CDR-H2 (cx3218 pPl2-B7H3 avi-D9-xELL)
158	SINSGSDTSM	CDR-H2 (GFTFASYGMS)
159	TITSSGSTTY	CDR-H2 (合成 E9)

#	序列	註釋
160	TITTGGGTTY	CDR-H2 (合成 B4)
161	AISSEGGSTY	CDR-H2 (pPL2-B7H3 VHH-9 (57B06) IgG1、pPL2-B7H3 VHH-7 (57A12) IgG1、L57B06、h57B06v5、6、7、8)
162	SIDLNGRTN	CDR-H2 (pPL2-B7H3 VHH-12 (57B10) IgG1)
163	AVGWRGTNTY	CDR-H2 (pPL2-B7H3 VHH-54 (58B06) IgG1)
164	AISWSGGNTL	CDR-H2 (pPL2-B7H3 VHH-10 (57B08) IgG1)
165	AISWSGGNTY	CDR-H2 (pPL2-B7H3 VHH-53 (58A08) IgG1)
166	GITRSGDSTH	CDR-H2 (pPl2-B7H3 VHH 57D1c-IgG1)
167	GLSWLGGTIY	CDR-H2 (1H5、hz1H5v1、2、3、4)
168	SGPVRGWGP	CDR-H3 (L1A5、hz1A5v1、2、3、7、8、9、12、17、24、25、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、cx3982 pPl2-B7H3-1675-1E4 xELL)
169	SGPVRGWGY	CDR-H3 (hz1A5v38)
170	GGAYSGPYYDTRQYTY	CDR-H3

#	序列	註釋
		(L57B04、hz57B04v3、4、8、9、15、23、24)
171	GGAYSTPYYDTRQYTY	CDR-H3 (hz57B04v20)
172	DHGYNGRGY	CDR-H3 (L58E05、hz58E05v1、2、3、4、8、28、29、30)
173	DHGYQGRGY	CDR-H3 (hz58E05v5、9、13、16、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、31、32、48、49、50、51、52、53、54)
174	DHGYNARGY	CDR-H3 (hz58E05v6)
175	DHGYNTRGY	CDR-H3 (hz58E05v7、11)
176	DHGYGGRGY	CDR-H3 (hz58E05v36、44、47)
177	DHGYSGRGY	CDR-H3 (hz58E05v37)
178	DHGYVGRGY	CDR-H3 (hz58E05v38)
179	DHGYEGRGY	CDR-H3 (hz58E05v39、45)
180	DHGYNPRGY	CDR-H3 (hz58E05v40)
181	DHGYGNRGY	CDR-H3 (hz58E05v41)
182	DHGNYGRGY	CDR-H3 (hz58E05v42、46)
183	DHGYNRGGY	CDR-H3 (hz58E05v43)
184	GRRPFFIREVGVEPDY	CDR-H3 (cx3969

#	序列	註釋
		pPl2-B7H3-1359-1A10 xELL)
185	WALSCSGYGCDDLPQD	CDR-H3 (cx3218 pPl2-B7H3 avi-D9-xELL)
186	WALSCSQYGCDDLPRP	CDR-H3 (cx3219 pPl2-B7H3 avi-A3-xELL)
187	YTSRTVRDY	CDR-H3 (合成 E9)
188	YTSRFPRDY	CDR-H3 (合成 B4)
189	KGVGWPQEQASYDY	CDR-H3 (pPL2-B7H3 VHH-7 (57A12) IgG1)
190	MLRRRGSPGMGVHVGAALGALWFCLTGALEVQVPEDPVVAL VGTDATLCCSFSPEPGFSLAQLNLIWQLTDTKQLVHSFAEGQD QGSAYANRTALFPDLLAQGNASLRLQRVRVADEGSFTCFVSIR DFGSAAVSLQVAAPYSKPSMTLEPNKDLRPGDTVTITCSSYQ GYPEAEVFWQDGQGVPLTGNVTTSQMANEQGLFDVHSILRV VLGANGTYSCLVRNPVLQQDAHSSVTITPQRSPTGAVEVQVP EDPVVALVGTDATLRCSFSPEPGFSLAQLNLIWQLTDTKQLVH SFTEGRDQGSAYANRTALFPDLLAQGNASLRLQRVRVADEGS FTCFVSIRDFGSAAVSLQVAAPYSKPSMTLEPNKDLRPGDTVT ITCSSYRGYPEAEVFWQDGQGVPLTGNVTTSQMANEQGLFD VHSVLRVVLGANGTYSCLVRNPVLQQDAHGSVTITGQPMTFP PEALWVTVGLSVCLIALLVALAFVCWRKIKQSCEEENAGAED QDGEGEGSKTALQPLKHSDSKEDDGQEIA	B7H3
191	GGSGGS	(GGS)2連接子
192	GGSGGSGGS	(GGS)3 連接子
193	GGSGGSGGSGGS	(GGS)4連接子
194	GGSGGSGGSGGSGGS	(GGS)5連接子
195	GGGG	甘胺酸連接子
196	GGGGG	甘胺酸連接子
197	GGGGGG	甘胺酸連接子
198	PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK	人類IgG1 Fc
199	PAPGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE	Fc xELL

#	序列	註釋
	SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK	
200	PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDISVE WESNGQPENN YKTTPPMLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK	人類IgG2 Fc
201	PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVQFKWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST FRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKT KGQPREPQVY TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESSGQPEN NYNTTPPMLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNIFSCSVMH EALHNRFTQK SLSLSPGK	人類IgG3 Fc
202	PAPEFLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK	人類IgG4 Fc
203	PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK	人類IgG4 Fc
204	EPKSSDKTHTCPPC	經修飾之IgG1鉸鏈
205	DKTHTCPPC	截短之IgG1鉸鏈
206	ESKYGPPCPPC	經修飾之IgG4鉸鏈
207	GQGTLVTVKPGG	羧基端序列
208	GQGTLVTVEPGG	羧基端序列
209	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWVRQAP GKGLEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNSKNTAFLQM DSLRPEDTGVYFCARYYDDHYCLDYWGQGTPVTVSS	OKT3 VH
210	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTPGKA PKRWIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYY CQQWSSNPFTFGQGTKLQIT	OKT3 VL
211	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWVRQAP GKGLEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNSKNTAFLQM DSLRPEDTGVYFCARYYDDHYSLDYWGQGTPVTVSS	OKT3人類化VH
212	DVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYTMHWVRQA PGQGLEWIGYINPSRGYTNYADSVKGRFTITTDKSTSTAYMEL SSLRSEDTATYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTVTVSS	OKT3人類化VH

#	序列	註釋
213	QVQLVQSGAELKKPGASVKVSCKASGYTFTRYTMHWVRQA PGQCLEWMGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTADKSTSTAYM ELRSLRSDDTAVYYCARYYDDHYSLDYWG QGTLVTVSS	OKT3人類化VH
214	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTS PKRWIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATY YCQQWSSNPFTFGSGTKLEIN	OKT3人類化VL
215	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSYMNWYQQKPGK APKRWIYDTSKVASGVPARFSGSGSGTDYSLTINSLEAEDAAT YYCQQWSSNPLTFGGGTKVEIK	OKT3人類化VL
216	DIQLTQSPSILSASVGDRVTITCRASSSVSYMNWYQQKPGKAP KRWIYDT SKVASGVPYRFSGSGSGTEYTLTISSMQPEDFATYYCQQWSSN PLTFGCGTKVEIKRT	OKT3人類化VL
217	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQ MNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVS A	抗CD3 Hv
218	QAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKP DHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDE AIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	抗CD3 Lv
219	TYAMN	抗CD3 VH CDR1
220	RIRSKYNNYATYYADSVKD	抗CD3 VH CDR2
221	HGNFGNSYVSWFAY	抗CD3 VH CDR3
222	RSSTGAVTTSNYAN	抗CD3 VL CDR1
223	GTNKRAP	抗CD3 VL CDR2
224	ALWYSNLWV	抗CD3 VL CDR3
225	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAP GKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNSLYL QMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTV SS	抗CD3 VH1
226	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYL QMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVT VSS	抗CD3 VH2
227	EVKLVESGGGLVKPGRSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSILYLQ MNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVS S	抗CD3 VH3
228	EVKLVESGGGLVKPGRSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSILYLQ MNSLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVS S	抗CD3 VH4
229	EVKLVESGGGLVKPGRSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSILYLQ MNSLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVS	抗CD3 VH5

#	序列	註釋
	S	
230	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAP GKGLEWVSRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTV SS	抗CD3 VH6
231	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPG KGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVS S	抗CD3 VH7
232	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTV S	抗CD3 VH8
233	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTTVTV SS	抗CD3 VH9
234	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSYFAYWGQGTTVTV SS	抗CD3 VH10
235	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQ MNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVS S	抗CD3 VH11
236	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDAKNTLYL QMSSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTV KP	抗CD3 VH12
237	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAP GKCLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDAKNTLYL QMSSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTV KP	抗CD3 VH13
238	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDAKNTLYL QMSSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGCGTLVTV KP	抗CD3 VH14
239	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDAKNTLYL QMSSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTV SS	抗CD3 VH15
240	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAP GKGLEWVSRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDAKNTLYL QMSSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTV SS	抗CD3 VH16
241	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAP GKGLEWVSRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDAKNTLYL	抗CD3 VH17

#	序列	註釋
	QMSSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTV SS	
242	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAP GKCLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDAKNTLYL QMSSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTV SS	抗CD3 VH18
243	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAP GKCLEWVSRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDAKNTLYL QMSSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTV SS	抗CD3 VH19
244	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAP GKCLEWVSRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDAKNTLYL QMSSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTV SS	抗CD3 VH20
245	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAP GKCLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNSLYL QMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTV SS	抗CD3 VH21
246	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAP GKCLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYL QMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVT VSS	抗CD3 VH22
247	EVKLVESGGGLVKPGRSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAP GKCLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSILYLQ MNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVS S	抗CD3 VH23
248	EVKLVESGGGLVKPGRSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAP GKCLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSILYLQ MNSLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVS S	抗CD3 VH24
249	EVKLVESGGGLVKPGRSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAP GKCLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSILYLQ MNSLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVS S	抗CD3 VH25
250	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAP GKCLEWVSRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTV SS	抗CD3 VH26
251	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPG KCLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVS S	抗CD3 VH27
252	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAP GKCLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTV S	抗CD3 VH28
253	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAP	抗CD3 VH29

#	序列	註釋
	GKCLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTTVTV SS	
254	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAP GKCLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSYFAYWGQGTTVTV SS	抗CD3 VH30
255	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAP GKCLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQ MNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVS S	抗CD3 VH31
256	QAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKP DHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDE AIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	抗CD3 VL1
257	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKP GKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE ADYYCALWYSNHWVFGCGTKLEIK	抗CD3 VL2
258	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKP GQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALTITGAQAED EADYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	抗CD3 VL3
259	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQTP GQAFRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADD ESIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	抗CD3 VL4
260	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQTP GQAFRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSILGNKAALTITGAQADD ESIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	抗CD3 VL5
261	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQTP GQAFRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSILGNKAALTITGAQADD ESDYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	抗CD3 VL6
262	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQEKP GQAFRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPED EAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	抗CD3 VL7
263	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE AEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL	抗CD3 VL8
264	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKP GQAFRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLEIK	抗CD3 VL9
265	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKP GQAFRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE ADYYCALWYSNHWVFGCGTKLEIK	抗CD3 VL10
266	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKP GQCFRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE ADYYCALWYSNHWVFGEGTKLEIK	抗CD3 VL11
267	QAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKP DHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDE	抗CD3 VL12

#	序列	註釋
	AIYFCALWYSNLWVFGCGTKLTVL	
268	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKP GKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLEIK	抗CD3 VL13
269	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKP GQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALTITGAQAED EADYYCALWYSNLWVFGCGTKLTVL	抗CD3 VL14
270	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQTP GQAFRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADD ESIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	抗CD3 VL15
271	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQTP GQAFRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSILGNKAALTITGAQADD ESIYFCALWYSNLWVFGCGTKLTVL	抗CD3 VL16
272	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQTP GQAFRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSILGNKAALTITGAQADD ESDYYCALWYSNLWVFGCGTKLTVL	抗CD3 VL17
273	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQEKP GQAFRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPED EAEYYCALWYSNLWVFGCGTKLTVL	抗CD3 VL18
274	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE AEYYCVLWYSNRWVFGCGTKLTVL	抗CD3 VL19
275	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSNYHMGWFRQAP GKERELVAAISGSGGSTYYTDSVKGRFTISRNNAKNTMSLQM SNLKPEDTGVYYCTTPTEKGSSIDYWGQGTQVTVSSGRYPYD VPDY	抗CD3 VHH
276	MPEEGSGCSVRRRPYGCVLRAALVPLVAGLVICLVVCIQRFAQ AQQQLPLESLGWDVAELQLNHTGPQQDPRLYWQGGPALGRS FLHGPELDKGQLRIHRDGIYMVHIQVTLAICSSTTASRHHPTT LAVGICSPASRSISLLRLSFHQGCTIASQRLTPLARGDTLCTNLT GTLLPSRNTDETFFGVQWVRP	UniProt No. P32970，CD70-ECD殘基39-193
277	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYDMHWVRQAP GKGLEWVAVIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGSGNWGFFDYWGQGTLVTVSS	CD70 VH
278	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISRWLAWYQQKPEK APKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQYNTYPRTFGQGTKVEIK	CD70 VL
279	QVQLQQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINGMGWYRQAPG KERELVAGLTSGGSVTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMN SLKPEDTAVYYCRAEIFTRTGENYYGMDYWGKGTQVTVKP	ICOS sdAb
280	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGRMFSNYAMGWFRQAP GKEREFVAAINYRRDAADYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLRAEDTAVYYCGFTYAGWASSRRDDYNYWGQGTLVTV KP	CD28 sdAb
281	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGR DPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR	CD3ζ信號傳導域

#	序列	註釋
	GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	
282	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL	4-1BB來源之共刺激域
283	SKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS	CD28來源之共刺激域
284	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS	CD28來源之共刺激域2
285	FWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS	CD28來源之共刺激域3
286	KPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEASRPAAGGAVHTRGLDFASDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC	CD8來源之鉸鏈及跨膜域
287	AKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVIT	CD8來源之鉸鏈及跨膜域
288	KPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVIT	CD8鉸鏈及跨膜域
289	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSGGYFWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGTTYYNPSLKSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDLFYYDTSGPRGFDPWGQGTLVTVSS	GITR VH
290	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGSSTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDSSPWTFGQGTKVEIK	GITR VL
291	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYPGSNKYYAESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGELGRYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	GITR VH
292	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTVTCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNNYPWTFGQGTKVDIK	GITR VL
293	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPT	杵Fc
294	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMRSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPT	臼Fc
295	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL	杵Fc

#	序列	註釋
	HNHYTQKSLSLSPT	
296	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMRSRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVC TLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPT	臼Fc
297	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPG	杵Fc
298	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMRSRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPG	臼Fc
299	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPG	杵Fc
300	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMRSRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVC TLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPG	臼Fc
301	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNRYTQKSLSLSPT	臼Fc
302	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVC TLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NRYTQKSLSLSPT	臼Fc
303	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH	臼Fc

#	序列	註釋
	EALHNRYTQKSLSLSPG	
304	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVC TLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NRYTQKSLSLSPG	臼Fc
305	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHE ALHNHYTQKSLSLSPT	杵Fc
306	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEALHN HYTQKSLSLSPT	杵Fc
307	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHE ALHNHYTQKSLSLSPG	杵Fc
308	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEALHN HYTQKSLSLSPG	杵Fc
309	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEA LHNRYTQKSLSLSPT	臼Fc
310	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCT LPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEALHN RYTQKSLSLSPT	臼Fc
311	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEA	臼Fc

#	序列	註釋
	LHNRYTQKSLSLSPG	
312	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCT LPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEALHN RYTQKSLSLSPG	臼Fc
313	(GGGGS)n，其中n為1至5	連接子
314	(GGGGGS)n，其中n為1至4	連接子
315	GGGGS	連接子
316	GGGGGS	連接子
317	GGGGGSGGGGGSGGGGGS	連接子
318	GGGGSGGGGSGGGGS	連接子
319	GGSGGGGSGGGGSGGGGS	連接子
320	GlyxXaa-Glyy-Xaa-Glyz Xaa獨立地選自A、V、L、I、M、F、W、P、G、S、T、C、Y、N、Q、K、R、H、D或E x、y及z各為在1-5範圍內之整數	連接子
321	Gly-Gly-Gly-Xaa-Gly-Gly-Gly-Xaa-Gly-Gly-Gly Xaa獨立地選自A、V、L、I、M、F、W、P、G、S、T、C、Y、N、Q、K、R、H、D或E	連接子
322	(SSSSG)n n=1-9	連接子
323	GGGGG-C-GGGGG	連接子
324	(EAAAK)n n=2-20	連接子
325	AS-(AP)n-GT n=2-20	連接子
326	AS-(EAAAK)n-GT n=2-20	連接子
327	(GGGGA)n n=2-20	連接子
328	(PGGGS)n n=2-20	連接子
329	(AGGGS)n n=2-20	連接子
330	GGS-(EGKSSGSGSESKST)n-GGS n=2-20	連接子
331	SSSASASSA	連接子
332	GSPGSPG	連接子
333	ATTTGSSPGPT	連接子

#	序列	註釋
334	X1 X2 X3 X4 X5 (P4 P3 P2 P1 ↓ P1') X1= I、L、Y、M、F、V或A；(P4 = I、L、Y、M、F、V或A) X2 = A、G、S、V、E、D、Q、N或Y；(P3 = A、G、S、V、E、D、Q、N或Y) X3 = H、P、A、V、G、S或T；(P2 = H、P、A、V、G、S或T) X4 = D或E；(P1 = D或E) X5 = I、L、Y、M、F、V、T、S、G或A (P1' = I、L、Y、M、F、V、T、S、G或A)	連接子共同
335	X1 E X3 D X5 (P4 P3 P2 P1 ↓ P1') X1 = I或L；(P4 = I或L) (P3 = E) X3 = P或A；(P2 = P或A) X5 = I、V、T、S或G (P1' = I、V、T、S或G)	連接子共同
336	LEAD	顆粒酶B受質
337	LEPD	連接子
338	LEAE	連接子
339	IEPDI	連接子
340	LEPDG	連接子
341	LEADT	連接子
342	IEPDG	連接子
343	IEPDV	連接子
344	IEPDS	連接子
345	IEPDT	連接子
346	X1QARX5 (P1QAR↓(A/V)) X1 = 任何胺基酸；(P1為任何胺基酸) X5 = A或V	連接子共同
347	RQARX5 (RQAR(A/V)) X5 = A或V	連接子
348	RQAR	間質蛋白酶受質
349	RQARV	連接子
350	X1X2 X3 X4 (P3 P2 P1 ↓ P1') X1 = P、V或A；(P3 = P、V或A) X2 = Q或D；(P2 = Q或D) X3 = A或N；(P1 = A或N) X4 = L、I或M (P1' = L、I或M)	連接子共同
351	PX2X3X4 (P3 P2 P1 ↓ P1') (P3 = P) X2 = Q或D；(P2 = Q或D)	連接子共同

#	序列	註釋
	X3 = A或N；(P1為A或N) X4 = L或I (P1'為L或I)	
352	PAGL	MMP受質
353	TGLEADGSPAGLGRQARVG	連接子
354	TGLEADGSRQARVGPAGLG	連接子
355	TGSPAGLEADGSRQARVGS	連接子
356	TGPAGLGLEADGSRQARVG	連接子
357	TGRQARVGLEADGSPAGLG	連接子
358	TGSRQARVGPAGLEADGS	連接子
359	TGPAGLGSRQARVGLEADGS	連接子
360	GPAGLGLEPDGSRQARVG	連接子
361	GGSGGGGIEPDIGGSGGS	連接子
362	GGSGGGGLEADTGGSGGS	連接子
363	GSIEPDIGS	連接子
364	GSLEADTGS	連接子
365	GGSGGGGIEPDGGGSGGS	連接子
366	GGSGGGGIEPDVGGSGGS	連接子
367	GGSGGGGIEPDSGGSGGS	連接子
368	GGSGGGGIEPDTGGSGGS	連接子
369	GGGSLEPDGSGS	連接子
370	GPAGLGLEADGSRQARVG	連接子
371	GGEGGGGSGGSGGGS	連接子
372	GSSAGSEAGGSGQAGVGS	連接子
373	GGSGGGGLEAEGSGGGGS	連接子
374	GGSGGGGIEPDPGGSGGS	連接子
375	TGGSGGGGIEPDIGGSGGS	連接子
376	ACPWAVSGARASPGSAASPRLREGPELSPDDPAGLLDLRQGM FAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGGLSYKEDTKEL VVAKAGVYYVFFQLELRRVVAGEGSGSVSLALHLQPLRSAA GAAALALTVDLPPASSEANSAFGFQGRLLHLSAGQRLGVHLH TEARARHAWQLTQGATVLGLFRVTPEIPAGLPSPRSE	41BBL
377	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTYWISWVRQMPG KGLEWMGKIYPGDSYTNYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWS SLKASDTAMYYCARGYGIFDYWGQGTLVTVSS	41BB VH
378	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDNIGDQYAHWYQQKPGQSP VLVIYQDKNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYY CATYTGFGSLAVFGGGTKLTVL	41BB VL
379	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQSP EKGLEWIGEINHGGYVTYNPSLESRVTISVDTSKNQFSLKLSS	41BB VH

#	序列	註釋
	VTAADTAVYYCARDYGPGNYDWYFDLWGRGTLVTVSS	
380	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC QQRSNWPPALTFGGGTKVEIK	41BB VL
381	QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFSGYYMHWVRQA PGQGLEWMGWVNPMSGGTNYAQKFQGRVTITRDTSASTAY MELSSLRSEDTAVYYCAREGMAMRLELDKWGQGTLVTVSS	41BB VH
382	SYELTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQA PVLVIYYDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYY CQVWDSSSVVFGGGTQLTVL	41BB VL
383	QDSTSDLIPAPPLSKVPLQQNFQDNQFHGKWYVVGQAGNIKL REDKDPNKMMATIYELKEDKSYNVTGVTFDDKKCTYAISTFV PGSQPGEFTLGKIKSFPGHTSSLVRVVSTNYNQHAMVFFKFVF QNREEFYITLYGRTKELTSELKENFIRFSKSLGLPENHIVFPVPI DQCIDG	41BB抗運載蛋白
384	QDSTSDLIPAPPLSKVPLQQNFQDNQFHGKWYVVGQAGNIRL REDKDPIKMMATIYELKEDKSYDVTMVKFDDKKCMYDIWTF VPGSQPGEFTLGKIKSFPGHTSSLVRVVSTNYNQHAMVFFKF VFQNREEFYITLYGRTKELTSELKENFIRFSKSLGLPENHIVFPV PIDQCIDG	41BB抗運載蛋白
385	QDSTSDLIPAPPLSKVPLQQNFQDNQFHGKWYVVGQAGNIRL REDKDPNKMMATIYELKEDKSYDVTAVAFDDKKCTYDIWTF VPGSQPGEFTLGKIKSFPGHTSSLVRVVSTNYNQHAMVFFKF VFQNREEFYITLYGRTKELTSELKENFIRFSKSLGLPENHIVFPV PIDQCIDG	41BB抗運載蛋白
386	QDSTSDLIPAPPLSKVPLQQNFQDNQFHGKWYVVGQAGNIKL REDKDPNKMMATIYELKEDKSYDVTAVAFDDKKCTYDIWTF VPGSQPGEFTLGKIKSFPGHTSSLVRVVSTNYNQHAMVFFKF VFQNREEFYITLYGRTKELTSELKENFIRFSKSLGLPENHIVFPV PIDQCIDG	41BB抗運載蛋白
387	QDSTSDLIPA PPLSKVPLQQ NFQDNQFHGK WYVVGQAGNI KLREDSKMMA TIYELKEDKS YDVTGVSFDD KKCTYAIMTF VPGSQPGEFT LGKIKSFPGH TSSLVRVVST NYNQHAMVFF KFVFQNREEF YITLYGRTKE LTSELKENFI RFSKSLGLPE NHIVFPVPID QCIDG	41BB抗運載蛋白
388	QDSTSDLIPA PPLSKVPLQQ NFQDNQFHGK WYVVGQAGNI KLREDKDPVK MMATIYELKE DKSYDVTGVT FDDKKCRYDI STFVPGSQPG EFTFGKIKSF PGHTSSLVRV VSTNYNQHAM VFFKFVFQNR EEFYITLYGR TKELTSELKE NFIRFSKSLG LPENHIVFPV PIDQCIDG	41BB抗運載蛋白
389	QDSTSDLIPAPPLSKVPLQQNFQDNQFHGKWYVVGQAGNIRL REDKDPHKMMATIYELKEDKSYDVTGVTFDDKKCTYAISTFV PGSQPGEFTLGKIKSFPGHTSSLVRVVSTNYNQHAMVFFKFVF QNREEFYITLYGRTKELTSELKENFIRFSKSLGLPENHIVFPVPI DQCIDG	41BB抗運載蛋白
390	QDSTSDLIPAPPLSKVPLQQNFQDNQFHGKWYVVGQAGNIKL REDKDPNKMMATIYELKEDKSYDVTGVTFDDKKCTYAISTLV	41BB抗運載蛋白

#	序列	註釋
	PGSQPGEFTFGKIKSFPGHTSSLVRVVSTNYNQHAMVFFKFVF QNREEFYITLYGRTKELTSELKENFIRFSKSLGLPENHIVFPVPI DQCIDG	
391	QDSTSDLIPAPPLSKVPLQQNFQDNQFHGKWYVVGQAGNIRL REDKDPSKMMATIYELKEDKSYDVTAVTFDDKKCNYAISTFV PGSQPGEFTLGKIKSFPGHTSSLVRVVSTNYNQHAMVFFKFVF QNREEFYITLYGRTKELTSELKENFIRFSKSLGLPENHIVFPVPI DQCIDG	41BB抗運載蛋白
392	REGPELSPDDPAGLLDLRQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSD PGLAGVSLTGGLSYKEDTKELVVAKAGVYYYVFFQLELRRVVA GEGSGSVSLALHLQPLRSAAGAAALALTVDLPPASSEARNSA FGFQGRLLHLSAGQRLGVHLHTEARARHAWQLTQGATVLGL FRVTPEIPAGLPSPRSE	人類41BBL之71-254
393	LDLRQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGGLSY KEDTKELVVAKAGVYYYVFFQLELRRVVAGEGSGSVSLALHLQ PLRSAAGAAALALTVDLPPASSEARNSAFGFQGRLLHLSAGQ RLGVHLHTEARARHAWQLTQGATVLGLFRVTPEIPAGLPSPRS E	人類41BBL之85-254
394	DPAGLLDLRQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLT GGLSYKEDTKELVVAKAGVYYYVFFQLELRRVVAGEGSGSVSL ALHLQPLRSAAGAAALALTVDLPPASSEARNSAFGFQGRLLH LSAGQRLGVHLHTEARARHAWQLTQGATVLGLFRVTPEIPAG LPSPRSE	人類41BBL之80-254
395	PWAVSGARASPGSAASPRLREGPELSPDDPAGLLDLRQGMFA QLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGGLSYKEDTKELVV AKAGVYYYVFFQLELRRVVAGEGSGSVSLALHLQPLRSAAGA AALALTVDLPPASSEARNSAFGFQGRLLHLSAGQRLGVHLHT EARARHAWQLTQGATVLGLFRVTPEIPAGLPSPRSE	人類4-1BBL之52-254
396	REGPELSPDDPAGLLDLRQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSD PGLAGVSLTGGLSYKEDTKELVVAKAGVYYYVFFQLELRRVVA GEGSGSVSLALHLQPLRSAAGAAALALTVDLPPASSEARNSA FGFQGRLLHLSAGQRLGVHLHTEARARHAWQLTQGATVLGL FRVTPEIPAGL	人類41BBL之71-248
397	LDLRQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGGLSY KEDTKELVVAKAGVYYYVFFQLELRRVVAGEGSGSVSLALHLQ PLRSAAGAAALALTVDLPPASSEARNSAFGFQGRLLHLSAGQ RLGVHLHTEARARHAWQLTQGATVLGLFRVTPEIPAGL	人類41BBL之85-248
398	DPAGLLDLRQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLT GGLSYKEDTKELVVAKAGVYYYVFFQLELRRVVAGEGSGSVSL ALHLQPLRSAAGAAALALTVDLPPASSEARNSAFGFQGRLLH LSAGQRLGVHLHTEARARHAWQLTQGATVLGLFRVTPEIPAG L	人類41BBL之80-248
399	PWAVSGARASPGSAASPRLREGPELSPDDPAGLLDLRQGMFA QLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGGLSYKEDTKELVV AKAGVYYYVFFQLELRRVVAGEGSGSVSLALHLQPLRSAAGA AALALTVDLPPASSEARNSAFGFQGRLLHLSAGQRLGVHLHT EARARHAWQLTQGATVLGLFRVTPEIPAGL	人類41BBL之52-248

#	序列	註釋
400	EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFSINAMGWYRQAPG KRREFVAAIESGRNTVYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMSS LRAEDTAVYYCGLLKGNRVVSPSVAYWGQGTLVTVKP	41BB sdAb
401	QVSHRYPRIQSIKVQFTEYKKEKGFILTSQKEDEIMKVQNNSV IINCDGFYLISLKGYFSQEVNISLHYQKDEEPLFQLKKVRSVNS LMVASLTYKDKVYLNVTTDNTSLDDFHVNGGELILIHQNPGE FCVL	OX40配位體
402	QVSHRYPRFQ SIKVQFTEYK KEKGFILTSQ KEDEIMKVQN NSVIINCDGF YLISLKGYFS QEVNISLHYQ KDEEPLFQLK KVRSVNSLMV ASLTYKDKVY LNVTTDNTSL DDFHVNGGEL ILIHQNPGEFCVL	OX40配位體
403	QVSHRYPRIQSIKVQFTEYKKEKGFILTSQKEDEIMKVQNNSV IINCDGFYLISLKGYFSQEVNISLHYQKDEEPLFQLKKVRSVNS LMVASLTYKDKVYLNVTTDNTSLDDFHVNGGELILIHQNPGE FCVL	OX40配位體
404	QVSHRYPRIQ SIKVQFTEYK KEKGFILTSQ KEDEIMKVQN NSVIINCDGF YLISLKGYFS QEVNISLHYQ KDEEPLFQLK KVRSVNSLMV ASLTYKDKVY LNVTTDNTSL DDFHVNGGEL ILIHQNPGEF CVL	OX40配位體
405	VSHRYPRIQSIKVQFTEYKKEKGFILTSQKEDEIMKVQNNSVII NCDGFYLISLKGYFSQEVNISLHYQKDEEPLFQLKKVRSVNSL MVASLTYKDKVYLNVTTDNTSLDDFHVNGGELILIHQNPGEF CVL	OX40配位體
406	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLEL SSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLVTVSS	OX40 VH
407	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGK APKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQGHTLPPTFGQGTKVEIKRT	OX40 VL
408	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSGSAMHWVRQAS GKGLEWVGRIRSKANSYATAYAASVKGRFTISRDDSKNTAYL QMNSLKTEDTAVYYCTSGIYDSSGYDYWGQGTLVTVSS	OX40 VH
409	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVYYCMQALQTPLTFGGGTKVEIK	OX40 VL
410	EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAFMYWVRQAP GKGLEWVSSISNRGLKTAYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQM SSLRAEDTAVYYCSRDVDGDFRGQGTLVTVKP	OX40 sdAb
411	QLETAKEPCMAKFGPLPSKWQMASSEPPCVNKVSDWKLEIL QNGLYLIYGQVAPNANYNDVAPFEVRLYKNKDMIQTLTNKSK IQNVGGTYELHVGDTIDLIFNSEHQVLKNNTYWGIILLANPQF IS	GITR配位體
412	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVASISSGGTTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARVGGYYDSMDYWGQGTLVTVSS	GITR VH
413	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASESVDNYGVSFMNWYQQ	GITR VL

#	序列	註釋
	KPGQAPRLLIYAASNQGSGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQTKEVTWTFGQGTKVEIK	
414	QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVGWIRQPP GKALEWLAHIWWDDDKYYQPSLKSRLTISKDTSKNQVVLTM TNMDPVDTATYYCARTRRYFPFAYWGQGTLVTVSS	GITR VH
415	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQNVGTNVAWYQQKPGQ APRLLIYSASYRYSGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYY CQQYNTDPLTFGGGTKVEIK	GITR VL
416	EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSVFSIDAMGWYRQAP GKQRELVAVLSGISSAKYAASAPGRFTISRDNAKNTVYLQMSS LRAEDTAVYYCYADVSTGWGRDAHGYWGQGTLVTV	GITR sdAb
417	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKP GQAFRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE ADYYCALWYSNHWVFGCGTKLTVL	抗CD3 VL (CON)
418	DIQLTQSPSF LSASVGDRVT ITCKASQNVD TNVAWYQQKP GKAPKALIYSASYRYSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YNNYPFTFGQGTKLEIKGGG SGGGGEVQLV ESGGGLVQPG GSLRLSCAAS GFTFSTYAMNWVRQAPGKGL EWVGRIRSKY NNYATYYADS VKDRFTISRD DSKNSLYLQM NSLKTEDTAV YYCVRHGNFG NSYVSWFAYW GQGTLVTVSS GGCGGGEVAA LEKEVAALEK EVAALEKEVA ALEKGGGDKT HTCPPCPAPE AAGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQV SLWCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	B7-H3 x CD3雙特異性DART-A雙功能抗體之第一多肽鏈
419	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKP GQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALTITGAQAED EADYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGEVQLVE SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMHWVRQAPGKGLEW VAYISSDSSAIYYADTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDED TAVYYCGRGRENIYYGSRLDYWGQGTTVTVSSGGCGGGKVA ALKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE	B7-H3 x CD3雙特異性DART-A雙功能抗體之第二多肽鏈
420	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNRYTQKSLSLSPGK	B7-H3 x CD3雙特異性DART-A雙功能抗體之第三多肽鏈
421	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSMTGANTMGWYRQA PGKGRDLVSLIGNYVTHYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMS SLRAEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKPGG	hz18H10v1
422	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSMTGANTMGWYRQA PGKQRDLVSLIGNYVTHYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMS SLRAEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKPGG	hz18H10v2
423	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSMTGANTMGWYRQA	hz18H10v3

#	序列	註釋
	PGKQRDLVSLIGNYVTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMS SLRAEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKPGG	
424	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSMTGANTMGWYRQA PGKQRDLVALIGNYVTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMS SLRAEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKPGG	hz18H10v4
425	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSMTGANTMGWYRQA PGKQRDLVALIGNYVTHYAESVKGRFTISRENAKNTVYLQMS SLRAEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKPGG	hz18H10v5
426	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSVTGANTMGWYRQAP GKQRDLVALIGNYVTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMSS LRAEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKPGG	hz18H10v6
427	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSITGANTMGWYRQAP GKQRDLVALIGNYVTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMSS LRAEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKPGG	hz18H10v7
428	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSVTGANTMGWYRQAP GKQRDLVSLIGNYVTHYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSS LRAEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKPGG	hz18H10v8
429	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSVTGANTMGWYRQAP GKQRDLVSLIGNYVTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMSS LRAEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKPGG	hz18H10v9
430	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSMTGANTMGWYRQA PGKQRDLVSLIGNYVTHYAESVKGRFTISRENAKNTVYLQMS SLRAEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKPGG	hz18H10v10
431	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSVTGANTMGWYRQAP GKQRDLVSLIGNYVTHYAESVKGRFTISRENAKNTVYLQMSS LRAEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKPGG	hz18H10v11
432	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSVTGANTMGWYRQAP GKQRDLVALIGNYVTHYAESVKGRFTISRENAKNTVYLQMSS LRAEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKPGG	hz18H10v12
433	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSMTGANTMGWYRQA PGKQRELVALIGNYVTHYAESVKGRFTISRENAKNTVYLQMS SLRAEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKPGG	hz18H10v13
434	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSVTGANTMGWYRQAP GKQRDLVALIGNYVTHYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSS LRAEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKPGG	hz18H10v14
435	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSITGANTMGWYRQAP GKQRDLVALIGNYVTHYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSS LRAEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKPGG	hz18H10v15
436	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSITGANTMGWYRQAP GKQRDLVALIGNYVTHYAESVKGRFTISRENAKNTVYLQMSS LRAEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKPGG	hz18H10v16
437	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSITGANTMGWYRQAP GKQRDLVALIGNYVTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMN SLRAEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKPGG	hz18H10v17
438	GSMTGANTMG	CDRH1
439	GSVTGANTMG	CDRH1

#	序列	註釋
440	GSITGANTMG	CDRH1
441	LIGNYVTH	CDRH2
442	YTDNLGTS	CDRH3
443	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCVASGSMTGANTMGWYRQA PGKQRDLVALIGNYHYADSVKGRFTISRENAKNTVILQMNSL NPEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKPGG	18H10
444	PGGGG	連接子
445	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSP	杵Fc
446	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMRSRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSP	臼Fc
447	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSP	杵Fc
448	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMRSRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVC TLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSP	臼Fc
449	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNRYTQKSLSLSP	臼Fc
450	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVC TLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NRYTQKSLSLSP	臼Fc
451	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE	杵Fc

#	序列	註釋
	NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHE ALHNHYTQKSLSLSP	
452	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEALHN HYTQKSLSLSP	杵Fc
453	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEA LHNRYTQKSLSLSP	臼Fc
454	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCT LPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEALHN RYTQKSLSLSP	臼Fc
455	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMHWVRQAP GKGLEWVAYISSDSSAIYYADTVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRDEDTAVYYCGRGRENIYYGSRLDYWGQGTTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSC	B7H3-LC
456	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQKPGK APKALIYSASYRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQYNNYPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC	B7H3-Fd
457	DKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK	Fc-Het-1
458	DKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK	Fc-Het-2
459	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKP GKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE ADYYCALWYSNHWVFGCGTKLTVL	VL21
460	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAP	VH32

#	序列	註釋
	GKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTV SS	
461	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKP GKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDE ADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	VL20
462	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAP GKCLEWVARIRSKYNNYATYYADTVKGRFTISRDDAKNTLYL QMSSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTV	VH34
463	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSP	IgG1杵
464	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMRSRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSP	IgG1杵
465	GGGGSGGGGSGGGGS	連接子
466	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYHMSWFRQAPG KQRELVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMN TLRAEDTAVYYCKADHGYQGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v55
467	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFSSNVMMWVRQAP GKGLEWVSTIYSSGTGTFYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQM SSLRPEDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKP	hz1A5v51
468	GFSFSINAMG	41BB CDR1
469	AIESGRNTV	41BB CDR2
470	LKGNRVVSPSVAY	41BB CDR3
471	GFTFNTYAMN	抗CD3 VH CDR1
472	RIRSKYNNYATY	抗CD3 VH CDR2
473	HGNFGDSYVSWFAY	CD3-VH7、VH33 CDR3
474	ALWYSNHWV	CD3-VL2、VL21 CDR3
475	VLWYSNRWV	CD3-VL8 CDR3
476	GFTFSTYAMN	CD3 VH33 CDR1
477	RIRSKYNNYATY	CD3 VH33 CDR1
478	GSSTGAVTTSNYAN	CD3 VL21 CDR1
479	GTNKRAP	CD3 VL21 CDR2
480	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAP GKCLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYL	CD3-VH33

#	序列	註釋
	QMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTV SS	
481	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFSINAMGWYRQAPG KRREFVAAIESGRNTVYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMSS LRAEDTAVYYCGLLKGNRVVSPSVAYWGQGTLVTVKP	41BB sdAb
482	IEPDP	連接子
483	RWGSPDYYHDDVDY	CDRH3 (57B10)
484	GEPIRVGEKSGYDY	CDRH3 (58B06)
485	GPRDYFSDLEVDFGS	CDRH3 (57B08)
486	GLPIRVGVPGGYDY	CDRH3 (58A08)
487	ASFAYLSTYTHHYDY	CDRH3 (57D1)
488	SRSAISRKATDFGS	CDRH3 (1H5、hz1H5 v1-v4)
489	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFSSNVMMWVRQAP GKGLEWVSTIYSSGTGTYYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQM SSLRPEDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKP	hz1A5v52
490	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFGSNVMMWVRQAP GKGLEWVSTIYSSGTGTFYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQM SSLRPEDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKP	hz1A5v53
491	GGS(GGS)n，其中n=0至10	連接子
492	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFGSNVMMWVRQAP GKGPEWVSTIYSSGTGTFYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQM SSLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKP	hz1A5v1
493	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFGSNVMMWVRQAP GKGPEWVSTIYSSGTGTFYAESVKGRFTISRNNAKNTLYLQM SSLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKP	hz1A5v2
494	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFGSNVMMWVRQAP GKGPEWVSTIYSSGTGTFYAESVKGRFTISRNNAKNTLYLQM SSLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGPRGQGTLVTVKP	hz1A5v3
495	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFGSNVMMWVRQAP GKGPEWVSTIYSSGTGTFYAESVKGRFTISRNNAKNTLYLQM SSLKPDDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKP	hz1A5v7
496	EVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCAASGFSFGSNVMMWVRQAP GKGPEWVSTIYSSGTGTFYAESVKGRFTISRNNAKNTLYLQM SSLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKP	hz1A5v8
497	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFSFGSNVMMWVRQAP GKGPEWVSTIYSRGTGTFYAESVKGRFTISRNNAKNTLYLQM SSLRAEDTAVYYCATSGPVRGWGPRSQGTLVTVKP	hz1A5v9
498	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASERTFSTYTMGWFRQAPG KEREFVSVVNWSGGSKYYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NSLRAEDTAVYYCAAGGAYSGPYYDTRQYTYWGQGTLVTV KP	hz57B04v3
499	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASERTFSTYTMGWFRQAPG KEREFVAVVNWSGGSKYYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NSLRAEDTAVYYCAAGGAYSGPYYDTRQYTYWGQGTLVTV	hz57B04v4

#	序列	註釋
	KP	
500	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAPSERTFSTYTMGWFRQAPG KEREFVAVVNWSGGSKYYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NSLRAEDTAVYYCAAGGAYSGPYYDTRQYTYWGQGTLVTV KP	hz57B04v8
501	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASERTFSTYTMGWFRQAPG KEREFVAVVNWSGGSKYYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLHM NSLRAEDTAVYYCAAGGAYSGPYYDTRQYTYWGQGTLVTV KP	hz57B04v9
502	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAPSERTFSTYTMGWFRQAPG KEREFVAVVNWSGGSKYYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQM SSLRAEDTAVYYCAAGGAYSGPYYDTRQYTYWGQGTLVTVK P	hz57B04v23
503	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAPSERTFSTYTMGWFRQAPG KEREFVAVVNWGGGSKYYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQM SSLRAEDTAVYYCAAGGAYSGPYYDTRQYTYWGQGTLVTVK P	hz57B04v24
504	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKGREPVSTSHHGGTTNYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCKADHGYNGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v1
505	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKQREPVSTSHHGGTTNYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCKADHGYNGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v2
506	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKQREPVSTSHHGGTTNYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NSLRAEDTAVYYCKADHGYNGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v3
507	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKQREPVATSHHGGTTNYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NSLRAEDTAVYYCKADHGYNGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v4
508	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKQREPVATSHHGGTTNYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NSLRAEDTAVYYCKADHGYQGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v5
509	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKQREPVATSHHGGTTNYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NSLRAEDTAVYYCKADHGYNARGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v6
510	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKQREPVATSHHGGTTNYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NSLRAEDTAVYYCKADHGYNTRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v7
511	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKQREPVATSHHGGTTNYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NSLRAEDTAVYYCKADHGYNGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v8
512	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKQREPVATSHHGGTTNYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCKADHGYQGRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v9
513	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKQREPVATSHHGGTTNYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMN	hz58E05v10

#	序列	註釋
	SLRAEDTAVYYCKADHGYNARGYWGQGTLVTVKP	
514	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSTFSMYHMSWFRQAP GKQREPVATSHHGGTTNYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCKADHGYNTRGYWGQGTLVTVKP	hz58E05v11
515	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGGTFSSYAMGWFRQAP GKEREFVAAISSEGGSTYYADNMEGRFTISRDNAKNTVYLQM SSLRAEDTAVYYCAVKGVGWPQEQASYDYWGQGTLVTVKP	h57B06v5
516	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGGTFSSYAMGWFRQAP GKEREFVAAISSEGGSTYYAESMEGRFTISRDNAKNTVYLQM SSLRAEDTAVYYCAVKGVGWPQEQASYDYWGQGTLVTVKP	h57B06v6
517	QVQLVQDGDSLRLSCAASGGTFSSYAMGWFRQAPGKEREFV AAISSEGGSTYYADNMEGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAED TAVYYCAVKGVGWPQEQASYDYWGQGTLVTVKP	h57B06v7
518	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGGTFSSYAMGWFRQAP GQEREFVAAISSEGGSTYYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQM SSLRAEDTAVYYCAVKGVGWPQEQASYDYWGQGTLVTVKP	h57B06v8
519	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCVASGSMTGANTMGWYRQA PGKQRDLVALIGNYHYADSVKGRFTISRENAKNTVILQMNSL NPEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKP	18H10
520	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSMTGANTMGWYRQA PGKGRDLVSLIGNYVTHYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMS SLRAEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKP	hz18H10v1
521	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSMTGANTMGWYRQA PGKQRDLVSLIGNYVTHYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMS SLRAEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKP	hz18H10v2
522	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSMTGANTMGWYRQA PGKQRDLVSLIGNYVTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMS SLRAEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKP	hz18H10v3
523	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSMTGANTMGWYRQA PGKQRDLVALIGNYVTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMS SLRAEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKP	hz18H10v4
524	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSMTGANTMGWYRQA PGKQRDLVALIGNYVTHYAESVKGRFTISRENAKNTVYLQMS SLRAEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKP	hz18H10v5
525	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSVTGANTMGWYRQAP GKQRDLVALIGNYVTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMSS LRAEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKP	hz18H10v6
526	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSITGANTMGWYRQAP GKQRDLVALIGNYVTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMSS LRAEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKP	hz18H10v7
527	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSVTGANTMGWYRQAP GKQRDLVSLIGNYVTHYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSS LRAEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKP	hz18H10v8
528	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSVTGANTMGWYRQAP GKQRDLVSLIGNYVTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMSS LRAEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKP	hz18H10v9

#	序列	註釋
529	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSMTGANTMGWYRQA PGKQRDLVSLIGNYVTHYAESVKGRFTISRENAKNTVYLQMS SLRAEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKP	hz18H10v10
530	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSVTGANTMGWYRQAP GKQRDLVSLIGNYVTHYAESVKGRFTISRENAKNTVYLQMSS LRAEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKP	hz18H10v11
531	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSVTGANTMGWYRQAP GKQRDLVALIGNYVTHYAESVKGRFTISRENAKNTVYLQMSS LRAEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKP	hz18H10v12
532	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSMTGANTMGWYRQA PGKQRELVALIGNYVTHYAESVKGRFTISRENAKNTVYLQMS SLRAEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKP	hz18H10v13
533	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSVTGANTMGWYRQAP GKQRDLVALIGNYVTHYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSS LRAEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKP	hz18H10v14
534	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSITGANTMGWYRQAP GKQRDLVALIGNYVTHYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSS LRAEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKP	hz18H10v15
535	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSITGANTMGWYRQAP GKQRDLVALIGNYVTHYAESVKGRFTISRENAKNTVYLQMSS LRAEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKP	hz18H10v16
536	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSITGANTMGWYRQAP GKQRDLVALIGNYVTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMN SLRAEDTAVYYCYLYTDNLGTSWGQGTLVTVKP	hz18H10v17
537	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAP GKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTALYYCAKDSRGYGDYRLGGAYWGQGTLVTVSS	抗CD3 VH 312557
538	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAP GKCLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTALYYCAKDSRGYGDYRLGGAYWGQGTLVTVSS	抗CD3 VH 312557 G44C
539	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQ APRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYY CQQYNNWPWTFGQGTKVEIK	抗CD3 VL 312557
540	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQ APRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYY CQQYNNWPWTFGCGTKVEIK	抗CD3 VL 312557 Q100C
541	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCVASGFTFDDYSMHWVRQAP GKGLEWVSGISWNSGSKDYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTALYYCAKYGSGYGKFYHYGLDVWGQGTTVTV SS	CD3-VH-G
542	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCVASGFTFDDYSMHWVRQAP GKCLEWVSGISWNSGSKDYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTALYYCAKYGSGYGKFYHYGLDVWGQGTTVTV SS	CD3-VH-G
543	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	V_{K1}-39Jk5

#	序列	註釋
	QQSYSTPPITFGQGTRLEIK	
544	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQSYSTPPITFGCGTRLEIK	V_{K1}-39Jk5 Q100C
545	(ADAAP)n n=2-20	連接子
546	(ADAAP)n-G n=2-20	連接子
547	(GEPQG)n n=2-20	連接子
548	(GEPQG)n-G n=2-20	連接子
549	(AGGEP)n n=2-20	連接子
550	(AGGEP)n-G n=2-20	連接子
551	(AGSEP)n n=2-20	連接子
552	(AGSEP)n-G n=2-20	連接子
553	(GGGEQ)n n=2-20	連接子
554	(GGGEQ)n-G n=2-20	連接子
555	ADAAPADAAPG	連接子
556	GEPQGGEPQGG	連接子
557	AGGEPAGGEPG	連接子
558	AGSEPAGSEPG	連接子
559	GGGEQGGGEQG	連接子

【序列表】

<110> 美商英伊布里克斯公司(Inhibrx, Inc.)

<120> B7H3單域抗體及其治療性組合物

<140> TW 108136773
<141> 2019-10-09

<150> US 67/744,640
<151> 2018-10-11

<150> US 62/832,274
<151> 2019-04-10

<150> US 62/877,812
<151> 2019-07-23

<160> 559

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> L1A5

<400> 1

```
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Gly Ser Asn
            20                  25                  30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Thr Ile Tyr Ser Ser Gly Thr Gly Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Ser Gln Gly Thr
            100                 105                 110
Leu Val Thr Val Lys Pro
        115
```

<210> 2
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v1

<400> 2
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Gly Ser Asn
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Ser Gly Thr Gly Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Ser Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly
115 120

<210> 3
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v2

<400> 3
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Gly Ser Asn
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Ser Gly Thr Gly Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Ser Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly
115 120

<210> 4
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v3

<400> 4
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Gly Ser Asn
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Ser Gly Thr Gly Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly
115 120

<210> 5
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v7

<400> 5
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Gly Ser Asn
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Ser Gly Thr Gly Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Ser Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly
115 120

<210> 6
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v8

<400> 6
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Gly Ser Asn
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Ser Gly Thr Gly Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Ser Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly
115 120

<210> 7
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v9

<400> 7
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Gly Ser Asn

20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Arg Gly Thr Gly Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Ser Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly
115 120

<210> 8
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v12

<400> 8
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Gly Ser Asn
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Ser Gly Thr Gly Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Trp Ser Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 9
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v17

<400> 9
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Gly Ser Asn
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Arg Gly Thr Gly Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Ser Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 10
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v24

<400> 10
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Gly Ser Asn
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Ser Gly Thr Gly Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Thr Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 11
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v25

<400> 11
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Gly Ser Asn
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Ser Gly Thr Gly Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Ser Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 12
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v28

<400> 12
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Gly Ser Asn
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Ser Gly Thr Gly Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Ser Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 13
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v29

<400> 13
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Gly Ser Asn
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Ser Gly Thr Gly Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Thr Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 14
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v30

<400> 14
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Gly Ser Asn
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Arg Gly Gly Ser Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Ser Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 15
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v31

<400> 15
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Gly Ser Asn
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Ser Gly Thr Gly Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Ser Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 16
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v32

<400> 16
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Gly Ser Asn
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Arg Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Ser Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 17
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v33

<400> 17
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Gly Ser Asn
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Arg Gly Thr Gly Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Ser Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 18
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v34

<400> 18
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Gly Ser Asn
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Tyr Ser Ser Gly Thr Gly Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Ser Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 19
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v35

<400> 19
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Gly Ser Tyr
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Ser Gly Thr Gly Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Ser Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 20
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v36

<400> 20
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Gly Ser Phe
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Ser Gly Thr Gly Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Ser Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 21
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v37

<400> 21
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Asn
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Glu Trp Val Ser
35 40 45
Thr Ile Tyr Ser Ser Gly Thr Gly Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Ser Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 22
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v38

<400> 22
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Gly Ser Asn
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Ser Gly Thr Gly Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Tyr Arg Ser Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 23
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v39

<400> 23
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Asn
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Ser Gly Thr Gly Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Ser Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 24
<211> 118
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v40

<400> 24
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Thr Ser Asn
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Ser Gly Thr Gly Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Ser Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 25
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v41

<400> 25
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Pro Ser Gly Phe Ser Phe Gly Ser Asn
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Arg Gly Thr Gly Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Ser Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 26
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v42

<400> 26
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Gly Pro Ser Gly Phe Ser Phe Gly Ser Asn
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Arg Gly Thr Gly Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Ser Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 27
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v43

<400> 27
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Gly Ser Asn
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Arg Gly Thr Gly Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Ser Gln Gly Thr

100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 28
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v44

<400> 28
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Gly Ser Asn
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Arg Gly Thr Gly Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Ser Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 29
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v45

<400> 29
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Gly Ser Tyr
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Arg Gly Thr Gly Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Ser Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 30
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v46

<400> 30
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Asn
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Glu Trp Val Ser
35 40 45
Thr Ile Tyr Ser Arg Gly Thr Gly Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Ser Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 31
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v47

<400> 31
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Asn
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Arg Gly Thr Gly Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Ser Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 32
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v48

<400> 32
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Gly Ser Tyr
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Arg Gly Thr Gly Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Ser Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 33
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v49

<400> 33
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asn
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Arg Gly Thr Gly Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Ser Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 34
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v50

<400> 34
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Arg Gly Thr Gly Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Ser Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 35
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> L57B04

<400> 35

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Ala	Gly	Asp
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Pro	Ser	Glu	Arg	Thr	Phe	Ser	Thr	Tyr
			20					25					30		
Thr	Met	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Phe	Val
		35					40					45			
Ala	Val	Val	Asn	Trp	Ser	Gly	Gly	Ser	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ala	Val	Tyr
65					70					75					80
Leu	His	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Tyr	Ser	Gly	Pro	Tyr	Tyr	Asp	Thr	Arg	Gln	Tyr
			100					105					110		
Thr	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Lys	Pro			
		115					120					125			

<210> 36
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz57B04v3

<400> 36

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Glu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Glu	Arg	Thr	Phe	Ser	Thr	Tyr
			20					25					30		
Thr	Met	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Phe	Val
		35					40					45			
Ala	Val	Val	Asn	Trp	Ser	Gly	Gly	Ser	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Tyr	Ser	Gly	Pro	Tyr	Tyr	Asp	Thr	Arg	Gln	Tyr
			100					105					110		
Thr	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Lys	Pro	Gly	Gly	
		115					120					125			

<210> 37
<211> 127

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz57B04v4

<400> 37
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Arg Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Val Val Asn Trp Ser Gly Gly Ser Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Gly Gly Ala Tyr Ser Gly Pro Tyr Tyr Asp Thr Arg Gln Tyr
100 105 110
Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly
115 120 125

<210> 38
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz57B04v8

<400> 38
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Pro Ser Glu Arg Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Val Val Asn Trp Ser Gly Gly Ser Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Gly Gly Ala Tyr Ser Gly Pro Tyr Tyr Asp Thr Arg Gln Tyr
100 105 110
Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly
115 120 125

<210> 39
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz57B04v9

<400> 39
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Arg Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Val Val Asn Trp Ser Gly Gly Ser Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu His Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Gly Gly Ala Tyr Ser Gly Pro Tyr Tyr Asp Thr Arg Gln Tyr
100 105 110
Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly
115 120 125

<210> 40
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz57B04v15

<400> 40
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Pro Ser Glu Arg Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Val Val Asn Trp Gly Gly Gly Ser Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Gly Gly Ala Tyr Ser Gly Pro Tyr Tyr Asp Thr Arg Gln Tyr
100 105 110
Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
115 120 125

<210> 41
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz57B04v20

<400> 41
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Pro Ser Glu Arg Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Val Val Asn Trp Gly Gly Gly Ser Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Gly Gly Ala Tyr Ser Thr Pro Tyr Tyr Asp Thr Arg Gln Tyr
100 105 110
Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
115 120 125

<210> 42
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz57B04v23

<400> 42
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Pro Ser Glu Arg Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Val Val Asn Trp Ser Gly Gly Ser Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Gly Gly Ala Tyr Ser Gly Pro Tyr Tyr Asp Thr Arg Gln Tyr
100 105 110
Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly
115 120 125

<210> 43
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz57B04v24

<400> 43
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Pro Ser Glu Arg Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Val Val Asn Trp Gly Gly Gly Ser Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Gly Gly Ala Tyr Ser Gly Pro Tyr Tyr Asp Thr Arg Gln Tyr
100 105 110
Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly
115 120 125

<210> 44
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> L58E05

<400> 44
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Met Tyr
20 25 30

His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Phe Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Asn Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 45
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v1

<400> 45
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Met Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ser Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Asn Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro Gly Gly
115

<210> 46
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v2

<400> 46

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Met Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ser Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Asn Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro Gly Gly
115

<210> 47
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v3

<400> 47
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Met Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ser Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Asn Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro Gly Gly
115

<210> 48
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v4

<400> 48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Met Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Asn Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro Gly Gly
115

<210> 49
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v5

<400> 49
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Met Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Gln Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro Gly Gly
115

<210> 50

<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v6

<400> 50
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Met Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Asn Ala Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro Gly Gly
115

<210> 51
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v7

<400> 51
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Met Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Asn Thr Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro Gly Gly

115

<210> 52
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v8

<400> 52

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Glu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Ser	Thr	Phe	Ser	Met	Tyr
			20					25					30		
His	Met	Ser	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gln	Arg	Glu	Pro	Val
		35					40					45			
Ala	Thr	Ser	His	His	Gly	Gly	Thr	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gly	Ser	Val	Lys
	50					55					60				
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr	Leu
65					70					75					80
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Lys
				85					90					95	
Ala	Asp	His	Gly	Tyr	Asn	Gly	Arg	Gly	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
			100					105					110		
Val	Thr	Val	Lys	Pro	Gly	Gly									
		115													

<210> 53
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v9

<400> 53

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Glu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Ser	Thr	Phe	Ser	Met	Tyr
			20					25					30		
His	Met	Ser	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gln	Arg	Glu	Pro	Val
		35					40					45			
Ala	Thr	Ser	His	His	Gly	Gly	Thr	Thr	Asn	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val	Lys
	50					55					60				
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu
65					70					75					80
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Lys

85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Gln Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro Gly Gly
115

<210> 54
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v10

<400> 54
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Met Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Asn Ala Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro Gly
115

<210> 55
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v11

<400> 55
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Met Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Glu Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Asn Thr Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro Gly
115

<210> 56
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v13

<400> 56
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Met Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ser Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Gln Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 57
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v16

<400> 57
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Leu Tyr

20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Gln Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 58
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v18

<400> 58
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Gln Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 59
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v19

<400> 59
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Met Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Gln Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 60
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v20

<400> 60
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Gln Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 61
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v21

<400> 61
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Lys Tyr
            20   25   30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
        35   40   45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
    50   55   60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65   70   75   80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
                85   90   95
Ala Asp His Gly Tyr Gln Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100   105   110
Val Thr Val Lys Pro
        115

<210> 62
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v22

<400> 62
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Phe Tyr
            20   25   30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
        35   40   45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
    50   55   60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65   70   75   80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
                85   90   95
Ala Asp His Gly Tyr Gln Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100   105   110
Val Thr Val Lys Pro
        115

<210> 63
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v23

<400> 63
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Gln Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 64
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v24

<400> 64
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Gln Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 65
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v25

<400> 65

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Glu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Ser	Thr	Phe	Ser	Met	Tyr
			20					25					30		
His	Met	Ser	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gln	Arg	Glu	Pro	Val
		35					40					45			
Ala	Thr	Ser	His	His	Gly	Gly	Thr	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gly	Ser	Val	Lys
	50					55					60				
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr	Leu
65					70					75					80
Gln	Met	Ser	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Lys
				85					90					95	
Ala	Asp	His	Gly	Tyr	Gln	Gly	Arg	Gly	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
			100					105					110		

Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 66
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v26

<400> 66

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Glu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Ser	Thr	Phe	Ser	Met	Tyr
			20					25					30		
His	Met	Ser	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gln	Arg	Glu	Pro	Val
		35					40					45			
Ala	Thr	Ser	His	His	Gly	Gly	Thr	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gly	Ser	Val	Lys
	50					55					60				
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr	Leu
65					70					75					80

Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Gln Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 67
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v27

<400> 67
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Gln Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 68
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v28

<400> 68
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Met Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45

Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Phe Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Asn Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 69
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v29

<400> 69
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Met Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Asn Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 70
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v30

<400> 70
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Met Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Asn Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 71
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v31

<400> 71
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Met Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Gln Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 72
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v32

<400> 72
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Gln Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 73
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v36

<400> 73
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Met Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Gly Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 74
<211> 117
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v37

<400> 74

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Glu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Ser	Thr	Phe	Ser	Met	Tyr
			20					25					30		
His	Met	Ser	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gln	Arg	Glu	Pro	Val
		35					40					45			
Ala	Thr	Ser	His	His	Gly	Gly	Thr	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gly	Ser	Val	Lys
	50					55					60				
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr	Leu
65					70					75					80
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Lys
				85					90					95	
Ala	Asp	His	Gly	Tyr	Ser	Gly	Arg	Gly	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
			100					105					110		
Val	Thr	Val	Lys	Pro											
		115													

<210> 75
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v38

<400> 75

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Glu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Ser	Thr	Phe	Ser	Met	Tyr
			20					25					30		
His	Met	Ser	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gln	Arg	Glu	Pro	Val
		35					40					45			
Ala	Thr	Ser	His	His	Gly	Gly	Thr	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gly	Ser	Val	Lys
	50					55					60				
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr	Leu
65					70					75					80
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Lys
				85					90					95	
Ala	Asp	His	Gly	Tyr	Val	Gly	Arg	Gly	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
			100					105					110		
Val	Thr	Val	Lys	Pro											
		115													

<210> 76
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v39

<400> 76
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Met Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Glu Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 77
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v40

<400> 77
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Met Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Asn Pro Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 78
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v41

<400> 78
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Met Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Gly Asn Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 79
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v42

<400> 79
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Met Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Asn Tyr Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 80
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v43

<400> 80
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Met Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Asn Arg Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 81
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v44

<400> 81
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val

35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Gly Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 82
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v45

<400> 82
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Glu Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 83
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v46

<400> 83
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Asn Tyr Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 84
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v47

<400> 84
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Ile Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Gly Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 85
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> hz58E05v48

<400> 85

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Glu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		
His	Met	Ser	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gln	Arg	Glu	Pro	Val
		35					40					45			
Ala	Thr	Ser	His	His	Gly	Gly	Thr	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gly	Ser	Val	Lys
	50					55					60				
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr	Leu
65					70					75					80
Gln	Met	Asn	Thr	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Lys
				85					90					95	
Ala	Asp	His	Gly	Tyr	Gln	Gly	Arg	Gly	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
			100					105					110		
Val	Thr	Val	Lys	Pro											
		115													

<210> 86
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v49

<400> 86

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Glu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Ser	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		
His	Met	Ser	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gln	Arg	Glu	Leu	Val
		35					40					45			
Ala	Thr	Ser	His	His	Gly	Gly	Thr	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gly	Ser	Val	Lys
	50					55					60				
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr	Leu
65					70					75					80
Gln	Met	Asn	Thr	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Lys
				85					90					95	
Ala	Asp	His	Gly	Tyr	Gln	Gly	Arg	Gly	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
			100					105					110		
Val	Thr	Val	Lys	Pro											
		115													

<210> 87
<211> 117

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v50

<400> 87
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Trp Val
        35   40   45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
    50   55   60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65   70   75   80
Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
                85   90   95
Ala Asp His Gly Tyr Gln Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100   105   110
Val Thr Val Lys Pro
        115

<210> 88
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v51

<400> 88
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
        35   40   45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
    50   55   60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65   70   75   80
Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
                85   90   95
Ala Asp His Gly Tyr Gln Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100   105   110
Val Thr Val Lys Pro
        115

<210> 89
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v52

<400> 89
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Gln Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 90
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v53

<400> 90
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Pro Ser Gly Ser Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95

Ala Asp His Gly Tyr Gln Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 91
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v54

<400> 91
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Gly Pro Ser Gly Ser Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Gln Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 92
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 1A10

<400> 92
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Asp Glu His
20 25 30
His Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Ala Ile Thr Trp His Thr Gly Thr Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Lys Asn Thr Val Ala
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ala Leu Lys Thr Asp Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Asp Gly Arg Arg Pro Phe Phe Ile Arg Glu Val Gly Val Glu Pro
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Lys Pro
115 120 125

<210> 93
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 1E4

<400> 93
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Trp Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ser Phe Gly Ser Asn
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Asn Ser Ser Gly Thr Gly Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Ser Gln Gly Thr
100 105 110
Gln Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 94
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> D9

<400> 94
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Ser Thr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Asn Ser Gly Ser Asp Ser Thr Met Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Met Asn Met Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Trp Ala Leu Ser Cys Ser Gly Tyr Gly Cys Asp Asp Leu Pro
100 105 110
Gln Asp Ala Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Lys Pro
115 120 125

<210> 95
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> A3

<400> 95
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Ser Tyr
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Asn Ser Gly Ser Asp Thr Ser Met Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Met Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Trp Ala Leu Ser Cys Ser Gln Tyr Gly Cys Asp Asp Leu Pro
100 105 110
Arg Pro Ala Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Lys Pro
115 120 125

<210> 96
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> E9

<400> 96

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Gly Gly Glu Ala Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Trp Val
35 40 45
Ala Thr Ile Thr Ser Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Asn Lys Tyr Thr Ser Arg Thr Val Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Gln Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 97
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> B4

<400> 97
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Trp Val
35 40 45
Ala Thr Ile Thr Thr Gly Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Asn Lys Tyr Thr Ser Arg Phe Pro Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Gln Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 98
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 57B06

<400> 98
Gln Val Gln Leu Val Gln Asp Gly Asp Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys
1 5 10 15
Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln
20 25 30
Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Ser Ser Glu Gly
35 40 45
Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Asn Met Glu Gly Arg Phe Thr Thr Ser
50 55 60
Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys
65 70 75 80
Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Val Lys Gly Val Gly Trp
85 90 95
Pro Gln Glu Gln Ala Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
100 105 110
Thr Val Lys Pro
115

<210> 99
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 57B10

<400> 99
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Pro Ser Ile Asp
20 25 30
His Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45
Ala Ser Ile Asp Leu Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Ala Gly Pro Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Thr Met Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Leu Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
His Arg Trp Gly Ser Pro Asp Tyr Tyr His Asp Asp Val Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Lys Pro
115 120

<210> 100

<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 58B06

<400> 100
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ser Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Leu Glu Phe Val
35 40 45
Ala Ala Val Gly Trp Arg Gly Thr Asn Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Met Gly Glu Pro Ile Arg Val Gly Glu Lys Ser Gly Tyr Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Lys Pro
115 120

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

<220>
<223> 57A12

<400> 101
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Arg Gln Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Ala Ile Ser Ser Glu Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Asn Leu
50 55 60
Glu Gly Arg Phe Thr Thr Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Val Lys Gly Val Gly Trp Pro Gln Glu Gln Ala Ser Tyr Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Lys Pro

115 120

<210> 102
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 57B08

<400> 102

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Ala	Gly	Gly
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Leu	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	Gly	Trp	Phe	Arg	His	Pro	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Phe	Val
		35					40					45			
Ala	Ala	Ile	Ser	Trp	Ser	Gly	Gly	Asn	Thr	Leu	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Ser	Cys
				85					90					95	
Ala	Val	Gly	Pro	Arg	Asp	Tyr	Phe	Ser	Asp	Leu	Glu	Val	Asp	Phe	Gly
			100					105					110		
Ser	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Lys	Pro				
		115					120								

<210> 103
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 58A08

<400> 103

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Ala	Gly	Asp
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Arg	Thr	Phe	Ser	Ser	Leu
			20					25					30		
Ala	Val	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Trp	Lys	Glu	Arg	Glu	Phe	Val
		35					40					45			
Gly	Ala	Ile	Ser	Trp	Ser	Gly	Gly	Asn	Thr	Tyr	Tyr	Val	Asp	Ala	Val
	50					55					60				
Glu	Gly	Arg	Ile	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Glu	Asn	Thr	Val	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Asp	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys

85 90 95
Ala Ala Gly Leu Pro Ile Arg Val Gly Val Pro Gly Gly Tyr Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Lys Pro
115 120

<210> 104
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 57D1

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

<210> 105
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 1H5

<400> 105
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ser Phe Gly Asp Tyr
20 25 30
Thr Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Asp Phe Val
35 40 45
Ala Gly Leu Ser Trp Leu Gly Gly Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Thr Thr Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Ser Arg Ser Ala Ile Ser Arg Lys Ala Thr Asp Phe Gly Ser
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Lys Pro
115 120

<210> 106
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1H5v1

<400> 106
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ser Phe Gly Asp Tyr
20 25 30
Thr Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Asp Phe Val
35 40 45
Ala Gly Leu Ser Trp Leu Gly Gly Thr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Ser Arg Ser Ala Ile Ser Arg Lys Ala Thr Asp Phe Gly Ser
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
115 120

<210> 107
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1H5v2

<400> 107
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ser Phe Gly Asp Tyr

20 25 30
Thr Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Asp Phe Val
35 40 45
Ala Gly Leu Ser Trp Leu Gly Gly Thr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Ser Arg Ser Ala Ile Ser Arg Lys Ala Thr Asp Phe Gly Ser
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
115 120

<210> 108
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1H5v3

<400> 108
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ser Phe Gly Asp Tyr
20 25 30
Thr Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Asp Phe Val
35 40 45
Ala Gly Leu Ser Trp Leu Gly Gly Thr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Thr Thr Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Ser Arg Ser Ala Ile Ser Arg Lys Ala Thr Asp Phe Gly Ser
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
115 120

<210> 109
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1H5v4

<400> 109
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ser Phe Gly Asp Tyr
20 25 30
Thr Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Asp Phe Val
35 40 45
Ala Gly Leu Ser Trp Leu Gly Gly Thr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Ser Arg Ser Ala Ile Ser Arg Lys Ala Thr Asp Phe Gly Ser
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Lys Pro
115 120

<210> 110
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> L57B06

<400> 110
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Asp Gly Asp
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Ala Ile Ser Ser Glu Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Asn Met
50 55 60
Glu Gly Arg Phe Thr Thr Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Val Lys Gly Val Gly Trp Pro Gln Glu Gln Ala Ser Tyr Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Lys Pro
115 120

<210> 111
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> h57B06v5

<400> 111
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
        35   40   45
Ala Ala Ile Ser Ser Glu Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Asn Met
    50   55   60
Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Val Lys Gly Val Gly Trp Pro Gln Glu Gln Ala Ser Tyr Asp Tyr
            100   105   110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly
        115   120

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

<220>
<223> h57B06v6

<400> 112
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
        35   40   45
Ala Ala Ile Ser Ser Glu Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Met
    50   55   60
Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Val Lys Gly Val Gly Trp Pro Gln Glu Gln Ala Ser Tyr Asp Tyr
            100   105   110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly
        115   120

<210> 113
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> h57B06v7

<400> 113
Gln Val Gln Leu Val Gln Asp Gly Asp Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
1 5 10 15
Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln
20 25 30
Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Ser Ser Glu Gly
35 40 45
Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Asn Met Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser
50 55 60
Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg
65 70 75 80
Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Val Lys Gly Val Gly Trp
85 90 95
Pro Gln Glu Gln Ala Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Lys Pro Gly
115

<210> 114
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> h57B06v8

<400> 114
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Ala Ile Ser Ser Glu Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Val Lys Gly Val Gly Trp Pro Gln Glu Gln Ala Ser Tyr Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly
115 120

<210> 115
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1 (L1A5、hz1A5v1、2、3、7、8、9、12、17、24、25、28、29、30、31、32、33、34、38、41、42、43、44)

<400> 115
Gly Phe Ser Phe Gly Ser Asn Val Met Met
1 5 10

<210> 116
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1 (hz1A5v35、45、48)

<400> 116
Gly Phe Ser Phe Gly Ser Tyr Val Met Met
1 5 10

<210> 117
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1 (hz1A5v36)

<400> 117
Gly Phe Ser Phe Gly Ser Phe Val Met Met
1 5 10

<210> 118
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> CDR-H1 (hz1A5v37、46)

<400> 118
Gly Phe Thr Phe Gly Ser Asn Val Met Met
 1   5   10

<210> 119
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1 (hz1A5v39、47)

<400> 119
Gly Phe Ser Phe Ser Ser Asn Val Met Met
 1   5   10

<210> 120
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1 (hz1A5v40)

<400> 120
Gly Phe Ser Phe Thr Ser Asn Val Met Met
 1   5   10

<210> 121
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1 (hz1A5v49)

<400> 121
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asn Val Met Met
 1   5   10

<210> 122
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1 (hz1A5v50)

<400> 122
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met Met
1 5 10

<210> 123
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1 (L57B04、hz57B04v3、4、8、9、15、20、23、24)

<400> 123
Glu Arg Thr Phe Ser Thr Tyr Thr Met Gly
1 5 10

<210> 124
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1 (L58E05、hz58E05v1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、
11、13、19、25、26、28、29、30、31、36、37、38、39、
40、41、42、43)

<400> 124
Gly Ser Thr Phe Ser Met Tyr His Met Ser
1 5 10

<210> 125
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1 (hz58E05v16)

<400> 125
Gly Ser Thr Phe Ser Leu Tyr His Met Ser
1 5 10

<210> 126
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1
(hz58E05v18、27、32、44、45、46、49、50、51、52、53、54)

<400> 126
Gly Ser Thr Phe Ser Ser Tyr His Met Ser
1 5 10

<210> 127
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1 (hz58E05v20)

<400> 127
Gly Ser Thr Phe Ser Thr Tyr His Met Ser
1 5 10

<210> 128
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1 (hz58E05v21)

<400> 128
Gly Ser Thr Phe Ser Lys Tyr His Met Ser
1 5 10

<210> 129
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1 (hz58E05v22)

<400> 129
Gly Ser Thr Phe Ser Phe Tyr His Met Ser

1 5 10

<210> 130
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1 (hz58E05v23)

<400> 130
Gly Ser Thr Phe Ser Asp Tyr His Met Ser
1 5 10

<210> 131
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1 (hz58E05v24)

<400> 131
Gly Ser Thr Phe Ser Arg Tyr His Met Ser
1 5 10

<210> 132
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1 (hz58E05v47)

<400> 132
Gly Ser Thr Phe Ser Ile Tyr His Met Ser
1 5 10

<210> 133
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1 (hz58E05v48)

<400> 133
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr His Met Ser
1 5 10

<210> 134
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1 (cx3969 pP12-B7H3-1359-1A10 xELL)

<400> 134
Gly Leu Thr Phe Asp Glu His His Met Gly
1 5 10

<210> 135
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1 (cx3982 pP12-B7H3-1675-1E4 xELL)

<400> 135
Gly Ser Ser Phe Gly Ser Asn Val Met Met
1 5 10

<210> 136
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1 (cx3218 pP12-B7H3 avi-D9-xELL)

<400> 136
Gly Phe Thr Phe Ala Ser Thr Gly Met Ser
1 5 10

<210> 137
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> CDR-H1 (cx3219 pP12-B7H3 avi-A3-xELL)

<400> 137
Gly Phe Thr Phe Ala Ser Tyr Gly Met Ser
 1   5   10

<210> 138
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1 (合成E9、合成B4)

<400> 138
Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
 1   5   10

<210> 139
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1 (pPL2-B7H3 VHH-9 (57B06) IgG1、
pPL2-B7H3 VHH-7 (57A12) IgG1、L57B06、
h57B06v5、6、7、8)

<400> 139
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Gly
 1   5   10

<210> 140
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1 (pPL2-B7H3 VHH-12 (57B10) IgG1)

<400> 140
Gly Ser Ile Pro Ser Ile Asp His Met Gly
 1   5   10

<210> 141
<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1 (pPL2-B7H3 VHH-54 (58B06) IgG1)

<400> 141
Gly Arg Ser Phe Ser Thr Tyr Ala Met Gly
 1   5   10

<210> 142
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1 (pPL2-B7H3 VHH-10 (57B08) IgG1)

<400> 142
Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Gly
 1   5   10

<210> 143
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1 (pPL2-B7H3 VHH-53 (58A08) IgG1)

<400> 143
Gly Arg Thr Phe Ser Ser Leu Ala Val Gly
 1   5   10

<210> 144
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1 (pP12-B7H3 VHH 57D1c-IgG1)

<400> 144
Gly His Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Gly
 1   5   10

<210> 145
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H1 (1H5、hz1H5v1、2、3、4)

<400> 145
Gly Arg Ser Phe Gly Asp Tyr Thr Val Gly
 1   5   10

<210> 146
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H2 (hz1A5v1、2、3、7、8、12、24、25、28、
29、34、35、36、37、38、39、40)

<400> 146
Thr Ile Tyr Ser Ser Gly Thr Gly Thr Phe
 1   5   10

<210> 147
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H2 (hz1A5v9、17、33、41、42、43、45、46、47、49)

<400> 147
Thr Ile Tyr Ser Arg Gly Thr Gly Thr Phe
 1   5   10

<210> 148
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H2 (hz1A5v30)

<400> 148
Thr Ile Tyr Ser Arg Gly Gly Ser Thr Phe

1 5 10

<210> 149
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H2 (hz1A5v31)

<400> 149
Thr Ile Tyr Ser Ser Gly Thr Gly Thr Tyr
1 5 10

<210> 150
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H2 (hz1A5v32)

<400> 150
Thr Ile Tyr Ser Arg Gly Gly Ser Thr Tyr
1 5 10

<210> 151
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H2 (hz1A5v44、48、50)

<400> 151
Thr Ile Tyr Ser Arg Gly Thr Gly Thr Tyr
1 5 10

<210> 152
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H2 (L57B04、hz57B04v3、4、8、9、23)

<400> 152
Val Val Asn Trp Ser Gly Gly Ser Lys Tyr
1 5 10

<210> 153
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H2 (hz57B04v15、20、24)

<400> 153
Val Val Asn Trp Gly Gly Gly Ser Lys Tyr
1 5 10

<210> 154
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H2 (L58E05、hz58E05v1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、
11、13、16、18、19、20、21、22、23、2、2、26、27、28、
29、30、31、32、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、
46、47、48、49、50、51、52、53、54)

<400> 154
Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn
1 5

<210> 155
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H2 (cx3969 pP12-B7H3-1359-1A10 xELL)

<400> 155
Ala Ile Thr Trp His Thr Gly Thr Thr Trp
1 5 10

<210> 156
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H2 (cx3982 pP12-B7H3-1675-1E4 xELL)

<400> 156
Thr Ile Asn Ser Ser Gly Thr Gly Thr Phe
 1   5   10

<210> 157
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H2 (cx3218 pP12-B7H3 avi-D9-xELL)

<400> 157
Ser Ile Asn Ser Gly Ser Asp Ser Thr Met
 1   5   10

<210> 158
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H2 (GFTFASYGMS)

<400> 158
Ser Ile Asn Ser Gly Ser Asp Thr Ser Met
 1   5   10

<210> 159
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H2 (合成E9)

<400> 159
Thr Ile Thr Ser Ser Gly Ser Thr Thr Tyr
 1   5   10

<210> 160

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H2 (合成B4)

<400> 160
Thr Ile Thr Thr Gly Gly Gly Thr Thr Tyr
 1   5   10

<210> 161
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H2 (pPL2-B7H3 VHH-9 (57B06) IgG1、
pPL2-B7H3 VHH-7 (57A12) IgG1、L57B06、
h57B06v5、6、7、8)

<400> 161
Ala Ile Ser Ser Glu Gly Gly Ser Thr Tyr
 1   5   10

<210> 162
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H2 (pPL2-B7H3 VHH-12 (57B10) IgG1)

<400> 162
Ser Ile Asp Leu Asn Gly Arg Thr Asn
 1   5

<210> 163
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H2 (pPL2-B7H3 VHH-54 (58B06) IgG1)

<400> 163
Ala Val Gly Trp Arg Gly Thr Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 164
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H2 (pPL2-B7H3 VHH-10 (57B08) IgG1)

<400> 164
Ala Ile Ser Trp Ser Gly Gly Asn Thr Leu
1 5 10

<210> 165
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H2 (pPL2-B7H3 VHH-53 (58A08) IgG1)

<400> 165
Ala Ile Ser Trp Ser Gly Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 166
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H2 (pP12-B7H3 VHH 57D1c-IgG1)

<400> 166
Gly Ile Thr Arg Ser Gly Asp Ser Thr His
1 5 10

<210> 167
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H2 (1H5、hz1H5v1、2、3、4)

<400> 167
Gly Leu Ser Trp Leu Gly Gly Thr Ile Tyr
1 5 10

<210> 168
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H3 (L1A5、hz1A5v1、2、3、7、8、9、12、17、24、
25、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、39、
40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、
cx3982 pP12-B7H3-1675-1E4 xELL)

<400> 168
Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro
1 5

<210> 169
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H3 (hz1A5v38)

<400> 169
Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Tyr
1 5

<210> 170
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H3 (L57B04、hz57B04v3、4、8、9、15、23、24)

<400> 170
Gly Gly Ala Tyr Ser Gly Pro Tyr Tyr Asp Thr Arg Gln Tyr Thr Tyr
1 5 10 15

<210> 171
<211> 16
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H3 (hz57B04v20)

<400> 171
Gly Gly Ala Tyr Ser Thr Pro Tyr Tyr Asp Thr Arg Gln Tyr Thr Tyr
 1   5   10   15

<210> 172
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H3 (L58E05、hz58E05v1、2、3、4、8、28、29、30)

<400> 172
Asp His Gly Tyr Asn Gly Arg Gly Tyr
 1   5

<210> 173
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H3 (hz58E05v5、9、13、16、18、19、20、21、22、23、
24、25、26、27、31、32、48、49、50、51、52、53、54)

<400> 173
Asp His Gly Tyr Gln Gly Arg Gly Tyr
 1   5

<210> 174
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H3 (hz58E05v6)

<400> 174
Asp His Gly Tyr Asn Ala Arg Gly Tyr
 1   5

<210> 175
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H3 (hz58E05v7、11)

<400> 175
Asp His Gly Tyr Asn Thr Arg Gly Tyr
1 5

<210> 176
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H3 (hz58E05v36、44、47)

<400> 176
Asp His Gly Tyr Gly Gly Arg Gly Tyr
1 5

<210> 177
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H3 (hz58E05v37)

<400> 177
Asp His Gly Tyr Ser Gly Arg Gly Tyr
1 5

<210> 178
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H3 (hz58E05v38)

<400> 178
Asp His Gly Tyr Val Gly Arg Gly Tyr
1 5

<210> 179
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H3 (hz58E05v39、45)

<400> 179
Asp His Gly Tyr Glu Gly Arg Gly Tyr
 1   5

<210> 180
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H3 (hz58E05v40)

<400> 180
Asp His Gly Tyr Asn Pro Arg Gly Tyr
 1   5

<210> 181
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H3 (hz58E05v41)

<400> 181
Asp His Gly Tyr Gly Asn Arg Gly Tyr
 1   5

<210> 182
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H3 (hz58E05v42、46)

<400> 182

Asp His Gly Asn Tyr Gly Arg Gly Tyr
1 5

<210> 183
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H3 (hz58E05v43)

<400> 183
Asp His Gly Tyr Asn Arg Gly Gly Tyr
1 5

<210> 184
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H3 (cx3969 pP12-B7H3-1359-1A10 xELL)

<400> 184
Gly Arg Arg Pro Phe Phe Ile Arg Glu Val Gly Val Glu Pro Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 185
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H3 (cx3218 pP12-B7H3 avi-D9-xELL)

<400> 185
Trp Ala Leu Ser Cys Ser Gly Tyr Gly Cys Asp Asp Leu Pro Gln Asp
1 5 10 15

<210> 186
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H3 (cx3219 pP12-B7H3 avi-A3-xELL)

<400> 186
Trp Ala Leu Ser Cys Ser Gln Tyr Gly Cys Asp Asp Leu Pro Arg Pro
1 5 10 15

<210> 187
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H3 (合成E9)

<400> 187
Tyr Thr Ser Arg Thr Val Arg Asp Tyr
1 5

<210> 188
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H3 (合成B4)

<400> 188
Tyr Thr Ser Arg Phe Pro Arg Asp Tyr
1 5

<210> 189
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR-H3 (pPL2-B7H3 VHH-7 (57A12) IgG1)

<400> 189
Lys Gly Val Gly Trp Pro Gln Glu Gln Ala Ser Tyr Asp Tyr
1 5 10

<210> 190
<211> 534
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> B7H3

<400> 190

Met Leu Arg Arg Arg Gly Ser Pro Gly Met Gly Val His Val Gly Ala
1 5 10 15
Ala Leu Gly Ala Leu Trp Phe Cys Leu Thr Gly Ala Leu Glu Val Gln
20 25 30
Val Pro Glu Asp Pro Val Val Ala Leu Val Gly Thr Asp Ala Thr Leu
35 40 45
Cys Cys Ser Phe Ser Pro Glu Pro Gly Phe Ser Leu Ala Gln Leu Asn
50 55 60
Leu Ile Trp Gln Leu Thr Asp Thr Lys Gln Leu Val His Ser Phe Ala
65 70 75 80
Glu Gly Gln Asp Gln Gly Ser Ala Tyr Ala Asn Arg Thr Ala Leu Phe
85 90 95
Pro Asp Leu Leu Ala Gln Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Gln Arg Val
100 105 110
Arg Val Ala Asp Glu Gly Ser Phe Thr Cys Phe Val Ser Ile Arg Asp
115 120 125
Phe Gly Ser Ala Ala Val Ser Leu Gln Val Ala Ala Pro Tyr Ser Lys
130 135 140
Pro Ser Met Thr Leu Glu Pro Asn Lys Asp Leu Arg Pro Gly Asp Thr
145 150 155 160
Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Tyr Gln Gly Tyr Pro Glu Ala Glu Val
165 170 175
Phe Trp Gln Asp Gly Gln Gly Val Pro Leu Thr Gly Asn Val Thr Thr
180 185 190
Ser Gln Met Ala Asn Glu Gln Gly Leu Phe Asp Val His Ser Ile Leu
195 200 205
Arg Val Val Leu Gly Ala Asn Gly Thr Tyr Ser Cys Leu Val Arg Asn
210 215 220
Pro Val Leu Gln Gln Asp Ala His Ser Ser Val Thr Ile Thr Pro Gln
225 230 235 240
Arg Ser Pro Thr Gly Ala Val Glu Val Gln Val Pro Glu Asp Pro Val
245 250 255
Val Ala Leu Val Gly Thr Asp Ala Thr Leu Arg Cys Ser Phe Ser Pro
260 265 270
Glu Pro Gly Phe Ser Leu Ala Gln Leu Asn Leu Ile Trp Gln Leu Thr
275 280 285
Asp Thr Lys Gln Leu Val His Ser Phe Thr Glu Gly Arg Asp Gln Gly
290 295 300
Ser Ala Tyr Ala Asn Arg Thr Ala Leu Phe Pro Asp Leu Leu Ala Gln
305 310 315 320
Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Gln Arg Val Arg Val Ala Asp Glu Gly
325 330 335
Ser Phe Thr Cys Phe Val Ser Ile Arg Asp Phe Gly Ser Ala Ala Val
340 345 350
Ser Leu Gln Val Ala Ala Pro Tyr Ser Lys Pro Ser Met Thr Leu Glu
355 360 365

Pro Asn Lys Asp Leu Arg Pro Gly Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Ser
370 375 380
Ser Tyr Arg Gly Tyr Pro Glu Ala Glu Val Phe Trp Gln Asp Gly Gln
385 390 395 400
Gly Val Pro Leu Thr Gly Asn Val Thr Thr Ser Gln Met Ala Asn Glu
405 410 415
Gln Gly Leu Phe Asp Val His Ser Val Leu Arg Val Val Leu Gly Ala
420 425 430
Asn Gly Thr Tyr Ser Cys Leu Val Arg Asn Pro Val Leu Gln Gln Asp
435 440 445
Ala His Gly Ser Val Thr Ile Thr Gly Gln Pro Met Thr Phe Pro Pro
450 455 460
Glu Ala Leu Trp Val Thr Val Gly Leu Ser Val Cys Leu Ile Ala Leu
465 470 475 480
Leu Val Ala Leu Ala Phe Val Cys Trp Arg Lys Ile Lys Gln Ser Cys
485 490 495
Glu Glu Glu Asn Ala Gly Ala Glu Asp Gln Asp Gly Glu Gly Glu Gly
500 505 510
Ser Lys Thr Ala Leu Gln Pro Leu Lys His Ser Asp Ser Lys Glu Asp
515 520 525
Asp Gly Gln Glu Ile Ala
530

<210> 191
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> (GGS)2連接子

<400> 191
Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 192
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> (GGS)3連接子

<400> 192
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 193
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> (GGS)4連接子

<400> 193
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 1   5   10

<210> 194
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> (GGS)5連接子

<400> 194
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 1   5   10   15

<210> 195
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 甘胺酸連接子

<400> 195
Gly Gly Gly Gly
 1

<210> 196
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 甘胺酸連接子

<400> 196
Gly Gly Gly Gly Gly
 1   5

<210> 197
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 甘胺酸連接子

<400> 197
Gly Gly Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 198
<211> 218
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 人類IgG1 Fc

<400> 198
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
1 5 10 15
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
20 25 30
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
35 40 45
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
50 55 60
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
65 70 75 80
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
85 90 95
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
100 105 110
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
115 120 125
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
130 135 140
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
145 150 155 160
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
165 170 175
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
180 185 190
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
195 200 205

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 199
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc xELL

<400> 199
Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
1 5 10 15
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
20 25 30
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
35 40 45
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
50 55 60
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
65 70 75 80
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
85 90 95
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
100 105 110
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
115 120 125
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
130 135 140
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
145 150 155 160
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
165 170 175
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
180 185 190
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
195 200 205
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 200
<211> 217
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 人類IgG2 Fc

<400> 200
Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
35 40 45
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60
Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His
65 70 75 80
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95
Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
100 105 110
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140
Ser Asp Ile Ser Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 201
<211> 218
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 人類IgG3 Fc

<400> 201
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
1 5 10 15
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
20 25 30
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp
35 40 45
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
50 55 60
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

65 70 75 80
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
85 90 95
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
100 105 110
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
115 120 125
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
130 135 140
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
145 150 155 160
Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
165 170 175
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
180 185 190
Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr
195 200 205
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 202
<211> 218
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 人類IgG4 Fc

<400> 202
Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
1 5 10 15
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
20 25 30
Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
35 40 45
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
50 55 60
Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
65 70 75 80
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
85 90 95
Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
100 105 110
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
115 120 125
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
130 135 140
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
145 150 155 160

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
165 170 175
Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
180 185 190
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
195 200 205
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
210 215

<210> 203
<211> 218
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 人類IgG4 Fc

<400> 203
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
1 5 10 15
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
20 25 30
Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
35 40 45
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
50 55 60
Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
65 70 75 80
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
85 90 95
Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
100 105 110
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
115 120 125
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
130 135 140
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
145 150 155 160
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
165 170 175
Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
180 185 190
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
195 200 205
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
210 215

<210> 204

<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 經修飾之IgG1鉸鏈

<400> 204
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 1   5   10

<210> 205
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 截短之IgG1鉸鏈

<400> 205
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 1   5

<210> 206
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 經修飾之IgG4鉸鏈

<400> 206
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
 1   5   10

<210> 207
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 羧基端序列

<400> 207
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly
 1   5   10

<210> 208
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 羧基端序列

<400> 208
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Glu Pro Gly Gly
1 5 10

<210> 209
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> OKT3 VH

<400> 209
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Val
50 55 60
Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

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

<220>
<223> OKT3 VL

<400> 210

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30
Asn Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80
Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
100 105

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

<220>
<223> OKT3人類化VH

<400> 211
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Val
50 55 60
Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

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

<220>
<223> OKT3人類化VH

<400> 212
Asp Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Thr Thr Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

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

<220>
<223> OKT3人類化VH

<400> 213
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 214
<211> 106
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> OKT3人類化VL

<400> 214
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
            20   25   30
Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
        35   40   45
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu
65   70   75   80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr
                85   90   95
Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn
            100   105

<210> 215
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> OKT3人類化VL

<400> 215
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Met
            20   25   30
Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
        35   40   45
Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu
65   70   75   80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
                85   90   95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 216
<211> 108
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> OKT3人類化VL

<400> 216
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ile Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
            20   25   30
Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
        35   40   45
Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu
65   70   75   80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
                85   90   95
Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
            100   105

<210> 217
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 Hv

<400> 217
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Lys Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
            20   25   30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
    50   55   60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Ser Ile
65   70   75   80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
                85   90   95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100   105   110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
        115   120   125

<210> 218

<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 Lv

<400> 218
Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30
Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
35 40 45
Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80
Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95
Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 219
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH CDR1

<400> 219
Thr Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 220
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH CDR2

<400> 220
Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
1 5 10 15
Val Lys Asp

<210> 221
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH CDR3

<400> 221
His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr
 1   5   10

<210> 222
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VL CDR1

<400> 222
Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn
 1   5   10

<210> 223
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VL CDR2

<400> 223
Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro
 1   5

<210> 224
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VL CDR3

<400> 224

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val
1 5

<210> 225
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH1

<400> 225
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 226
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH2

<400> 226
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 227
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH3

<400> 227
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 228
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH4

<400> 228
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 229
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH5

<400> 229
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 230
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH6

<400> 230
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 231
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH7

<400> 231
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 232
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH8

<400> 232
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120

<210> 233
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH9

<400> 233
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 234
<211> 125
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH10

<400> 234

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Thr	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
			35					40					45		
Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp
	50					55					60				
Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr
65					70					75					80
Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
				85					90					95	
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Val	Ser	Tyr	Phe
			100					105					110		
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
			115					120					125		

<210> 235
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH11

<400> 235

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Lys	Gly
1				5				10					15		
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Thr	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
			35					40					45		
Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp
	50					55					60				
Ser	Val	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Gln	Ser	Ile
65					70					75					80
Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr
				85					90					95	
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Val	Ser	Trp	Phe
			100					105					110		
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
			115					120					125		

<210> 236
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH12

<400> 236
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
115 120 125

<210> 237
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH13

<400> 237
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
115 120 125

<210> 238
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH14

<400> 238
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Cys Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
115 120 125

<210> 239
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH15

<400> 239
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Lys Asn Thr

65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 240
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH16

<400> 240
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 241
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH17

<400> 241
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ser Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 242
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH18

<400> 242
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 243
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH19

<400> 243
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 244
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH20

<400> 244
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 245
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 抗CD3 VH21

<400> 245

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Thr	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Cys	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Gly	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp
	50					55					60				
Ser	Val	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser
65					70					75					80
Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
				85					90					95	
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Val	Ser	Trp	Phe
			100					105					110		
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
		115					120					125			

<210> 246
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH22

<400> 246

Glu	Val	Lys	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Thr	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Cys	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp
	50					55					60				
Ser	Val	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Ser	Ser
65					70					75					80
Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr
				85					90					95	
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Val	Ser	Trp	Phe
			100					105					110		
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
		115					120					125			

<210> 247
<211> 125

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH23

<400> 247
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 248
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH24

<400> 248
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 249
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH25

<400> 249
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 250
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH26

<400> 250
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 251
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH27

<400> 251
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 252
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH28

<400> 252
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120

<210> 253
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH29

<400> 253
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 254
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH30

<400> 254
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Tyr Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 255
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH31

<400> 255
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Lys Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Ser Ile
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 256
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VL1

<400> 256

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30
Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
35 40 45
Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80
Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95
Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 257
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VL2

<400> 257
Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30
Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly
35 40 45
Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95
His Trp Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 258
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VL3

<400> 258

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30
Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45
Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95
Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 259
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VL4

<400> 259
Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30
Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
35 40 45
Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80
Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95
Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 260
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VL5

<400> 260

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30
Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
35 40 45
Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Ile Leu Gly Asn Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80
Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95
Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 261
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VL6

<400> 261
Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30
Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
35 40 45
Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Ile Leu Gly Asn Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80
Gln Ala Asp Asp Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95
Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 262
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VL7

<400> 262

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30
Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
35 40 45
Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95
Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 263
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VL8

<400> 263
Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30
Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45
Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95
Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 264
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VL9

<400> 264

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30
Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
35 40 45
Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95
His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 265
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VL10

<400> 265
Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30
Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
35 40 45
Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95
His Trp Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 266
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VL11

<400> 266

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30
Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Cys Phe Arg Gly
35 40 45
Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95
His Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 267
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VL12

<400> 267
Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30
Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
35 40 45
Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80
Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95
Leu Trp Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 268
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VL13

<400> 268

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30
Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly
35 40 45
Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95
His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 269
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VL14

<400> 269
Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30
Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45
Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95
Leu Trp Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 270
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VL15

<400> 270

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30
Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
35 40 45
Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80
Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95
Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 271
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VL16

<400> 271
Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30
Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
35 40 45
Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Ile Leu Gly Asn Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80
Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95
Leu Trp Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 272
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VL17

<400> 272

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30
Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
35 40 45
Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Ile Leu Gly Asn Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80
Gln Ala Asp Asp Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95
Leu Trp Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 273
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VL18

<400> 273
Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30
Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
35 40 45
Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95
Leu Trp Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 274
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VL19

<400> 274

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30
Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45
Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95
Arg Trp Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 275
<211> 129
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VHH

<400> 275
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
His Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45
Ala Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Lys Asn Thr Met Ser
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Thr Pro Thr Glu Lys Gly Ser Ser Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Arg Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp
115 120 125
Tyr

<210> 276
<211> 193
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> UniProt No. P32970，CD70-ECD殘基39-193

<400> 276
Met Pro Glu Glu Gly Ser Gly Cys Ser Val Arg Arg Arg Pro Tyr Gly
1 5 10 15
Cys Val Leu Arg Ala Ala Leu Val Pro Leu Val Ala Gly Leu Val Ile
20 25 30
Cys Leu Val Val Cys Ile Gln Arg Phe Ala Gln Ala Gln Gln Gln Leu
35 40 45
Pro Leu Glu Ser Leu Gly Trp Asp Val Ala Glu Leu Gln Leu Asn His
50 55 60
Thr Gly Pro Gln Gln Asp Pro Arg Leu Tyr Trp Gln Gly Gly Pro Ala
65 70 75 80
Leu Gly Arg Ser Phe Leu His Gly Pro Glu Leu Asp Lys Gly Gln Leu
85 90 95
Arg Ile His Arg Asp Gly Ile Tyr Met Val His Ile Gln Val Thr Leu
100 105 110
Ala Ile Cys Ser Ser Thr Thr Ala Ser Arg His His Pro Thr Thr Leu
115 120 125
Ala Val Gly Ile Cys Ser Pro Ala Ser Arg Ser Ile Ser Leu Leu Arg
130 135 140
Leu Ser Phe His Gln Gly Cys Thr Ile Ala Ser Gln Arg Leu Thr Pro
145 150 155 160
Leu Ala Arg Gly Asp Thr Leu Cys Thr Asn Leu Thr Gly Thr Leu Leu
165 170 175
Pro Ser Arg Asn Thr Asp Glu Thr Phe Phe Gly Val Gln Trp Val Arg
180 185 190
Pro

<210> 277
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD70 VH

<400> 277
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ser Gly Asn Trp Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 278
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD70 VL

<400> 278
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Arg Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 279
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ICOS sdAb

<400> 279
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn
20 25 30
Gly Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45
Ala Gly Leu Thr Ser Gly Gly Ser Val Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Arg Ala Glu Ile Phe Thr Arg Thr Gly Glu Asn Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Lys Pro
115 120

<210> 280
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD28 sdAb

<400> 280
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Met Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Ala Ile Asn Tyr Arg Arg Asp Ala Ala Asp Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Gly Phe Thr Tyr Ala Gly Trp Ala Ser Ser Arg Arg Asp Asp Tyr Asn
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
115 120

<210> 281
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD3ζ信號傳導域

<400> 281
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
1 5 10 15
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr

20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
35 40 45
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
50 55 60
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
65 70 75 80
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
85 90 95
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
100 105 110

<210> 282
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-1BB來源之共刺激域

<400> 282
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
1 5 10 15
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
20 25 30
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
35 40

<210> 283
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD28來源之共刺激域

<400> 283
Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro
1 5 10 15
Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro
20 25 30
Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
35 40

<210> 284
<211> 41
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> CD28來源之共刺激域2

<400> 284
Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
 1   5   10   15
Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
            20   25   30
Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
        35   40

<210> 285
<211> 44
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD28來源之共刺激域3

<400> 285
Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met
 1   5   10   15
Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro
            20   25   30
Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
        35   40

<210> 286
<211> 71
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD8來源之鉸鏈及跨膜域

<400> 286
Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
 1   5   10   15
Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Ser Arg Pro Ala
            20   25   30
Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Ser Asp Ile
        35   40   45
Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
    50   55   60
Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
65   70

<210> 287
<211> 69
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD8來源之鉸鏈及跨膜域

<400> 287
Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro
 1   5   10   15
Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro
            20   25   30
Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
        35   40   45
Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
    50   55   60
Ser Leu Val Ile Thr
65

<210> 288
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD8鉸鏈及跨膜域

<400> 288
Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
 1   5   10   15
Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
            20   25   30
Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
        35   40   45
Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
    50   55   60
Leu Val Ile Thr
65

<210> 289
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> GITR VH

<400> 289

Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu
1				5				10					15		
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Gly
			20				25					30			
Gly	Tyr	Phe	Trp	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
		35					40					45			
Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Thr	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser
	50					55					60				
Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Ile	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe
65					70					75					80
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr
				85					90					95	
Cys	Ala	Arg	Asp	Leu	Phe	Tyr	Tyr	Asp	Thr	Ser	Gly	Pro	Arg	Gly	Phe
			100					105					110		
Asp	Pro	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
		115					120					125			

<210> 290
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GITR VL

<400> 290

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Gly	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1				5				10					15		
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Thr	Val	Ser	Ser	Asn
			20				25					30			
Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu
		35					40					45			
Ile	Tyr	Gly	Ser	Ser	Thr	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser
	50					55					60				
Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Leu	Glu
65					70					75					80
Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Asp	Ser	Ser	Pro
				85					90					95	
Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys				
			100					105							

<210> 291
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GITR VH

<400> 291
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Tyr Pro Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Gly Glu Leu Gly Arg Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 292
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GITR VL

<400> 292
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 293
<211> 226

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 杵Fc

<400> 293
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Thr
225

<210> 294
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 臼Fc

<400> 294
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Arg Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Thr
225

<210> 295
<211> 223
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 杵Fc

<400> 295
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
20 25 30
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

85 90 95
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
115 120 125
Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys
130 135 140
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
195 200 205
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Thr
210 215 220

<210> 296
<211> 223
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 巨Fc

<400> 296
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Arg Ser Arg
20 25 30
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu
115 120 125
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys
130 135 140
Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
195 200 205
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Thr
210 215 220

<210> 297
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 杵Fc

<400> 297
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly
225

<210> 298

<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 臼Fc

<400> 298
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Arg Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly
225

<210> 299
<211> 223
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 杵Fc

<400> 299
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser

1 5 10 15
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
20 25 30
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
115 120 125
Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys
130 135 140
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
195 200 205
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215 220

<210> 300
<211> 223
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 臼Fc

<400> 300
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Arg Ser Arg
20 25 30
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu
115 120 125
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys
130 135 140
Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
195 200 205
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215 220

<210> 301
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 臼Fc

<400> 301
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Thr
225

<210> 302
<211> 223
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 臼Fc

<400> 302
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
20 25 30
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu
115 120 125
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys
130 135 140
Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
195 200 205
Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Thr
210 215 220

<210> 303
<211> 226

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 臼Fc

<400> 303
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly
225

<210> 304
<211> 223
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 臼Fc

<400> 304
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
20 25 30
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu
115 120 125
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys
130 135 140
Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
195 200 205
Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215 220

<210> 305
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 杵Fc

<400> 305
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Val
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Thr
225

<210> 306
<211> 223
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 杵Fc

<400> 306
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser Arg
20 25 30
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
115 120 125
Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys
130 135 140
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Val His Glu Ala
195 200 205
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Thr
210 215 220

<210> 307
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 杵Fc

<400> 307
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Val
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly
225

<210> 308

<211> 223
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 杵Fc

<400> 308
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser Arg
20 25 30
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
115 120 125
Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys
130 135 140
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Val His Glu Ala
195 200 205
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215 220

<210> 309
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 臼Fc

<400> 309
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr

20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Val
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Thr
225

<210> 310
<211> 223
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 臼Fc

<400> 310
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser Arg
20 25 30
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu
115 120 125
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys
130 135 140
Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Val His Glu Ala
195 200 205
Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Thr
210 215 220

<210> 311
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 臼Fc

<400> 311
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Val
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly
225

<210> 312
<211> 223
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 臼Fc

<400> 312
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser Arg
20 25 30
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu
115 120 125
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys
130 135 140
Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Val His Glu Ala
195 200 205
Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215 220

<210> 313
<211> 5

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> REPEAT
<222> (1)...(5)
<223> 重複1至5次

<220>
<223> 連接子

<400> 313
Gly Gly Gly Gly Ser
 1   5

<210> 314
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> REPEAT
<222> (1)...(6)
<223> 重複1至4次

<220>
<223> 連接子

<400> 314
Gly Gly Gly Gly Gly Ser
 1   5

<210> 315
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 315
Gly Gly Gly Gly Ser
 1   5

<210> 316
<211> 6
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 316
Gly Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 317
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 317
Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15
Gly Ser

<210> 318
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 318
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 319
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 319
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15
Gly Ser

<210> 320
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> VARIANT
<222> 2
<223> Xaa = A、V、L、I、M、F、W、P、G、S、T、C、Y、N、Q、
K、R、H、D或E

<220>
<221> REPEAT
<222> 1
<223> 重複1至5次

<220>
<221> REPEAT
<222> 3
<223> 重複1至5次

<220>
<221> REPEAT
<222> 5
<223> 重複1至5次

<220>
<221> VARIANT
<222> 4
<223> Xaa = A、V、L、I、M、F、W、P、G、S、T、C、Y、N、Q、
K、R、H、D或E

<223> 連接子

<400> 320
Gly Xaa Gly Xaa Gly
1 5

<210> 321
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> VARIANT
<222> 4

<223> Xaa = A、V、L、I、M、F、W、P、G、S、T、C、Y、N、Q、
K、R、H、D或E

<220>
<221> VARIANT
<222> 8
<223> Xaa = A、V、L、I、M、F、W、P、G、S、T、C、Y、N、Q、
K、R、H、D或E

<220>
<223> 連接子

<400> 321
Gly Gly Gly Xaa Gly Gly Gly Xaa Gly Gly Gly
1 5 10

<210> 322
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> REPEAT
<222> (1)...(5)
<223> 重複1至9次

<220>
<223> 連接子

<400> 322
Ser Ser Ser Ser Gly
1 5

<210> 323
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 323
Gly Gly Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Gly Gly
1 5 10

<210> 324
<211> 5

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> REPEAT
<222> (0)...(0)
<223> 重複2至20次

<220>
<223> 連接子

<400> 324
Glu Ala Ala Ala Lys
 1   5

<210> 325
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> REPEAT
<222> (3)...(4)
<223> 重複2至20次

<220>
<223> 連接子

<400> 325
Ala Ser Ala Pro Gly Thr
 1   5

<210> 326
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> REPEAT
<222> (3)...(7)
<223> 重複2至20次

<220>
<223> 連接子

<400> 326
Ala Ser Glu Ala Ala Ala Lys Gly Thr
 1   5

<210> 327
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> REPEAT
<222> (1)...(5)
<223> 重複2至20次

<220>
<223> 連接子

<400> 327
Gly Gly Gly Gly Ala
 1   5

<210> 328
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> REPEAT
<222> (1)...(5)
<223> 重複2至20次

<220>
<223> 連接子

<400> 328
Pro Gly Gly Gly Ser
 1   5

<210> 329
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> REPEAT
<222> (1)...(5)
<223> 重複2至20次

<220>
<223> 連接子

<400> 329
Ala Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 330
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> REPEAT
<222> (4)...(17)
<223> 重複2至20次

<220>
<223> 連接子

<400> 330
Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser
1 5 10 15
Thr Gly Gly Ser
20

<210> 331
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 331
Ser Ser Ser Ala Ser Ala Ser Ser Ala
1 5

<210> 332
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 332
Gly Ser Pro Gly Ser Pro Gly
1 5

<210> 333
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 333
Ala Thr Thr Thr Gly Ser Ser Pro Gly Pro Thr
 1   5   10

<210> 334
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> VARIANT
<222> 1
<223> Xaa爲I、L、Y、M、F、V或A

<220>
<221> VARIANT
<222> 2
<223> Xaa爲A、G、S、V、E、D、Q、N或Y

<220>
<221> VARIANT
<222> 3
<223> Xaa爲H、P、A、V、G、S或T

<220>
<221> VARIANT
<222> 4
<223> Xaa爲D或E

<220>
<221> VARIANT
<222> 5
<223> Xaa爲I、L、Y、M、F、V、T、S、G或A

<223> 連接子共同

<400> 334
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1   5

<210> 335
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> VARIANT
<222> 1
<223> Xaa爲I或L

<220>
<221> VARIANT
<222> 3
<223> Xaa爲P或A

<220>
<221> VARIANT
<222> 5
<223> Xaa爲I、V、T、S或G

<220>
<223> 連接子共同

<400> 335
Xaa Glu Xaa Asp Xaa
1 5

<210> 336
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 顆粒酶B受質

<400> 336
Leu Glu Ala Asp
1

<210> 337
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 337
Leu Glu Pro Asp
1

<210> 338
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 338
Leu Glu Ala Glu
1

<210> 339
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 339
Ile Glu Pro Asp Ile
1 5

<210> 340
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 340
Leu Glu Pro Asp Gly
1 5

<210> 341
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 341
Leu Glu Ala Asp Thr
 1   5

<210> 342
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 342
Ile Glu Pro Asp Gly
 1   5

<210> 343
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 343
Ile Glu Pro Asp Val
 1   5

<210> 344
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 344
Ile Glu Pro Asp Ser
 1   5

<210> 345
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 345
Ile Glu Pro Asp Thr
 1   5

<210> 346
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> VARIANT
<222> 1
<223> Xaa爲任何胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 5
<223> Xaa爲A或V

<220>
<223> 連接子共同

<400> 346
Xaa Gln Ala Arg Xaa
 1   5

<210> 347
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> VARIANT
<222> 5
<223> Xaa爲A或V

<220>
<223> 連接子

<400> 347
Arg Gln Ala Arg Xaa
 1   5

<210> 348
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 間質蛋白酶受質

<400> 348
Arg Gln Ala Arg
1

<210> 349
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 349
Arg Gln Ala Arg Val
1 5

<210> 350
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> VARIANT
<222> 1
<223> Xaa爲P、V或A

<220>
<221> VARIANT
<222> 2
<223> Xaa爲Q或D

<220>
<221> VARIANT
<222> 3
<223> Xaa爲A或N

<220>
<221> VARIANT
<222> 4

<223> Xaa爲L、I或M

<220>
<223> 連接子共同

<400> 350
Xaa Xaa Xaa Xaa
1

<210> 351
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> VARIANT
<222> 2
<223> Xaa爲Q或D

<220>
<221> VARIANT
<222> 3
<223> Xaa爲A或N

<220>
<221> VARIANT
<222> 4
<223> Xaa爲L或I

<220>
<223> 連接子共同

<400> 351
Pro Xaa Xaa Xaa
1

<210> 352
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MMP受質

<400> 352
Pro Ala Gly Leu
1

<210> 353
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 353
Thr Gly Leu Glu Ala Asp Gly Ser Pro Ala Gly Leu Gly Arg Gln Ala
1 5 10 15
Arg Val Gly

<210> 354
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 354
Thr Gly Leu Glu Ala Asp Gly Ser Arg Gln Ala Arg Val Gly Pro Ala
1 5 10 15
Gly Leu Gly

<210> 355
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 355
Thr Gly Ser Pro Ala Gly Leu Glu Ala Asp Gly Ser Arg Gln Ala Arg
1 5 10 15
Val Gly Ser

<210> 356
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 356
Thr Gly Pro Ala Gly Leu Gly Leu Glu Ala Asp Gly Ser Arg Gln Ala
 1   5   10   15
Arg Val Gly

<210> 357
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 357
Thr Gly Arg Gln Ala Arg Val Gly Leu Glu Ala Asp Gly Ser Pro Ala
 1   5   10   15
Gly Leu Gly

<210> 358
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 358
Thr Gly Ser Arg Gln Ala Arg Val Gly Pro Ala Gly Leu Glu Ala Asp
 1   5   10   15
Gly Ser

<210> 359
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 359

Thr Gly Pro Ala Gly Leu Gly Ser Arg Gln Ala Arg Val Gly Leu Glu
1 5 10 15
Ala Asp Gly Ser
20

<210> 360
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 360
Gly Pro Ala Gly Leu Gly Leu Glu Pro Asp Gly Ser Arg Gln Ala Arg
1 5 10 15
Val Gly

<210> 361
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 361
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ile Glu Pro Asp Ile Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Ser

<210> 362
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 362
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Leu Glu Ala Asp Thr Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Ser

<210> 363
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 363
Gly Ser Ile Glu Pro Asp Ile Gly Ser
 1   5

<210> 364
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 364
Gly Ser Leu Glu Ala Asp Thr Gly Ser
 1   5

<210> 365
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 365
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ile Glu Pro Asp Gly Gly Gly Ser Gly
 1   5   10   15
Gly Ser

<210> 366
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 366
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ile Glu Pro Asp Val Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Ser

<210> 367
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 367
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ile Glu Pro Asp Ser Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Ser

<210> 368
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 368
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ile Glu Pro Asp Thr Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Ser

<210> 369
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 369
Gly Gly Gly Ser Leu Glu Pro Asp Gly Ser Gly Ser
1 5 10

<210> 370
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 370
Gly Pro Ala Gly Leu Gly Leu Glu Ala Asp Gly Ser Arg Gln Ala Arg
1 5 10 15
Val Gly

<210> 371
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 371
Gly Gly Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 372
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 372
Gly Ser Ser Ala Gly Ser Glu Ala Gly Gly Ser Gly Gln Ala Gly Val
1 5 10 15
Gly Ser

<210> 373
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 373
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Leu Glu Ala Glu Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15
Gly Ser

<210> 374
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 374
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ile Glu Pro Asp Pro Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Ser

<210> 375
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 375
Thr Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ile Glu Pro Asp Ile Gly Gly Ser
1 5 10 15
Gly Gly Ser

<210> 376
<211> 204
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 41BBL

<400> 376
Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser Ala
1 5 10 15
Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro

20 25 30

Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala
35 40 45

Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro
50 55 60

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

Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe
85 90 95

Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val
100 105 110

Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala
115 120 125

Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Asn
130 135 140

Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln
145 150 155 160

Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp
165 170 175

Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro
180 185 190

Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
195 200

<210> 377
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 41BB VH

<400> 377
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

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

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

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Tyr Gly Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 378
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 41BB VL

<400> 378

Ser	Tyr	Glu	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Val	Ser	Pro	Gly	Gln
1				5					10					15	
Thr	Ala	Ser	Ile	Thr	Cys	Ser	Gly	Asp	Asn	Ile	Gly	Asp	Gln	Tyr	Ala
			20					25					30		
His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Tyr
		35					40					45			
Gln	Asp	Lys	Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Glu	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
	50					55					60				
Asn	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Thr	Gln	Ala	Met
65					70					75					80
Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Thr	Tyr	Thr	Gly	Phe	Gly	Ser	Leu
				85					90					95	
Ala	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu				
			100					105							

<210> 379
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 41BB VH

<400> 379

Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Trp	Gly	Ala	Gly	Leu	Leu	Lys	Pro	Ser	Glu
1				5					10					15	
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Val	Tyr	Gly	Gly	Ser	Phe	Ser	Gly	Tyr
			20					25					30		
Tyr	Trp	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ser	Pro	Glu	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Glu	Ile	Asn	His	Gly	Gly	Tyr	Val	Thr	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Glu
	50					55					60				
Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu
65					70					75					80
Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala
				85					90					95	
Arg	Asp	Tyr	Gly	Pro	Gly	Asn	Tyr	Asp	Trp	Tyr	Phe	Asp	Leu	Trp	Gly
			100					105					110		

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 380
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 41BB VL

<400> 380
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95
Ala Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 381
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 41BB VH

<400> 381
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Val Asn Pro Met Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Met Ala Met Arg Leu Glu Leu Asp Lys Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 382
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 41BB VL

<400> 382
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys
1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45
Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Val Val
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 383
<211> 178
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 41BB抗運載蛋白

<400> 383
Gln Asp Ser Thr Ser Asp Leu Ile Pro Ala Pro Pro Leu Ser Lys Val
1 5 10 15
Pro Leu Gln Gln Asn Phe Gln Asp Asn Gln Phe His Gly Lys Trp Tyr
20 25 30
Val Val Gly Gln Ala Gly Asn Ile Lys Leu Arg Glu Asp Lys Asp Pro
35 40 45
Asn Lys Met Met Ala Thr Ile Tyr Glu Leu Lys Glu Asp Lys Ser Tyr
50 55 60
Asn Val Thr Gly Val Thr Phe Asp Asp Lys Lys Cys Thr Tyr Ala Ile
65 70 75 80

Ser Thr Phe Val Pro Gly Ser Gln Pro Gly Glu Phe Thr Leu Gly Lys
85 90 95
Ile Lys Ser Phe Pro Gly His Thr Ser Ser Leu Val Arg Val Val Ser
100 105 110
Thr Asn Tyr Asn Gln His Ala Met Val Phe Phe Lys Phe Val Phe Gln
115 120 125
Asn Arg Glu Glu Phe Tyr Ile Thr Leu Tyr Gly Arg Thr Lys Glu Leu
130 135 140
Thr Ser Glu Leu Lys Glu Asn Phe Ile Arg Phe Ser Lys Ser Leu Gly
145 150 155 160
Leu Pro Glu Asn His Ile Val Phe Pro Val Pro Ile Asp Gln Cys Ile
165 170 175
Asp Gly

<210> 384
<211> 178
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 41BB抗運載蛋白

<400> 384
Gln Asp Ser Thr Ser Asp Leu Ile Pro Ala Pro Pro Leu Ser Lys Val
1 5 10 15
Pro Leu Gln Gln Asn Phe Gln Asp Asn Gln Phe His Gly Lys Trp Tyr
20 25 30
Val Val Gly Gln Ala Gly Asn Ile Arg Leu Arg Glu Asp Lys Asp Pro
35 40 45
Ile Lys Met Met Ala Thr Ile Tyr Glu Leu Lys Glu Asp Lys Ser Tyr
50 55 60
Asp Val Thr Met Val Lys Phe Asp Asp Lys Lys Cys Met Tyr Asp Ile
65 70 75 80
Trp Thr Phe Val Pro Gly Ser Gln Pro Gly Glu Phe Thr Leu Gly Lys
85 90 95
Ile Lys Ser Phe Pro Gly His Thr Ser Ser Leu Val Arg Val Val Ser
100 105 110
Thr Asn Tyr Asn Gln His Ala Met Val Phe Phe Lys Phe Val Phe Gln
115 120 125
Asn Arg Glu Glu Phe Tyr Ile Thr Leu Tyr Gly Arg Thr Lys Glu Leu
130 135 140
Thr Ser Glu Leu Lys Glu Asn Phe Ile Arg Phe Ser Lys Ser Leu Gly
145 150 155 160
Leu Pro Glu Asn His Ile Val Phe Pro Val Pro Ile Asp Gln Cys Ile
165 170 175
Asp Gly

<210> 385
<211> 178
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 41BB抗運載蛋白

<400> 385
Gln Asp Ser Thr Ser Asp Leu Ile Pro Ala Pro Pro Leu Ser Lys Val
1 5 10 15
Pro Leu Gln Gln Asn Phe Gln Asp Asn Gln Phe His Gly Lys Trp Tyr
20 25 30
Val Val Gly Gln Ala Gly Asn Ile Arg Leu Arg Glu Asp Lys Asp Pro
35 40 45
Asn Lys Met Met Ala Thr Ile Tyr Glu Leu Lys Glu Asp Lys Ser Tyr
50 55 60
Asp Val Thr Ala Val Ala Phe Asp Asp Lys Lys Cys Thr Tyr Asp Ile
65 70 75 80
Trp Thr Phe Val Pro Gly Ser Gln Pro Gly Glu Phe Thr Leu Gly Lys
85 90 95
Ile Lys Ser Phe Pro Gly His Thr Ser Ser Leu Val Arg Val Val Ser
100 105 110
Thr Asn Tyr Asn Gln His Ala Met Val Phe Phe Lys Phe Val Phe Gln
115 120 125
Asn Arg Glu Glu Phe Tyr Ile Thr Leu Tyr Gly Arg Thr Lys Glu Leu
130 135 140
Thr Ser Glu Leu Lys Glu Asn Phe Ile Arg Phe Ser Lys Ser Leu Gly
145 150 155 160
Leu Pro Glu Asn His Ile Val Phe Pro Val Pro Ile Asp Gln Cys Ile
165 170 175
Asp Gly

<210> 386
<211> 178
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 41BB抗運載蛋白

<400> 386
Gln Asp Ser Thr Ser Asp Leu Ile Pro Ala Pro Pro Leu Ser Lys Val
1 5 10 15
Pro Leu Gln Gln Asn Phe Gln Asp Asn Gln Phe His Gly Lys Trp Tyr
20 25 30
Val Val Gly Gln Ala Gly Asn Ile Lys Leu Arg Glu Asp Lys Asp Pro

35 40 45

Asn Lys Met Met Ala Thr Ile Tyr Glu Leu Lys Glu Asp Lys Ser Tyr
50 55 60
Asp Val Thr Ala Val Ala Phe Asp Asp Lys Lys Cys Thr Tyr Asp Ile
65 70 75 80
Trp Thr Phe Val Pro Gly Ser Gln Pro Gly Glu Phe Thr Leu Gly Lys
85 90 95
Ile Lys Ser Phe Pro Gly His Thr Ser Ser Leu Val Arg Val Val Ser
100 105 110
Thr Asn Tyr Asn Gln His Ala Met Val Phe Phe Lys Phe Val Phe Gln
115 120 125
Asn Arg Glu Glu Phe Tyr Ile Thr Leu Tyr Gly Arg Thr Lys Glu Leu
130 135 140
Thr Ser Glu Leu Lys Glu Asn Phe Ile Arg Phe Ser Lys Ser Leu Gly
145 150 155 160
Leu Pro Glu Asn His Ile Val Phe Pro Val Pro Ile Asp Gln Cys Ile
165 170 175
Asp Gly

<210> 387
<211> 175
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 41BB抗運載蛋白

<400> 387
Gln Asp Ser Thr Ser Asp Leu Ile Pro Ala Pro Pro Leu Ser Lys Val
1 5 10 15
Pro Leu Gln Gln Asn Phe Gln Asp Asn Gln Phe His Gly Lys Trp Tyr
20 25 30
Val Val Gly Gln Ala Gly Asn Ile Lys Leu Arg Glu Asp Ser Lys Met
35 40 45
Met Ala Thr Ile Tyr Glu Leu Lys Glu Asp Lys Ser Tyr Asp Val Thr
50 55 60
Gly Val Ser Phe Asp Asp Lys Lys Cys Thr Tyr Ala Ile Met Thr Phe
65 70 75 80
Val Pro Gly Ser Gln Pro Gly Glu Phe Thr Leu Gly Lys Ile Lys Ser
85 90 95
Phe Pro Gly His Thr Ser Ser Leu Val Arg Val Val Ser Thr Asn Tyr
100 105 110
Asn Gln His Ala Met Val Phe Phe Lys Phe Val Phe Gln Asn Arg Glu
115 120 125
Glu Phe Tyr Ile Thr Leu Tyr Gly Arg Thr Lys Glu Leu Thr Ser Glu
130 135 140
Leu Lys Glu Asn Phe Ile Arg Phe Ser Lys Ser Leu Gly Leu Pro Glu
145 150 155 160

Asn His Ile Val Phe Pro Val Pro Ile Asp Gln Cys Ile Asp Gly
165 170 175

<210> 388
<211> 178
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 41BB抗運載蛋白

<400> 388
Gln Asp Ser Thr Ser Asp Leu Ile Pro Ala Pro Pro Leu Ser Lys Val
1 5 10 15
Pro Leu Gln Gln Asn Phe Gln Asp Asn Gln Phe His Gly Lys Trp Tyr
20 25 30
Val Val Gly Gln Ala Gly Asn Ile Lys Leu Arg Glu Asp Lys Asp Pro
35 40 45
Val Lys Met Met Ala Thr Ile Tyr Glu Leu Lys Glu Asp Lys Ser Tyr
50 55 60
Asp Val Thr Gly Val Thr Phe Asp Asp Lys Lys Cys Arg Tyr Asp Ile
65 70 75 80
Ser Thr Phe Val Pro Gly Ser Gln Pro Gly Glu Phe Thr Phe Gly Lys
85 90 95
Ile Lys Ser Phe Pro Gly His Thr Ser Ser Leu Val Arg Val Val Ser
100 105 110
Thr Asn Tyr Asn Gln His Ala Met Val Phe Phe Lys Phe Val Phe Gln
115 120 125
Asn Arg Glu Glu Phe Tyr Ile Thr Leu Tyr Gly Arg Thr Lys Glu Leu
130 135 140
Thr Ser Glu Leu Lys Glu Asn Phe Ile Arg Phe Ser Lys Ser Leu Gly
145 150 155 160
Leu Pro Glu Asn His Ile Val Phe Pro Val Pro Ile Asp Gln Cys Ile
165 170 175
Asp Gly

<210> 389
<211> 178
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 41BB抗運載蛋白

<400> 389
Gln Asp Ser Thr Ser Asp Leu Ile Pro Ala Pro Pro Leu Ser Lys Val
1 5 10 15

Pro Leu Gln Gln Asn Phe Gln Asp Asn Gln Phe His Gly Lys Trp Tyr
20 25 30
Val Val Gly Gln Ala Gly Asn Ile Arg Leu Arg Glu Asp Lys Asp Pro
35 40 45
His Lys Met Met Ala Thr Ile Tyr Glu Leu Lys Glu Asp Lys Ser Tyr
50 55 60
Asp Val Thr Gly Val Thr Phe Asp Asp Lys Lys Cys Thr Tyr Ala Ile
65 70 75 80
Ser Thr Phe Val Pro Gly Ser Gln Pro Gly Glu Phe Thr Leu Gly Lys
85 90 95
Ile Lys Ser Phe Pro Gly His Thr Ser Ser Leu Val Arg Val Val Ser
100 105 110
Thr Asn Tyr Asn Gln His Ala Met Val Phe Phe Lys Phe Val Phe Gln
115 120 125
Asn Arg Glu Glu Phe Tyr Ile Thr Leu Tyr Gly Arg Thr Lys Glu Leu
130 135 140
Thr Ser Glu Leu Lys Glu Asn Phe Ile Arg Phe Ser Lys Ser Leu Gly
145 150 155 160
Leu Pro Glu Asn His Ile Val Phe Pro Val Pro Ile Asp Gln Cys Ile
165 170 175
Asp Gly

<210> 390
<211> 178
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 41BB抗運載蛋白

<400> 390
Gln Asp Ser Thr Ser Asp Leu Ile Pro Ala Pro Pro Leu Ser Lys Val
1 5 10 15
Pro Leu Gln Gln Asn Phe Gln Asp Asn Gln Phe His Gly Lys Trp Tyr
20 25 30
Val Val Gly Gln Ala Gly Asn Ile Lys Leu Arg Glu Asp Lys Asp Pro
35 40 45
Asn Lys Met Met Ala Thr Ile Tyr Glu Leu Lys Glu Asp Lys Ser Tyr
50 55 60
Asp Val Thr Gly Val Thr Phe Asp Asp Lys Lys Cys Thr Tyr Ala Ile
65 70 75 80
Ser Thr Leu Val Pro Gly Ser Gln Pro Gly Glu Phe Thr Phe Gly Lys
85 90 95
Ile Lys Ser Phe Pro Gly His Thr Ser Ser Leu Val Arg Val Val Ser
100 105 110
Thr Asn Tyr Asn Gln His Ala Met Val Phe Phe Lys Phe Val Phe Gln
115 120 125
Asn Arg Glu Glu Phe Tyr Ile Thr Leu Tyr Gly Arg Thr Lys Glu Leu

130 135 140
Thr Ser Glu Leu Lys Glu Asn Phe Ile Arg Phe Ser Lys Ser Leu Gly
145 150 155 160
Leu Pro Glu Asn His Ile Val Phe Pro Val Pro Ile Asp Gln Cys Ile
165 170 175
Asp Gly

<210> 391
<211> 178
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 41BB抗運載蛋白

<400> 391
Gln Asp Ser Thr Ser Asp Leu Ile Pro Ala Pro Pro Leu Ser Lys Val
1 5 10 15
Pro Leu Gln Gln Asn Phe Gln Asp Asn Gln Phe His Gly Lys Trp Tyr
20 25 30
Val Val Gly Gln Ala Gly Asn Ile Arg Leu Arg Glu Asp Lys Asp Pro
35 40 45
Ser Lys Met Met Ala Thr Ile Tyr Glu Leu Lys Glu Asp Lys Ser Tyr
50 55 60
Asp Val Thr Ala Val Thr Phe Asp Asp Lys Lys Cys Asn Tyr Ala Ile
65 70 75 80
Ser Thr Phe Val Pro Gly Ser Gln Pro Gly Glu Phe Thr Leu Gly Lys
85 90 95
Ile Lys Ser Phe Pro Gly His Thr Ser Ser Leu Val Arg Val Val Ser
100 105 110
Thr Asn Tyr Asn Gln His Ala Met Val Phe Phe Lys Phe Val Phe Gln
115 120 125
Asn Arg Glu Glu Phe Tyr Ile Thr Leu Tyr Gly Arg Thr Lys Glu Leu
130 135 140
Thr Ser Glu Leu Lys Glu Asn Phe Ile Arg Phe Ser Lys Ser Leu Gly
145 150 155 160
Leu Pro Glu Asn His Ile Val Phe Pro Val Pro Ile Asp Gln Cys Ile
165 170 175
Asp Gly

<210> 392
<211> 184
<212> PRT
<213> 智人

<220>

<223> 人類41BBL之71-254

<400> 392

Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp
1 5 10 15
Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu
20 25 30
Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val
35 40 45
Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val
50 55 60
Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg
65 70 75 80
Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His
85 90 95
Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr
100 105 110
Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly
115 120 125
Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val
130 135 140
His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln
145 150 155 160
Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala
165 170 175
Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
180

<210> 393
<211> 170
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 人類41BBL之85-254

<400> 393

Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val
1 5 10 15
Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala
20 25 30
Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu
35 40 45
Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu
50 55 60
Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala
65 70 75 80
Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala
85 90 95

Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala
100 105 110
Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu
115 120 125
Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu
130 135 140
Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile
145 150 155 160
Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 394
<211> 175
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 人類41BBL之80-254

<400> 394
Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu
1 5 10 15
Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser
20 25 30
Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys
35 40 45
Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val
50 55 60
Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly
65 70 75 80
Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly
85 90 95
Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu
100 105 110
Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser
115 120 125
Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg
130 135 140
His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg
145 150 155 160
Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170 175

<210> 395
<211> 203
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 人類4-1BBL之52-254

<400> 395
Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser Ala Ala Ser
1 5 10 15
Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala Gly
20 25 30
Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn
35 40 45
Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu
50 55 60
Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys
65 70 75 80
Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu
85 90 95
Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu
100 105 110
Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu
115 120 125
Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser
130 135 140
Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg
145 150 155 160
Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln
165 170 175
Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu
180 185 190
Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
195 200

<210> 396
<211> 178
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 人類41BBL之71-248

<400> 396
Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp
1 5 10 15
Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu
20 25 30
Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val
35 40 45
Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val
50 55 60
Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg

65 70 75 80
Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His
85 90 95
Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr
100 105 110
Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly
115 120 125
Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val
130 135 140
His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln
145 150 155 160
Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala
165 170 175
Gly Leu

<210> 397
<211> 164
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 人類41BBL之85-248

<400> 397
Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val
1 5 10 15
Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala
20 25 30
Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu
35 40 45
Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu
50 55 60
Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala
65 70 75 80
Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala
85 90 95
Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala
100 105 110
Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu
115 120 125
Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu
130 135 140
Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile
145 150 155 160
Pro Ala Gly Leu

<210> 398
<211> 169
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 人類41BBL之80-248

<400> 398
Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu
1 5 10 15
Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser
20 25 30
Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys
35 40 45
Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val
50 55 60
Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly
65 70 75 80
Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly
85 90 95
Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu
100 105 110
Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser
115 120 125
Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg
130 135 140
His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg
145 150 155 160
Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu
165

<210> 399
<211> 197
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 人類41BBL之52-248

<400> 399
Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser Ala Ala Ser
1 5 10 15
Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala Gly
20 25 30
Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn
35 40 45
Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu
50 55 60

Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys
65 70 75 80
Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu
85 90 95
Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu
100 105 110
Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu
115 120 125
Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser
130 135 140
Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg
145 150 155 160
Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln
165 170 175
Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu
180 185 190
Ile Pro Ala Gly Leu
195

<210> 400
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 41BB sdAb

<400> 400
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ile Asn
20 25 30
Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Ala Ile Glu Ser Gly Arg Asn Thr Val Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly
85 90 95
Leu Leu Lys Gly Asn Arg Val Val Ser Pro Ser Val Ala Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
115 120

<210> 401
<211> 133
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> OX40配位體

<400> 401
Gln Val Ser His Arg Tyr Pro Arg Ile Gln Ser Ile Lys Val Gln Phe
1 5 10 15
Thr Glu Tyr Lys Lys Glu Lys Gly Phe Ile Leu Thr Ser Gln Lys Glu
20 25 30
Asp Glu Ile Met Lys Val Gln Asn Asn Ser Val Ile Ile Asn Cys Asp
35 40 45
Gly Phe Tyr Leu Ile Ser Leu Lys Gly Tyr Phe Ser Gln Glu Val Asn
50 55 60
Ile Ser Leu His Tyr Gln Lys Asp Glu Glu Pro Leu Phe Gln Leu Lys
65 70 75 80
Lys Val Arg Ser Val Asn Ser Leu Met Val Ala Ser Leu Thr Tyr Lys
85 90 95
Asp Lys Val Tyr Leu Asn Val Thr Thr Asp Asn Thr Ser Leu Asp Asp
100 105 110
Phe His Val Asn Gly Gly Glu Leu Ile Leu Ile His Gln Asn Pro Gly
115 120 125
Glu Phe Cys Val Leu
130

<210> 402
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> OX40配位體

<400> 402
Gln Val Ser His Arg Tyr Pro Arg Phe Gln Ser Ile Lys Val Gln Phe
1 5 10 15
Thr Glu Tyr Lys Lys Glu Lys Gly Phe Ile Leu Thr Ser Gln Lys Glu
20 25 30
Asp Glu Ile Met Lys Val Gln Asn Asn Ser Val Ile Ile Asn Cys Asp
35 40 45
Gly Phe Tyr Leu Ile Ser Leu Lys Gly Tyr Phe Ser Gln Glu Val Asn
50 55 60
Ile Ser Leu His Tyr Gln Lys Asp Glu Glu Pro Leu Phe Gln Leu Lys
65 70 75 80
Lys Val Arg Ser Val Asn Ser Leu Met Val Ala Ser Leu Thr Tyr Lys
85 90 95
Asp Lys Val Tyr Leu Asn Val Thr Thr Asp Asn Thr Ser Leu Asp Asp
100 105 110
Phe His Val Asn Gly Gly Glu Leu Ile Leu Ile His Gln Asn Pro Gly

115 120 125
Glu Phe Cys Val Leu
130

<210> 403
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> OX40配位體

<400> 403
Gln Val Ser His Arg Tyr Pro Arg Ile Gln Ser Ile Lys Val Gln Phe
1 5 10 15
Thr Glu Tyr Lys Lys Glu Lys Gly Phe Ile Leu Thr Ser Gln Lys Glu
20 25 30
Asp Glu Ile Met Lys Val Gln Asn Asn Ser Val Ile Ile Asn Cys Asp
35 40 45
Gly Phe Tyr Leu Ile Ser Leu Lys Gly Tyr Phe Ser Gln Glu Val Asn
50 55 60
Ile Ser Leu His Tyr Gln Lys Asp Glu Glu Pro Leu Phe Gln Leu Lys
65 70 75 80
Lys Val Arg Ser Val Asn Ser Leu Met Val Ala Ser Leu Thr Tyr Lys
85 90 95
Asp Lys Val Tyr Leu Asn Val Thr Thr Asp Asn Thr Ser Leu Asp Asp
100 105 110
Phe His Val Asn Gly Gly Glu Leu Ile Leu Ile His Gln Asn Pro Gly
115 120 125
Glu Phe Cys Val Leu
130

<210> 404
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> OX40配位體

<400> 404
Gln Val Ser His Arg Tyr Pro Arg Ile Gln Ser Ile Lys Val Gln Phe
1 5 10 15
Thr Glu Tyr Lys Lys Glu Lys Gly Phe Ile Leu Thr Ser Gln Lys Glu
20 25 30
Asp Glu Ile Met Lys Val Gln Asn Asn Ser Val Ile Ile Asn Cys Asp
35 40 45
Gly Phe Tyr Leu Ile Ser Leu Lys Gly Tyr Phe Ser Gln Glu Val Asn

50 55 60
Ile Ser Leu His Tyr Gln Lys Asp Glu Glu Pro Leu Phe Gln Leu Lys
65 70 75 80
Lys Val Arg Ser Val Asn Ser Leu Met Val Ala Ser Leu Thr Tyr Lys
85 90 95
Asp Lys Val Tyr Leu Asn Val Thr Thr Asp Asn Thr Ser Leu Asp Asp
100 105 110
Phe His Val Asn Gly Gly Glu Leu Ile Leu Ile His Gln Asn Pro Gly
115 120 125
Glu Phe Cys Val Leu
130

<210> 405
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> OX40配位體

<400> 405
Gln Val Ser His Arg Tyr Pro Arg Ile Gln Ser Ile Lys Val Gln Phe
1 5 10 15
Thr Glu Tyr Lys Lys Glu Lys Gly Phe Ile Leu Thr Ser Gln Lys Glu
20 25 30
Asp Glu Ile Met Lys Val Gln Asn Asn Ser Val Ile Ile Asn Cys Asp
35 40 45
Gly Phe Tyr Leu Ile Ser Leu Lys Gly Tyr Phe Ser Gln Glu Val Asn
50 55 60
Ile Ser Leu His Tyr Gln Lys Asp Glu Glu Pro Leu Phe Gln Leu Lys
65 70 75 80
Lys Val Arg Ser Val Asn Ser Leu Met Val Ala Ser Leu Thr Tyr Lys
85 90 95
Asp Lys Val Tyr Leu Asn Val Thr Thr Asp Asn Thr Ser Leu Asp Asp
100 105 110
Phe His Val Asn Gly Gly Glu Leu Ile Leu Ile His Gln Asn Pro Gly
115 120 125
Glu Phe Cys Val Leu
130

<210> 406
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> OX40 VH

<400> 406
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 407
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> OX40 VL

<400> 407
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105

<210> 408
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> OX40 VH

<400> 408

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Gly	Ser
			20					25					30		
Ala	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Ser	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Gly	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Ala	Asn	Ser	Tyr	Ala	Thr	Ala	Tyr	Ala	Ala
	50					55					60				
Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr
65					70					75					80
Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
				85					90					95	
Tyr	Cys	Thr	Ser	Gly	Ile	Tyr	Asp	Ser	Ser	Gly	Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly
			100					105					110		
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
		115					120								

<210> 409
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> OX40 VL

<400> 409

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
1				5				10					15		
Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	His	Ser
			20					25					30		
Asn	Gly	Tyr	Asn	Tyr	Leu	Asp	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser
		35					40					45			
Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Gly	Ser	Asn	Arg	Ala	Ser	Gly	Val	Pro
	50					55					60				
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
65					70					75					80
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	Ala
				85					90					95	
Leu	Gln	Thr	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
			100					105					110		

<210> 410
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> OX40 sdAb

<400> 410
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ala
            20   25   30
Phe Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Ser Ile Ser Asn Arg Gly Leu Lys Thr Ala Tyr Ala Glu Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ser Arg Asp Val Asp Gly Asp Phe Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
            100   105   110
Val Lys Pro
        115

<210> 411
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GITR配位體

<400> 411
Gln Leu Glu Thr Ala Lys Glu Pro Cys Met Ala Lys Phe Gly Pro Leu
 1   5   10   15
Pro Ser Lys Trp Gln Met Ala Ser Ser Glu Pro Pro Cys Val Asn Lys
            20   25   30
Val Ser Asp Trp Lys Leu Glu Ile Leu Gln Asn Gly Leu Tyr Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Gln Val Ala Pro Asn Ala Asn Tyr Asn Asp Val Ala Pro Phe
    50   55   60
Glu Val Arg Leu Tyr Lys Asn Lys Asp Met Ile Gln Thr Leu Thr Asn
65   70   75   80
Lys Ser Lys Ile Gln Asn Val Gly Gly Thr Tyr Glu Leu His Val Gly
                85   90   95
Asp Thr Ile Asp Leu Ile Phe Asn Ser Glu His Gln Val Leu Lys Asn
            100   105   110
Asn Thr Tyr Trp Gly Ile Ile Leu Leu Ala Asn Pro Gln Phe Ile Ser
        115   120   125

<210> 412
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GITR VH

<400> 412
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Val Gly Gly Tyr Tyr Asp Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 413
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GITR VL

<400> 413
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
20 25 30
Gly Val Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45
Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Ile Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Lys
85 90 95
Glu Val Thr Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 414
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GITR VH

<400> 414

Gln	Val	Thr	Leu	Arg	Glu	Ser	Gly	Pro	Ala	Leu	Val	Lys	Pro	Thr	Gln
1				5				10					15		
Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Phe	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Ser	Thr	Ser
			20					25				30			
Gly	Met	Gly	Val	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Ala	Leu	Glu
		35					40					45			
Trp	Leu	Ala	His	Ile	Trp	Trp	Asp	Asp	Asp	Lys	Tyr	Tyr	Gln	Pro	Ser
	50					55					60				
Leu	Lys	Ser	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Val
65					70					75					80
Val	Leu	Thr	Met	Thr	Asn	Met	Asp	Pro	Val	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr
				85					90					95	
Cys	Ala	Arg	Thr	Arg	Arg	Tyr	Phe	Pro	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
			100					105					110		
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
		115													

<210> 415
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GITR VL

<400> 415

Glu	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Val	Ser	Pro	Gly
1				5				10					15		
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asn	Val	Gly	Thr	Asn
			20					25				30			
Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Arg	Tyr	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser
65					70					75					80
Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Asn	Thr	Asp	Pro	Leu
				85					90					95	

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 416
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GITR sdAb

<400> 416
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Val Phe Ser Ile Asp
20 25 30
Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45
Ala Val Leu Ser Gly Ile Ser Ser Ala Lys Tyr Ala Ala Ser Ala Pro
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr
85 90 95
Ala Asp Val Ser Thr Gly Trp Gly Arg Asp Ala His Gly Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
115

<210> 417
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VL (CON)

<400> 417
Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30
Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
35 40 45
Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95
His Trp Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 418
<211> 504
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> B7-H3 x CD3雙特異性DART-A雙功能抗體之第一多肽鏈

<400> 418
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110
Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
115 120 125
Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
130 135 140
Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
145 150 155 160
Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr
165 170 175
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
180 185 190
Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr
195 200 205
Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val
210 215 220
Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
225 230 235 240
Gly Gly Cys Gly Gly Gly Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys Glu Val Ala
245 250 255
Ala Leu Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu
260 265 270
Glu Lys Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

275 280 285

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

290 295 300

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

305 310 315 320

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

325 330 335

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

340 345 350

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

355 360 365

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

370 375 380

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

385 390 395 400

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

405 410 415

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

420 425 430

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

435 440 445

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

450 455 460

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

465 470 475 480

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

485 490 495

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

500

<210> 419
<211> 274
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> B7-H3 x CD3雙特異性DART-A雙功能抗體之第二多肽鏈

<400> 419

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95
Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly
100 105 110
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
130 135 140
Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
145 150 155 160
Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser Ser Asp Ser Ser Ala Ile
165 170 175
Tyr Tyr Ala Asp Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
180 185 190
Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp
195 200 205
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Arg Gly Arg Glu Asn Ile Tyr Tyr Gly
210 215 220
Ser Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
225 230 235 240
Gly Gly Cys Gly Gly Gly Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys Val Ala
245 250 255
Ala Leu Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu
260 265 270
Lys Glu

<210> 420
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> B7-H3 x CD3雙特異性DART-A雙功能抗體之第三多肽鏈

<400> 420
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys
225

<210> 421
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz18H10v1

<400> 421
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Met Thr Gly Ala Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Asp Leu Val
35 40 45
Ser Leu Ile Gly Asn Tyr Val Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
50 55 60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
65 70 75 80
Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu
85 90 95
Tyr Thr Asp Asn Leu Gly Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Lys Pro Gly Gly
115

<210> 422
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz18H10v2

<400> 422
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Met Thr Gly Ala Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45
Ser Leu Ile Gly Asn Tyr Val Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
50 55 60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
65 70 75 80
Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu
85 90 95
Tyr Thr Asp Asn Leu Gly Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Lys Pro Gly Gly
115

<210> 423
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz18H10v3

<400> 423
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Met Thr Gly Ala Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45
Ser Leu Ile Gly Asn Tyr Val Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
50 55 60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
65 70 75 80
Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu
85 90 95
Tyr Thr Asp Asn Leu Gly Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Lys Pro Gly Gly
115

<210> 424
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz18H10v4

<400> 424
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Met Thr Gly Ala Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45
Ala Leu Ile Gly Asn Tyr Val Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
50 55 60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
65 70 75 80
Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu
85 90 95
Tyr Thr Asp Asn Leu Gly Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Lys Pro Gly Gly
115

<210> 425
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz18H10v5

<400> 425
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Met Thr Gly Ala Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45
Ala Leu Ile Gly Asn Tyr Val Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
50 55 60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
65 70 75 80
Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu
85 90 95
Tyr Thr Asp Asn Leu Gly Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Lys Pro Gly Gly
115

<210> 426
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz18H10v6

<400> 426
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Val Thr Gly Ala Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45
Ala Leu Ile Gly Asn Tyr Val Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
50 55 60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
65 70 75 80
Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu
85 90 95
Tyr Thr Asp Asn Leu Gly Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Lys Pro Gly Gly
115

<210> 427
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz18H10v7

<400> 427
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Thr Gly Ala Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45
Ala Leu Ile Gly Asn Tyr Val Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
50 55 60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
65 70 75 80

Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu
85 90 95
Tyr Thr Asp Asn Leu Gly Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Lys Pro Gly Gly
115

<210> 428
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz18H10v8

<400> 428
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Val Thr Gly Ala Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45
Ser Leu Ile Gly Asn Tyr Val Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
50 55 60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
65 70 75 80
Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu
85 90 95
Tyr Thr Asp Asn Leu Gly Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Lys Pro Gly Gly
115

<210> 429
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz18H10v9

<400> 429
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Val Thr Gly Ala Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

Ser Leu Ile Gly Asn Tyr Val Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
50 55 60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
65 70 75 80
Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu
85 90 95
Tyr Thr Asp Asn Leu Gly Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Lys Pro Gly Gly
115

<210> 430
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz18H10v10

<400> 430
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Met Thr Gly Ala Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45
Ser Leu Ile Gly Asn Tyr Val Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
50 55 60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
65 70 75 80
Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu
85 90 95
Tyr Thr Asp Asn Leu Gly Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Lys Pro Gly Gly
115

<210> 431
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz18H10v11

<400> 431
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Val Thr Gly Ala Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45
Ser Leu Ile Gly Asn Tyr Val Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
50 55 60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
65 70 75 80
Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu
85 90 95
Tyr Thr Asp Asn Leu Gly Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Lys Pro Gly Gly
115

<210> 432
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz18H10v12

<400> 432
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Val Thr Gly Ala Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45
Ala Leu Ile Gly Asn Tyr Val Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
50 55 60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
65 70 75 80
Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu
85 90 95
Tyr Thr Asp Asn Leu Gly Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Lys Pro Gly Gly
115

<210> 433
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz18H10v13

<400> 433
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Met Thr Gly Ala Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45
Ala Leu Ile Gly Asn Tyr Val Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
50 55 60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
65 70 75 80
Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu
85 90 95
Tyr Thr Asp Asn Leu Gly Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Lys Pro Gly Gly
115

<210> 434
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz18H10v14

<400> 434
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Val Thr Gly Ala Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45
Ala Leu Ile Gly Asn Tyr Val Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
50 55 60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
65 70 75 80
Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu
85 90 95
Tyr Thr Asp Asn Leu Gly Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Lys Pro Gly Gly
115

<210> 435
<211> 117
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> hz18H10v15

<400> 435

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Glu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Ser	Ile	Thr	Gly	Ala	Asn
			20					25					30		
Thr	Met	Gly	Trp	Tyr	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gln	Arg	Asp	Leu	Val
		35					40					45			
Ala	Leu	Ile	Gly	Asn	Tyr	Val	Thr	His	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val	Lys	Gly
	50					55					60				
Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln
65					70					75					80
Met	Ser	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Tyr	Leu
				85					90					95	
Tyr	Thr	Asp	Asn	Leu	Gly	Thr	Ser	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
			100					105					110		
Val	Lys	Pro	Gly	Gly											
		115													

<210> 436
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz18H10v16

<400> 436

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Glu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Ser	Ile	Thr	Gly	Ala	Asn
			20					25					30		
Thr	Met	Gly	Trp	Tyr	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gln	Arg	Asp	Leu	Val
		35					40					45			
Ala	Leu	Ile	Gly	Asn	Tyr	Val	Thr	His	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val	Lys	Gly
	50					55					60				
Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Glu	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr	Leu	Gln
65					70					75					80
Met	Ser	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Tyr	Leu
				85					90					95	
Tyr	Thr	Asp	Asn	Leu	Gly	Thr	Ser	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
			100					105					110		
Val	Lys	Pro	Gly	Gly											
		115													

<210> 437
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz18H10v17

<400> 437
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Thr Gly Ala Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45
Ala Leu Ile Gly Asn Tyr Val Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
50 55 60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
65 70 75 80
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu
85 90 95
Tyr Thr Asp Asn Leu Gly Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Lys Pro Gly Gly
115

<210> 438
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1

<400> 438
Gly Ser Met Thr Gly Ala Asn Thr Met Gly
1 5 10

<210> 439
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1

<400> 439

Gly Ser Val Thr Gly Ala Asn Thr Met Gly
1 5 10

<210> 440
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1

<400> 440
Gly Ser Ile Thr Gly Ala Asn Thr Met Gly
1 5 10

<210> 441
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2

<400> 441
Leu Ile Gly Asn Tyr Val Thr His
1 5

<210> 442
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 442
Tyr Thr Asp Asn Leu Gly Thr Ser
1 5

<210> 443
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 18H10

<400> 443
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Ser Met Thr Gly Ala Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45
Ala Leu Ile Gly Asn Tyr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
50 55 60
Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Thr Val Ile Leu Gln Met Asn
65 70 75 80
Ser Leu Asn Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu Tyr Thr
85 90 95
Asp Asn Leu Gly Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys
100 105 110
Pro Gly Gly
115

<210> 444
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 444
Pro Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 445
<211> 225
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 杵Fc

<400> 445
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro
225

<210> 446
<211> 225
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 杵Fc

<400> 446
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Arg Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140
Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro
225

<210> 447
<211> 222
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 杵Fc

<400> 447
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
20 25 30
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
115 120 125
Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys
130 135 140
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
195 200 205

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
210 215 220

<210> 448
<211> 222
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 臼Fc

<400> 448
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Arg Ser Arg
20 25 30
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu
115 120 125
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys
130 135 140
Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
195 200 205
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
210 215 220

<210> 449
<211> 225
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 臼Fc

<400> 449
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro
225

<210> 450
<211> 222
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 臼Fc

<400> 450
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
20 25 30
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

50 55 60
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu
115 120 125
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys
130 135 140
Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
195 200 205
Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
210 215 220

<210> 451
<211> 225
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 杵Fc

<400> 451
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Val
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro
225

<210> 452
<211> 222
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 杵Fc

<400> 452
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser Arg
20 25 30
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
115 120 125
Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys
130 135 140
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Val His Glu Ala
195 200 205
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

210 215 220

<210> 453
<211> 225
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 臼Fc

<400> 453

Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly
1				5				10					15		
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Tyr
			20					25					30		
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
		35					40					45			
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
	50					55					60				
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
65					70					75					80
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
				85					90					95	
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
			100					105					110		
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
		115					120					125			
Cys	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
	130					135					140				
Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
145					150					155					160
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
				165					170					175	
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val
			180					185					190		
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Val
		195					200					205			
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	Arg	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser
	210					215					220				
Pro															
225															

<210> 454
<211> 222
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 白Fc

<400> 454

Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Gly	Gly	Pro	Ser
1				5				10					15		
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ile	Ser	Arg
			20					25					30		
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro
		35					40					45			
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
	50					55					60				
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val
65					70					75					80
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr
				85					90					95	
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr
			100					105					110		
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Cys	Thr	Leu
		115					120					125			
Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Ser	Cys
	130					135					140				
Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser
145					150					155					160
Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp
				165					170					175	
Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser
			180					185					190		
Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Val	His	Glu	Ala
		195					200					205			
Leu	His	Asn	Arg	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro		
	210					215					220				

<210> 455
<211> 225
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> B7H3-LC

<400> 455

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Phe
			20					25					30		
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ala	Tyr	Ile	Ser	Ser	Asp	Ser	Ser	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Thr	Val
	50					55					60				

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Gly Arg Gly Arg Glu Asn Ile Tyr Tyr Gly Ser Arg Leu Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220
Cys
225

<210> 456
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> B7H3-Fd

<400> 456
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 457
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-Het-1

<400> 457
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
1 5 10 15
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
20 25 30
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu
35 40 45
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
50 55 60
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
65 70 75 80
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
85 90 95
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
100 105 110
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
115 120 125
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
130 135 140
Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
145 150 155 160
Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
165 170 175
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
180 185 190
Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
195 200 205
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
210 215 220

Gly Lys
225

<210> 458
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-Het-2

<400> 458

Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly
1				5				10					15		
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
			20					25					30		
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Lys	His	Glu
		35					40					45			
Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
	50					55					60				
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg
65					70					75					80
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys
				85					90					95	
Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu
			100					105					110		
Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr
		115					120					125			
Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Gln	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Lys	Leu
	130					135					140				
Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp
145					150					155					160
Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val
				165					170					175	
Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp
			180					185					190		
Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His
		195					200					205			
Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro
	210					215					220				

Gly Lys
225

<210> 459
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL21

<400> 459

Gln	Ala	Val	Val	Thr	Gln	Glu	Pro	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		
Thr	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Gly	Ser	Ser	Thr	Gly	Ala	Val	Thr	Thr	Ser
			20					25					30		
Asn	Tyr	Ala	Asn	Trp	Val	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ser	Pro	Arg	Gly
		35					40					45			
Leu	Ile	Gly	Gly	Thr	Asn	Lys	Arg	Ala	Pro	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Leu	Leu	Gly	Gly	Lys	Ala	Ala	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Ala
65					70					75					80
Gln	Pro	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Leu	Trp	Tyr	Ser	Asn
				85					90					95	
His	Trp	Val	Phe	Gly	Cys	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu			
			100					105							

<210> 460
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH32

<400> 460

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Thr	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Gly	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp
	50					55					60				
Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr
65					70					75					80
Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
				85					90					95	
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asp	Ser	Tyr	Val	Ser	Trp	Phe
			100					105					110		
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
		115					120					125			

<210> 461
<211> 109
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> VL20

<400> 461
Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
            20   25   30
Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly
        35   40   45
Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
    50   55   60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65   70   75   80
Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
                85   90   95
His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100   105

<210> 462
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH34

<400> 462
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20   25   30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
    50   55   60
Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Lys Asn Thr
65   70   75   80
Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85   90   95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100   105   110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
        115   120

<210> 463

<211> 225
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1杵

<400> 463
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro
225

<210> 464
<211> 225
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1杵

<400> 464
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Arg Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro
225

<210> 465
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 465
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 466
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> hz58E05v55

<400> 466

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Glu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		
His	Met	Ser	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gln	Arg	Glu	Leu	Val
		35					40					45			
Ala	Thr	Ser	His	His	Gly	Gly	Thr	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gly	Ser	Val	Lys
	50					55					60				
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr	Leu
65					70					75					80
Gln	Met	Asn	Thr	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Lys
				85					90					95	
Ala	Asp	His	Gly	Tyr	Gln	Gly	Arg	Gly	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
			100					105					110		
Val	Thr	Val	Lys	Pro											
		115													

<210> 467
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v51

<400> 467

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Glu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Phe	Ser	Ser	Asn
			20					25					30		
Val	Met	Met	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Thr	Ile	Tyr	Ser	Ser	Gly	Thr	Gly	Thr	Phe	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Ser	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Thr	Ser	Gly	Pro	Val	Arg	Gly	Trp	Gly	Pro	Arg	Ser	Gln	Gly	Thr
			100					105					110		
Leu	Val	Thr	Val	Lys	Pro										
		115													

<210> 468
<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 41BB CDR1

<400> 468
Gly Phe Ser Phe Ser Ile Asn Ala Met Gly
 1   5   10

<210> 469
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 41BB CDR2

<400> 469
Ala Ile Glu Ser Gly Arg Asn Thr Val
 1   5

<210> 470
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 41BB CDR3

<400> 470
Leu Lys Gly Asn Arg Val Val Ser Pro Ser Val Ala Tyr
 1   5   10

<210> 471
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH CDR1

<400> 471
Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn
 1   5   10

<210> 472
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH CDR2

<400> 472
Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr
 1   5   10

<210> 473
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD3-VH7、VH33 CDR3

<400> 473
His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr
 1   5   10

<210> 474
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD3-VL2、VL21 CDR3

<400> 474
Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val
 1   5

<210> 475
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD3-VL8 CDR3

<400> 475
Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
 1   5

<210> 476
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD3 VH33 CDR1

<400> 476
Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn
1 5 10

<210> 477
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD3 VH33 CDR1

<400> 477
Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr
1 5 10

<210> 478
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD3 VL21 CDR1

<400> 478
Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn
1 5 10

<210> 479
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD3 VL21 CDR2

<400> 479

Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro
1 5

<210> 480
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD3-VH33

<400> 480
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 481
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 41BB sdAb

<400> 481
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ile Asn
20 25 30
Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Ala Ile Glu Ser Gly Arg Asn Thr Val Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly
85 90 95
Leu Leu Lys Gly Asn Arg Val Val Ser Pro Ser Val Ala Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
115 120

<210> 482
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 482
Ile Glu Pro Asp Pro
1 5

<210> 483
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 483
Arg Trp Gly Ser Pro Asp Tyr Tyr His Asp Asp Val Asp Tyr
1 5 10

<210> 484
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 484
Gly Glu Pro Ile Arg Val Gly Glu Lys Ser Gly Tyr Asp Tyr
1 5 10

<210> 485
<211> 15
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 485
Gly Pro Arg Asp Tyr Phe Ser Asp Leu Glu Val Asp Phe Gly Ser
1 5 10 15

<210> 486
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 486
Gly Leu Pro Ile Arg Val Gly Val Pro Gly Gly Tyr Asp Tyr
1 5 10

<210> 487
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 487
Ala Ser Phe Ala Tyr Leu Ser Thr Tyr Thr His His Tyr Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 488
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 488
Ser Arg Ser Ala Ile Ser Arg Lys Ala Thr Asp Phe Gly Ser
1 5 10

<210> 489

<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v52

<400> 489

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Glu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Phe	Ser	Ser	Asn
			20				25					30			
Val	Met	Met	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Thr	Ile	Tyr	Ser	Ser	Gly	Thr	Gly	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Ser	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Thr	Ser	Gly	Pro	Val	Arg	Gly	Trp	Gly	Pro	Arg	Ser	Gln	Gly	Thr
			100					105					110		
Leu	Val	Thr	Val	Lys	Pro										
		115													

<210> 490
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v5 3

<400> 490

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Glu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Phe	Gly	Ser	Asn
			20				25					30			
Val	Met	Met	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Thr	Ile	Tyr	Ser	Ser	Gly	Thr	Gly	Thr	Phe	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Ser	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Thr	Ser	Gly	Pro	Val	Arg	Gly	Trp	Gly	Pro	Arg	Ser	Gln	Gly	Thr
			100					105					110		
Leu	Val	Thr	Val	Lys	Pro										

<210> 491
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> REPEAT
<222> (3)...(5)
<223> 重複0至10次

<220>
<223> 連接子

<400> 491
Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 492
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v1

<400> 492
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Gly Ser Asn
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Ser Gly Thr Gly Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Ser Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 493
<211> 118

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v2

<400> 493
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Gly Ser Asn
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Ser Gly Thr Gly Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Ser Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 494
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v3

<400> 494
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Gly Ser Asn
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Ser Gly Thr Gly Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 495
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v7

<400> 495
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Gly Ser Asn
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Ser Gly Thr Gly Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Ser Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 496
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v8

<400> 496
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Gly Ser Asn
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Ser Gly Thr Gly Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Ser Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 497
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz1A5v9

<400> 497
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Gly Ser Asn
20 25 30
Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Tyr Ser Arg Gly Thr Gly Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Pro Val Arg Gly Trp Gly Pro Arg Ser Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 498
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz57B04v3

<400> 498
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Arg Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ser Val Val Asn Trp Ser Gly Gly Ser Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Gly Gly Ala Tyr Ser Gly Pro Tyr Tyr Asp Thr Arg Gln Tyr
100 105 110
Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
115 120 125

<210> 499
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz57B04v4

<400> 499
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Arg Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Val Val Asn Trp Ser Gly Gly Ser Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Gly Gly Ala Tyr Ser Gly Pro Tyr Tyr Asp Thr Arg Gln Tyr
100 105 110
Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
115 120 125

<210> 500
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz57B04v8

<400> 500
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Pro Ser Glu Arg Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Val Val Asn Trp Ser Gly Gly Ser Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Gly Gly Ala Tyr Ser Gly Pro Tyr Tyr Asp Thr Arg Gln Tyr
100 105 110
Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
115 120 125

<210> 501
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz57B04v9

<400> 501
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Arg Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Val Val Asn Trp Ser Gly Gly Ser Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu His Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Gly Gly Ala Tyr Ser Gly Pro Tyr Tyr Asp Thr Arg Gln Tyr
100 105 110
Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
115 120 125

<210> 502
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz57B04v23

<400> 502

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Pro Ser Glu Arg Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Val Val Asn Trp Ser Gly Gly Ser Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Gly Gly Ala Tyr Ser Gly Pro Tyr Tyr Asp Thr Arg Gln Tyr
100 105 110
Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
115 120 125

<210> 503
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz57B04v24

<400> 503
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Pro Ser Glu Arg Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Val Val Asn Trp Gly Gly Gly Ser Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Gly Gly Ala Tyr Ser Gly Pro Tyr Tyr Asp Thr Arg Gln Tyr
100 105 110
Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
115 120 125

<210> 504
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v1

<400> 504
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Met Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ser Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Asn Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 505
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v2

<400> 505
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Met Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ser Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Asn Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 506

<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v3

<400> 506

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Glu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Ser	Thr	Phe	Ser	Met	Tyr
			20				25					30			
His	Met	Ser	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gln	Arg	Glu	Pro	Val
		35					40					45			
Ser	Thr	Ser	His	His	Gly	Gly	Thr	Thr	Asn	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val	Lys
	50					55					60				
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr	Leu
65					70					75					80
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Lys
				85					90					95	
Ala	Asp	His	Gly	Tyr	Asn	Gly	Arg	Gly	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
			100					105					110		
Val	Thr	Val	Lys	Pro											
		115													

<210> 507
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v4

<400> 507

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Glu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Ser	Thr	Phe	Ser	Met	Tyr
			20				25					30			
His	Met	Ser	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gln	Arg	Glu	Pro	Val
		35					40					45			
Ala	Thr	Ser	His	His	Gly	Gly	Thr	Thr	Asn	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val	Lys
	50					55					60				
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr	Leu
65					70					75					80
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Lys
				85					90					95	
Ala	Asp	His	Gly	Tyr	Asn	Gly	Arg	Gly	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
			100					105					110		
Val	Thr	Val	Lys	Pro											

115

<210> 508
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v5

<400> 508

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Glu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Ser	Thr	Phe	Ser	Met	Tyr
			20					25					30		
His	Met	Ser	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gln	Arg	Glu	Pro	Val
		35					40					45			
Ala	Thr	Ser	His	His	Gly	Gly	Thr	Thr	Asn	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val	Lys
	50					55					60				
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr	Leu
65					70					75					80
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Lys
				85					90					95	
Ala	Asp	His	Gly	Tyr	Gln	Gly	Arg	Gly	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
			100				105				110				
Val	Thr	Val	Lys	Pro											
		115													

<210> 509
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v6

<400> 509

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Glu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Ser	Thr	Phe	Ser	Met	Tyr
			20					25					30		
His	Met	Ser	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gln	Arg	Glu	Pro	Val
		35					40					45			
Ala	Thr	Ser	His	His	Gly	Gly	Thr	Thr	Asn	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val	Lys
	50					55					60				
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr	Leu
65					70					75					80
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Lys

85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Asn Ala Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 510
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v7

<400> 510
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Met Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Asn Thr Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 511
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v8

<400> 511
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Met Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys

50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Asn Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 512
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v9

<400> 512
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Met Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Gln Gly Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 513
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v10

<400> 513
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Met Tyr

20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Asn Ala Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 514
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz58E05v11

<400> 514
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Met Tyr
20 25 30
His Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val
35 40 45
Ala Thr Ser His His Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Ala Asp His Gly Tyr Asn Thr Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Pro
115

<210> 515
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> h57B06v5

<400> 515
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Ala Ile Ser Ser Glu Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Asn Met
50 55 60
Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Val Lys Gly Val Gly Trp Pro Gln Glu Gln Ala Ser Tyr Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
115 120

<210> 516
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> h57B06v6

<400> 516
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Ala Ile Ser Ser Glu Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Met
50 55 60
Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Val Lys Gly Val Gly Trp Pro Gln Glu Gln Ala Ser Tyr Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
115 120

<210> 517
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> h57B06v7

<400> 517
Gln Val Gln Leu Val Gln Asp Gly Asp Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
 1   5   10   15
Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln
            20   25   30
Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Ser Ser Glu Gly
        35   40   45
Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Asn Met Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser
    50   55   60
Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg
65   70   75   80
Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Val Lys Gly Val Gly Trp
                85   90   95
Pro Gln Glu Gln Ala Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100   105   110
Thr Val Lys Pro
        115

<210> 518
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> h57B06v8

<400> 518
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val
        35   40   45
Ala Ala Ile Ser Ser Glu Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Val Lys Gly Val Gly Trp Pro Gln Glu Gln Ala Ser Tyr Asp Tyr
            100   105   110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro
        115   120

<210> 519
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 18H10

<400> 519
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Ser Met Thr Gly Ala Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45
Ala Leu Ile Gly Asn Tyr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
50 55 60
Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Thr Val Ile Leu Gln Met Asn
65 70 75 80
Ser Leu Asn Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu Tyr Thr
85 90 95
Asp Asn Leu Gly Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys
100 105 110
Pro

<210> 520
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz18H10v1

<400> 520
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Met Thr Gly Ala Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Asp Leu Val
35 40 45
Ser Leu Ile Gly Asn Tyr Val Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
50 55 60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
65 70 75 80
Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu
85 90 95
Tyr Thr Asp Asn Leu Gly Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Lys Pro
115

<210> 521
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz18H10v2

<400> 521
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Met Thr Gly Ala Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45
Ser Leu Ile Gly Asn Tyr Val Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
50 55 60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
65 70 75 80
Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu
85 90 95
Tyr Thr Asp Asn Leu Gly Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Lys Pro
115

<210> 522
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz18H10v3

<400> 522
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Met Thr Gly Ala Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45
Ser Leu Ile Gly Asn Tyr Val Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
50 55 60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
65 70 75 80

Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu
85 90 95
Tyr Thr Asp Asn Leu Gly Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Lys Pro
115

<210> 523
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz18H10v4

<400> 523
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Met Thr Gly Ala Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45
Ala Leu Ile Gly Asn Tyr Val Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
50 55 60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
65 70 75 80
Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu
85 90 95
Tyr Thr Asp Asn Leu Gly Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Lys Pro
115

<210> 524
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz18H10v5

<400> 524
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Met Thr Gly Ala Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

Ala Leu Ile Gly Asn Tyr Val Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
50 55 60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
65 70 75 80
Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu
85 90 95
Tyr Thr Asp Asn Leu Gly Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Lys Pro
115

<210> 525
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz18H10v6

<400> 525
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Val Thr Gly Ala Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45
Ala Leu Ile Gly Asn Tyr Val Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
50 55 60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
65 70 75 80
Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu
85 90 95
Tyr Thr Asp Asn Leu Gly Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Lys Pro
115

<210> 526
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz18H10v7

<400> 526
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Thr Gly Ala Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45
Ala Leu Ile Gly Asn Tyr Val Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
50 55 60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
65 70 75 80
Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu
85 90 95
Tyr Thr Asp Asn Leu Gly Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Lys Pro
115

<210> 527
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz18H10v8

<400> 527
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Val Thr Gly Ala Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45
Ser Leu Ile Gly Asn Tyr Val Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
50 55 60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
65 70 75 80
Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu
85 90 95
Tyr Thr Asp Asn Leu Gly Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Lys Pro
115

<210> 528
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz18H10v9

<400> 528
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Val Thr Gly Ala Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45
Ser Leu Ile Gly Asn Tyr Val Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
50 55 60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
65 70 75 80
Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu
85 90 95
Tyr Thr Asp Asn Leu Gly Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Lys Pro
115

<210> 529
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz18H10v10

<400> 529
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Met Thr Gly Ala Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45
Ser Leu Ile Gly Asn Tyr Val Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
50 55 60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
65 70 75 80
Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu
85 90 95
Tyr Thr Asp Asn Leu Gly Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Lys Pro
115

<210> 530
<211> 115
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> hz18H10v11

<400> 530

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Glu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Ser	Val	Thr	Gly	Ala	Asn
			20					25					30		
Thr	Met	Gly	Trp	Tyr	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gln	Arg	Asp	Leu	Val
		35					40					45			
Ser	Leu	Ile	Gly	Asn	Tyr	Val	Thr	His	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val	Lys	Gly
	50					55					60				
Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Glu	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr	Leu	Gln
65					70					75					80
Met	Ser	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Tyr	Leu
				85					90					95	
Tyr	Thr	Asp	Asn	Leu	Gly	Thr	Ser	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
			100					105					110		
Val	Lys	Pro													
		115													

<210> 531
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz18H10v12

<400> 531

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Glu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Ser	Val	Thr	Gly	Ala	Asn
			20					25					30		
Thr	Met	Gly	Trp	Tyr	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gln	Arg	Asp	Leu	Val
		35					40					45			
Ala	Leu	Ile	Gly	Asn	Tyr	Val	Thr	His	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val	Lys	Gly
	50					55					60				
Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Glu	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr	Leu	Gln
65					70					75					80
Met	Ser	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Tyr	Leu
				85					90					95	
Tyr	Thr	Asp	Asn	Leu	Gly	Thr	Ser	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
			100					105					110		
Val	Lys	Pro													
		115													

<210> 532
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz18H10v13

<400> 532
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Met Thr Gly Ala Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45
Ala Leu Ile Gly Asn Tyr Val Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
50 55 60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
65 70 75 80
Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu
85 90 95
Tyr Thr Asp Asn Leu Gly Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Lys Pro
115

<210> 533
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz18H10v14

<400> 533
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Val Thr Gly Ala Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45
Ala Leu Ile Gly Asn Tyr Val Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
50 55 60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
65 70 75 80
Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu
85 90 95
Tyr Thr Asp Asn Leu Gly Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110
Val Lys Pro
115

<210> 534
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz18H10v15

<400> 534
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Thr Gly Ala Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45
Ala Leu Ile Gly Asn Tyr Val Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
50 55 60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
65 70 75 80
Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu
85 90 95
Tyr Thr Asp Asn Leu Gly Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Lys Pro
115

<210> 535
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz18H10v16

<400> 535
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Thr Gly Ala Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45
Ala Leu Ile Gly Asn Tyr Val Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
50 55 60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln

65 70 75 80
Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu
85 90 95
Tyr Thr Asp Asn Leu Gly Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Lys Pro
115

<210> 536
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hz18H10v17

<400> 536
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Thr Gly Ala Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45
Ala Leu Ile Gly Asn Tyr Val Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
50 55 60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
65 70 75 80
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu
85 90 95
Tyr Thr Asp Asn Leu Gly Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Lys Pro
115

<210> 537
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH 312557

<400> 537
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Lys Asp Ser Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Arg Leu Gly Gly Ala Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 538
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VH 312557 G44C

<400> 538
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Lys Asp Ser Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Arg Leu Gly Gly Ala Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 539
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VL 312557

<400> 539
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 540
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗CD3 VL 312557 Q100C

<400> 540
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 541
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD3-VH-G

<400> 541
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Leu Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 542
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD3-VH-G

<400> 542
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Leu Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 543
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> VK1-39Jk5

<400> 543

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5				10						15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		
Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Thr	Pro	Pro
				85					90					95	
Ile	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys				
			100					105							

<210> 544
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VK1-39Jk5 Q100C

<400> 544

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5				10						15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		
Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Thr	Pro	Pro
				85					90					95	
Ile	Thr	Phe	Gly	Cys	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys				
			100					105							

<210> 545
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 連接子

<220>
<221> REPEAT
<222> (1)...(5)
<223> 重複2至20次

<400> 545
Ala Asp Ala Ala Pro
 1   5

<210> 546
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<220>
<221> REPEAT
<222> (1)...(5)
<223> 重複2至20

<400> 546
Ala Asp Ala Ala Pro Gly
 1   5

<210> 547
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<220>
<221> REPEAT
<222> (1)...(5)
<223> 重複2至20次

<400> 547
Gly Glu Pro Gln Gly
 1   5

<210> 548
<211> 6

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<220>
<221> REPEAT
<222> (1)...(5)
<223> 重複2至20次

<400> 548
Gly Glu Pro Gln Gly Gly
 1   5

<210> 549
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<220>
<221> REPEAT
<222> (1)...(5)
<223> 重複2至20次

<400> 549
Ala Gly Gly Glu Pro
 1   5

<210> 550
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<220>
<221> REPEAT
<222> (1)...(5)
<223> 重複2至20次

<400> 550
Ala Gly Gly Glu Pro Gly
 1   5

<210> 551
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<220>
<221> REPEAT
<222> (1)...(5)
<223> 重複2至20次

<400> 551
Ala Gly Ser Glu Pro
 1   5

<210> 552
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<220>
<221> REPEAT
<222> (1)...(5)
<223> 重複2至20

<400> 552
Ala Gly Ser Glu Pro Gly
 1   5

<210> 553
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<220>
<221> REPEAT
<222> (1)...(5)
<223> 重複2至20

<400> 553
Gly Gly Gly Glu Gln
1 5

<210> 554
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<220>
<221> REPEAT
<222> (1)...(5)
<223> 重複2至20次

<400> 554
Gly Gly Gly Glu Gln Gly
1 5

<210> 555
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 555
Ala Asp Ala Ala Pro Ala Asp Ala Ala Pro Gly
1 5 10

<210> 556
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 556
Gly Glu Pro Gln Gly Gly Glu Pro Gln Gly Gly
1 5 10

<210> 557
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 557
Ala Gly Gly Glu Pro Ala Gly Gly Glu Pro Gly
1 5 10

<210> 558
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 558
Ala Gly Ser Glu Pro Ala Gly Ser Glu Pro Gly
1 5 10

<210> 559
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 559
Gly Gly Gly Glu Gln Gly Gly Gly Glu Gln Gly
1 5 10

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種B7H3結合多肽構築體，其包含特異性結合B7H3之至少一個僅重鏈之可變域(B7H3 VHH域)及結合至除B7H3外之目標的一或多個額外結合域。

【第2項】

如請求項1之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含互補決定區1 (CDR1)，其包含選自由SEQ ID NO: 115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144及145組成之群的胺基酸序列；互補決定區2 (CDR2)，其包含選自由SEQ ID NO: 146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166及167組成之群的胺基酸序列；及互補決定區3 (CDR3)，其包含選自由SEQ ID NO: 168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189及483-488組成之群的胺基酸序列。

【第3項】

一種B7H3結合多肽構築體，其包含至少一個僅重鏈之可變域(B7H3 VHH域)，該至少一個B7H3 VHH域包含互補決定區1 (CDR1)，其包含選自由SEQ ID NO: 115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144及145組成之群的胺基

酸序列；互補決定區2 (CDR2)，其包含選自由SEQ ID NO: 146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166及167組成之群的胺基酸序列；及互補決定區3 (CDR3)，其包含選自由SEQ ID NO: 168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189及483-488組成之群的胺基酸序列。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該B7H3為人類B7H3。

【第5項】

如請求項1至4中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域為人類化的。

【第6項】

如請求項1、2、4及5中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該一或多個額外結合域結合至免疫細胞上之活化受體。

【第7項】

如請求項6之B7H3結合多肽構築體，其中該免疫細胞為T細胞。

【第8項】

如請求項6或請求項7之B7H3結合多肽構築體，其中該活化受體為CD3 (CD3ε)。

【第9項】

如請求項8之B7H3結合多肽構築體，其對B7H3及CD3具有雙特異

性。

【第10項】

如請求項9之B7H3結合多肽構築體，其中該免疫細胞為自然殺手(NK)細胞。

【第11項】

如請求項6或請求項10之B7H3結合多肽構築體，其中該活化受體為CD16 (CD16a)。

【第12項】

如請求項11之B7H3結合多肽構築體，其對B7H3及CD16a具有雙特異性。

【第13項】

如請求項1、2、4及5中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該一或多個額外結合域結合至細胞介素受體。

【第14項】

如請求項1、2及4至13中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該一或多個額外結合域包含抗體或其抗原結合片段。

【第15項】

如請求項1、2及4至14中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該一或多個額外結合域為單價的。

【第16項】

如請求項14或請求項15之B7H3結合多肽構築體，其中該抗體或其抗原結合片段為Fv、經二硫鍵穩定之Fv (dsFv)、scFv、Fab、單域抗體(sdAb)、VNAR或VHH。

【第17項】

如請求項13之B7H3結合多肽構築體，其中該一或多個額外結合域為細胞介素或為能夠結合至該細胞介素受體的其經截短之片段或變異體。

【第18項】

如請求項17之B7H3結合多肽構築體，其中該細胞介素為干擾素或干擾素之經截短之片段或變異體。

【第19項】

如請求項18之B7H3結合多肽構築體，其中該干擾素為第I型干擾素、第II型干擾素、第I型干擾素之經截短之片段或變異體或第II型干擾素之經截短之片段或變異體。

【第20項】

如請求項19之B7H3結合多肽構築體，其中該干擾素係選自：

第I型干擾素，其為IFN-α或IFN-β，或為其經截短之片段或變異體；或

第II型干擾素，其為IFN-γ，或其經截短之片段或變異體。

【第21項】

如請求項1至20中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該多肽構築體包含免疫球蛋白Fc區。

【第22項】

如請求項1、2及4至21中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該多肽構築體包含連接該至少一個B7H3 VHH域及該一或多個額外結合域之免疫球蛋白Fc區。

【第23項】

如請求項1至22中任一項之B7H3結合多肽構築體，其為二聚體。

【第24項】

如請求項21至23中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該Fc區為均二聚體Fc區。

【第25項】

如請求項21至24中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該Fc區包含SEQ ID NO: 198、200、201、202或203中之任一者中所示之胺基酸序列，或展現出與SEQ ID NO: 198、200、201、202或203中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列。

【第26項】

如請求項21至24中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該Fc區為人類IgG1。

【第27項】

如請求項26之B7H3結合多肽構築體，其中該Fc區包含SEQ ID NO: 198中所示之胺基酸序列，或展現出與SEQ ID NO: 198有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列。

【第28項】

如請求項21至23中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該Fc區為雜二聚體Fc區。

【第29項】

如請求項21至28中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該Fc區展現

效應功能。

【第30項】

如請求項21至29中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該Fc區包含包括一或多種胺基酸修飾之多肽，該一或多種胺基酸修飾降低效應功能及/或減少與選自Fcγ受體或C1q之效應分子的結合。

【第31項】

如請求項30之B7H3結合多肽構築體，其中該一或多種胺基酸修飾為Glu233、Leu234或Leu235中之一或多者缺失。

【第32項】

如請求項30或請求項31之B7H3結合多肽構築體，其中該Fc區包含SEQ ID NO: 199中所示之胺基酸序列，或展現出與SEQ ID NO: 199有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列。

【第33項】

如請求項1至32中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 1、8-35、40、41、44、56-110、466、467、489、490或492-518中之任一者中所示之VHH域序列，或展現出與SEQ ID NO: 1、8-35、40、41、44、56-110、466、467、489、490或492-518中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【第34項】

如請求項1至33中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個

B7H3 VHH域包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 1；(ii) SEQ ID NO: 1之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 1有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【第35項】

如請求項1至34中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含CDR1，其包含選自由SEQ ID NO: 115、116、117、118、119、120及121組成之群的胺基酸序列；CDR2，其包含選自由SEQ ID NO: 146、147、148、149、150及151組成之群的胺基酸序列；及CDR3，其包含選自由SEQ ID NO: 168及169組成之群的胺基酸序列。

【第36項】

如請求項1至35中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 115、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、147及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、148及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、149及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、150及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 116、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 117、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 118、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、146及169中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 119、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 120、146及168中分別所示之CDR1、

CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、151及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 116、147及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 118、147及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 119、147及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 116、151及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 121、147及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 119、149及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；或SEQ ID NO: 122、151及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。

【第37項】

如請求項1至36中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 8-34、467、489-490及492-497中之任一者中所示之胺基酸序列，或展現出與SEQ ID NO: 8-34、467、489-490及492-497中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【第38項】

如請求項1至37之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 8-34、467、489-490及492-497中之任一者中所示之胺基酸序列。

【第39項】

如請求項1至33中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 35；(ii) SEQ ID NO: 35之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 35有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【第40項】

如請求項1至33及39中任一項之B7H3結合多肽，其中該至少一個B7H3 VHH域包含CDR1，其包含SEQ ID NO: 123中所示之胺基酸序列；CDR2，其包含選自由SEQ ID NO: 152及153組成之群的胺基酸序列；及CDR3，其包含選自由SEQ ID NO: 170及171組成之群的胺基酸序列。

【第41項】

如請求項1至33、39及40中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 123、152及170中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 123、152及171中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 123、153及170中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；或SEQ ID NO: 123、153及171中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。

【第42項】

如請求項1至33及39至41中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 40、41或498-503中之任一者中所示之胺基酸序列，或展現出與SEQ ID NO: 40、41或498-503中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合

B7H3。

【第43項】

如請求項1至33及39至42中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 40、41或498-503中之任一者中所示之胺基酸序列。

【第44項】

如請求項1至33中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 44；(ii) SEQ ID NO: 44之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 44有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【第45項】

如請求項1至33及44中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含CDR1，其包含選自由SEQ ID NO: 124、125、126、127、128、129、130、131、132或133組成之群的胺基酸序列；CDR2，其包含SEQ ID NO: 154中所示之胺基酸序列；及CDR3，其包含選自由SEQ ID NO: 172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182及183組成之群的胺基酸序列。

【第46項】

如請求項1至33、44及45中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 124、154及172中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及174中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及175中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 125、154及173中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 126、154及173中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 127、154及173中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 128、154及173中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 129、154及173中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 130、154及173中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 131、154及173中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及176中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及177中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及178中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及179中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及180中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及181中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及182中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及183中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 126、154及176中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及179中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及182中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 132、154及176中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；或SEQ ID NO: 133、154及173中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3。

【第47項】

如請求項1至33及44至46中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 56-91、466及504-514中之任一者中所示之胺基酸序列，或展現出與SEQ ID NO: 56-91、466及504-514中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【第48項】

如請求項1至33及44至47之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 56-91、466及504-514中之任一者中所示之胺基酸序列。

【第49項】

如請求項1至33中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 105；(ii) SEQ ID NO: 105之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 105有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【第50項】

如請求項1至33及49中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含CDR1，其包含SEQ ID NO: 145中所示之胺基酸序列；CDR2，其包含SEQ ID NO: 167中所示之胺基酸序列；及CDR3，其包含SEQ ID NO: 488中所示之胺基酸序列。

【第51項】

如請求項1至33、49及50中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該

至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 106-109中之任一者中所示之胺基酸序列或展現出與SEQ ID NO: 106-109中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【第52項】

如請求項1至33及49至51之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 106-109中之任一者中所示之胺基酸序列。

【第53項】

如請求項1至33中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 110；(ii) SEQ ID NO: 110之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 110有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【第54項】

如請求項1至33及53中任一項之B7H3結合多肽，其中該至少一個B7H3 VHH域包含CDR1，其包含SEQ ID NO: 139中所示之胺基酸序列；CDR2，其包含SEQ ID NO: 161中所示之胺基酸序列；及CDR3，其包含SEQ ID NO: 189中所示之胺基酸序列。

【第55項】

如請求項1至33、53及54中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 515-518中之任一者中所示之胺基酸序列，或展現出與SEQ ID NO: 515-518中之任一者有至少85%、

86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【第56項】

如請求項1至33及53至55之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 515-518中之任一者中所示之胺基酸序列。

【第57項】

如請求項1至33中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103或104；(ii) SEQ ID NO: 92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103或104之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103或104有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【第58項】

如請求項1至33及57中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 134、155及184中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 135、156及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 136、157及185中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 137、158及186中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 138、159及187中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 138、160及188中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 139、161及189中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 140、162及483中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 141、163及484中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 139、161及189中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 142、164及485中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 143、165及486中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 144、166及487中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。

【第59項】

如請求項1至33、57及58中任一項之B7H3結合多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域係SEQ ID NO: 92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103或104中所示。

【第60項】

一種多特異性多肽構築體，其包含：(a)第一組分，該第一組分包含包括第一Fc多肽及第二Fc多肽之雜二聚體Fc區；及(b)第二組分，該第二組分包含包括可變重鏈區(VH)及可變輕鏈區(VL)之抗CD3抗體或抗原結合片段，其中：

構成該抗CD3抗體或抗原結合片段之該VH及該VL連接於該雜二聚體Fc之相對多肽；

該第一組分及該第二組分藉由連接子偶合，其中該雜二聚體Fc區定位於該抗CD3抗體之N端；且

該第一組分及該第二組分中之一或兩者包含至少一個包含特異性結合B7H3之單域抗體的抗原結合域(B7H3 VHH域)。

【第61項】

如請求項60之多特異性多肽構築體，其中該多特異性多肽構築體至少包含(i)第一多肽，其包含該雜二聚體Fc區之該第一Fc多肽、該連接子及該抗CD3抗體或抗原結合片段之該VH域或該VL域；及(ii)第二多肽，其包含該雜二聚體Fc區之該第二Fc多肽、該連接子(視情況與該第一多肽中所存在之該連接子相同之連接子)及該抗CD3抗體或抗原結合片段之該VH域或該VL域中之另一者，

其中該第一多肽及該第二多肽中之一或兩者包含該至少一個B7H3 VHH域。

【第62項】

如請求項60或請求項61之多特異性多肽構築體，其中與均二聚體Fc區之多肽相比，視情況與SEQ ID NO: 198中所示之Fc多肽或其免疫活性片段相比，該雜二聚體Fc區之該第一Fc多肽及該第二Fc多肽中之一或兩者包含至少一種誘導雜二聚化之修飾。

【第63項】

如請求項62之多特異性多肽構築體，其中該雜二聚體Fc區之該第一Fc多肽及該第二Fc多肽中之每一者獨立地包含至少一種胺基酸修飾。

【第64項】

如請求項63之多特異性多肽構築體，其中該雜二聚體Fc區之該第一Fc多肽及該第二Fc多肽中之每一者包含杵-臼修飾或包含電荷突變以增加該等多肽之靜電互補性。

【第65項】

如請求項64之多特異性多肽構築體，其中該胺基酸修飾為杵-臼修

飾。

【第66項】

如請求項60至65中任一項之多特異性多肽構築體，其中該雜二聚體Fc區之該第一Fc多肽包含選自以下中之修飾：Thr366Ser、Leu368Ala、Tyr407Val及其組合，且該雜二聚體Fc區之該第二Fc多肽包含修飾Thr366Trp。

【第67項】

如請求項66之多特異性多肽構築體，其中該第一Fc多肽及該第二Fc多肽進一步包含將非半胱胺酸殘基修飾成半胱胺酸殘基，其中該第一多肽之該修飾在位置Ser354及Tyr349中之一者處，且該第二Fc多肽之該修飾在位置Ser354及Tyr349中之另一者處。

【第68項】

如請求項62至64中任一項之多特異性多肽構築體，其中該胺基酸修飾為電荷突變以增加該等多肽之靜電互補性。

【第69項】

如請求項60至64及68中任一項之多特異性多肽構築體，其中該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽或該第一Fc多肽及該第二Fc多肽中之每一者在互補位置處包含修飾，其中該修飾為用具有與另一多肽之互補胺基酸相反之電荷的胺基酸置換。

【第70項】

如請求項60至69中任一項之多特異性多肽構築體，其中該雜二聚體Fc區之該第一Fc多肽或該第二Fc多肽中之一者在殘基Ile253處進一步包含修飾。

【第71項】

如請求項70之多特異性多肽構築體，其中該修飾為Ile253Arg。

【第72項】

如請求項60至71中任一項之多特異性多肽構築體，其中該雜二聚體Fc區之該第一Fc多肽或該第二Fc多肽中之一者在殘基His435處進一步包含修飾。

【第73項】

如請求項72之多特異性多肽構築體，其中該修飾為His435Arg。

【第74項】

如請求項60至73中任一項之多特異性多肽構築體，其中該Fc區包含缺乏Lys447之多肽。

【第75項】

如請求項60至74中任一項之多特異性多肽構築體，其中該Fc區包含包括至少一種增強FcRn結合之修飾的多肽。

【第76項】

如請求項75之多特異性多肽構築體，其中該修飾在一或多個選自由以下組成之群的位置處：Met252、Ser254、Thr256、Met428、Asn434及其組合。

【第77項】

如請求項76之多特異性多肽構築體，其中該修飾係選自由以下組成之群：Met252Y、Ser254T、Thr256E、Met428L、Met428V、Asn434S及其組合。

【第78項】

如請求項75或請求項76之多特異性多肽構築體，其中該修飾在位置Met252處及位置Met428處。

【第79項】

如請求項78之多特異性多肽構築體，其中該修飾為Met252Y及Met428L。

【第80項】

如請求項78之多特異性多肽構築體，其中該修飾為Met252Y及Met428V。

【第81項】

如請求項60至80中任一項之多特異性多肽構築體，其中該雜二聚體Fc區之該第一Fc多肽包含SEQ ID NO: 293、297、305或307中之任一者中所示之胺基酸序列，且該雜二聚體Fc區之該第二Fc多肽包含SEQ ID NO: 294、298、301、303、309或311中之任一者中所示之胺基酸序列。

【第82項】

如請求項21至81中任一項之多特異性多肽構築體，其中該Fc區包含包括至少一種胺基酸修飾之多肽，該至少一種胺基酸修飾減少效應功能及/或減少與選自Fcγ受體或C1q之效應分子的結合。

【第83項】

如請求項82之多特異性多肽構築體，其中該至少一種胺基酸修飾為Glu233、Leu234或Leu235中之一或多者缺失。

【第84項】

如請求項60至83中任一項之多特異性多肽構築體，其中該雜二聚體Fc區之該第一Fc多肽包含SEQ ID NO: 295、299、306或308中之任一者

中所示之胺基酸序列，且該雜二聚體Fc區之該第二Fc多肽包含SEQ ID NO: 296、300、302、304、310或312中之任一者中所示之胺基酸序列。

【第85項】

如請求項60至84中任一項之多特異性多肽構築體，其中該抗CD3抗體或抗原結合片段為單價的。

【第86項】

如請求項60至85中任一項之多特異性多肽構築體，其中該抗CD3抗體或抗原結合片段不為單鏈抗體，視情況不為單鏈可變片段(scFv)。

【第87項】

如請求項60至86中任一項之多特異性多肽構築體，其中該抗CD3抗體或抗原結合片段為Fv抗體片段。

【第88項】

如請求項87之多特異性多肽構築體，其中該Fv抗體片段包含經二硫鍵穩定之抗CD3結合Fv片段(dsFv)。

【第89項】

如請求項60至88之多特異性多肽構築體，其中該抗CD3抗體或抗原結合片段包含VH CDR1，其包含胺基酸序列TYAMN (SEQ ID NO: 219)；VH CDR2，其包含胺基酸序列RIRSKYNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO: 220)；VH CDR3，其包含胺基酸序列HGNFGNSYVSWFAY (SEQ ID NO: 221)；VL CDR1，其包含胺基酸序列RSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO: 222)；VL CDR2，其包含胺基酸序列GTNKRAP (SEQ ID NO: 223)；以及VL CDR3，其包含胺基酸序列ALWYSNLWV (SEQ ID NO: 224)。

【第90項】

如請求項60至89中任一項之多特異性多肽構築體，其中該抗CD3抗體或抗原結合片段包含：

VH，其具有SEQ ID NO: 225-255、480、460或462中之任一者之胺基酸序列或展現出與SEQ ID NO: 225-255、460或462中之任一者有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性且結合CD3的序列；及

VL，其具有SEQ ID NO: 256-274、417、459或461中之任一者之胺基酸序列或展現出與SEQ ID NO: 256-274、417、459或461中之任一者有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性且結合CD3的序列。

【第91項】

如請求項60至90中任一項之多特異性多肽構築體，其中該抗CD3抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO: 237之胺基酸序列及SEQ ID NO: 265之胺基酸序列。

【第92項】

如請求項60至90中任一項之多特異性多肽構築體，其中該抗CD3抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO: 237之胺基酸序列及SEQ ID NO: 417之胺基酸序列。

【第93項】

如請求項60至90中任一項之多特異性多肽構築體，其中該抗CD3抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO: 460之胺基酸序列及SEQ ID NO: 461之胺基酸序列。

【第94項】

如請求項60至90中任一項之多特異性多肽構築體，其中該抗CD3抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO: 480之胺基酸序列及SEQ ID NO: 459之胺基酸序列。

【第95項】

如請求項60至94中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3單域抗體相對於該多特異性多肽構築體之該Fc區定位於胺基端及/或相對於該CD3結合區定位於羧基端。

【第96項】

如請求項60至95中任一項之多特異性多肽構築體，其中該多特異性多肽構築體包含特異性結合B7H3之第一B7H3 VHH域及特異性結合B7H3之第二B7H3 VHH域。

【第97項】

如請求項96之多特異性多肽構築體，其中該第一B7H3 VHH域或第二B7H3 VHH域相對於該多特異性構築體之該Fc區定位於胺基端，且該第一B7H3 VHH域或該第二B7H3 VHH域中之另一者相對於該多特異性構築體之該CD3結合區定位於羧基端。

【第98項】

如請求項96或請求項97之多特異性多肽構築體，其中

該第一組分按N端至C端之次序包含結合B7H3之第一B7H3 VHH域、該雜二聚體Fc區之該第一Fc多肽、該連接子、該抗CD3抗體或抗原結合片段之該VH域或該VL域及結合B7H3之第二B7H3 VHH域；且

該第二組分按N端至C端之次序包含該雜二聚體Fc區之該第二Fc多

肽、該連接子(視情況與該第一組分中所存在之連接子相同之連接子)及該抗CD3抗體或抗原結合片段之該VH域或該VL域中之另一者。

【第99項】

如請求項96至98中任一項之多特異性多肽構築體，其中該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域相同。

【第100項】

如請求項96至98中任一項之多特異性多肽構築體，其中該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域不同。

【第101項】

如請求項100之多特異性多肽構築體，其中該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域結合B7H3之不同或不重疊抗原決定基及/或不競爭結合於B7H3。

【第102項】

如請求項60至101中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含SEQ ID NO: 1、8-35、40、41、44、56-110、466、467、489、490或492-518中之任一者中所示之VHH域序列，或展現出與SEQ ID NO: 1、8-35、40、41、44、56-110、466、467、489、490或492-518中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【第103項】

如請求項60至102中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個

B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO:1；(ii) SEQ ID NO: 1之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 1有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【第104項】

如請求項60至103中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含CDR1，其包含選自由SEQ ID NO: 115、116、117、118、119、120及121組成之群的胺基酸序列；CDR2，其包含選自由SEQ ID NO: 146、147、148、149、150及151組成之群的胺基酸序列；及CDR3，其包含選自由SEQ ID NO: 168及169組成之群的胺基酸序列。

【第105項】

如請求項60至104中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含SEQ ID NO: 115、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、147及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、148及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、149及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、150及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 116、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 117、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 118、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及

CDR3；SEQ ID NO: 115、146及169中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 119、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 120、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、151及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 116、147及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 118、147及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 119、147及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 116、151及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 121、147及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 119、149及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；或SEQ ID NO: 122、151及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。

【第106項】

如請求項60至105中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含SEQ ID NO: 8-34、467、489-490及492-497中之任一者中所示之胺基酸序列或展現出與SEQ ID NO: 8-34、467、489-490及492-497中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【第107項】

如請求項60至106中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含SEQ ID NO: 8-34、467、489-490及492-497中之任一者中所示之胺基酸序列。

【第108項】

如請求項60至102中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO:35；(ii) SEQ ID NO: 35之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 35有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【第109項】

如請求項60至102及108中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含CDR1，其包含SEQ ID NO: 123中所示之胺基酸序列；CDR2，其包含選自由SEQ ID NO: 152及153組成之群的胺基酸序列；及CDR3，其包含選自由SEQ ID NO: 170及171組成之群的胺基酸序列。

【第110項】

如請求項60至102、108及109中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含SEQ ID NO: 123、152及170中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 123、152及171中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 123、153及170中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；或SEQ ID NO: 123、153及171中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。

【第111項】

如請求項60至102及108至110中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含SEQ ID NO: 40、41或498-503中之任一者中所示之胺基酸序列，或展現出與SEQ ID NO: 40、41或498-503中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【第112項】

如請求項60至102及108至111之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含SEQ ID NO: 40、41或498-503中之任一者中所示之胺基酸序列。

【第113項】

如請求項60至102中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 44；(ii) SEQ ID NO: 44之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 44有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【第114項】

如請求項60至102及113中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至

少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含CDR1，其包含選自由SEQ ID NO: 124、125、126、127、128、129、130、131、132或133組成之群的胺基酸序列；CDR2，其包含SEQ ID NO: 154中所示之胺基酸序列；及CDR3，其包含選自由SEQ ID NO: 172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182及183組成之群的胺基酸序列。

【第115項】

如請求項60至102、113及114中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含SEQ ID NO: 124、154及172中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及174中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及175中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 125、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 126、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 127、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 128、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 129、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 130、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 131、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及176中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及177中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及178中分別所示之CDR1、

CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及179中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及180中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及181中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及182中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及183中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 126、154及176中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及179中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及182中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 132、154及176中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；或SEQ ID NO: 133、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。

【第116項】

如請求項60至102及113至115中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含SEQ ID NO: 56-91、466及504-514中之任一者中所示之胺基酸序列或展現出與SEQ ID NO: 56-91、466及504-514中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【第117項】

如請求項60至102及113至116之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含SEQ ID NO: 56-91、466及504-514中之任一者中所示之胺基

酸序列。

【第118項】

如請求項60至102中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 105；(ii) SEQ ID NO: 105之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 105有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【第119項】

如請求項60至102及118中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含CDR1，其包含SEQ ID NO: 145中所示之胺基酸序列；CDR2，其包含SEQ ID NO: 167中所示之胺基酸序列；及CDR3，其包含SEQ ID NO: 488中所示之胺基酸序列。

【第120項】

如請求項60至102、118及119中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含SEQ ID NO: 106-109中之任一者中所示之胺基酸序列或展現出與SEQ ID NO: 106-109中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【第121項】

如請求項60至102及118至120中任一項之多特異性多肽構築體，其中

該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含SEQ ID NO: 106-109中之任一者中所示之胺基酸序列。

【第122項】

如請求項60至102中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 110；(ii) SEQ ID NO: 110之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 110有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【第123項】

如請求項60至102及122中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含CDR1，其包含SEQ ID NO: 139中所示之胺基酸序列；CDR2，其包含SEQ ID NO: 161中所示之胺基酸序列；及CDR3，其包含SEQ ID NO: 189中所示之胺基酸序列。

【第124項】

如請求項60至102、122及123中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含SEQ ID NO: 515-518中之任一者中所示之胺基酸序列或展現出與SEQ ID NO: 515-518中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【第125項】

如請求項60至102及122至124中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含SEQ ID NO: 515-518中之任一者中所示之胺基酸序列。

【第126項】

如請求項60至102中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103或104；(ii) SEQ ID NO: 92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103或104之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103或104有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【第127項】

如請求項60至102及126中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地包含SEQ ID NO: 134、155及184中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 135、156及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 136、157及185中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 137、158及186中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 138、159及187中分別所示之CDR1、CDR2及

CDR3；SEQ ID NO: 138、160及188中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 139、161及189中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 140、162及483中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 141、163及484中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 139、161及189中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 142、164及485中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 143、165及486中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 144、166及487中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。

【第128項】

如請求項60至102、126及127中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個B7H3 VHH域或該第一B7H3 VHH域及該第二B7H3 VHH域中之每一者獨立地係SEQ ID NO: 92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103或104中所示。

【第129項】

如請求項60至128中任一項之多特異性多肽構築體，其中該第一組分及該第二組分中之一或兩者包含結合共刺激受體之至少一個共刺激受體結合區(CRBR)。

【第130項】

如請求項129之多特異性多肽構築體，其中該至少一個共刺激受體結合區(CRBR)相對於該多特異性多肽構築體之該Fc區定位於胺基端且/或相對於該多特異性多肽構築體之該CD3結合區定位於羧基端。

【第131項】

如請求項129或請求項130之多特異性多肽構築體，其中該多特異性多肽構築體僅包含一個共刺激受體結合區(CRBR)。

【第132項】

如請求項129至131中任一項之多特異性多肽構築體，其中：

該第一組分按N端至C端之次序包含結合B7H3之第一B7H3 VHH域、該雜二聚體Fc區之該第一Fc多肽、該連接子、該抗CD3抗體或抗原結合片段之該VH域或該VL域及結合B7H3之第二B7H3 VHH域；且

該第二組分包含該CRBR且按N端至C端之次序包含該雜二聚體Fc區之該第二Fc多肽、該連接子(視情況與該第一組分中所存在之連接子相同之連接子)、該抗CD3抗體或抗原結合片段之該VH域或該VL域中之另一者，其中該CRBR相對於該第二組分之該Fc區定位於胺基端或相對於該第二組分之該抗CD3抗體或抗原結合片段定位於羧基端。

【第133項】

如請求項129至132中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個共刺激受體結合區(CRBR)為或包含該共刺激受體之原生同源結合搭配物之胞外域或其結合片段，或展現對該共刺激受體之結合活性的其變異體。

【第134項】

如請求項129至132中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個共刺激受體結合區(CRBR)為選自由以下組成之群的抗體或其抗原結合片段：Fab片段、F(ab')2片段、Fv片段、scFv、scAb、dAb、單域重鏈抗體及單域輕鏈抗體。

【第135項】

如請求項134之多特異性多肽構築體，其中該抗體或其抗原結合片段為Fv、scFv、Fab、單域抗體(sdAb)、VNAR或VHH。

【第136項】

如請求項134或請求項135之多特異性多肽構築體，其中該抗體或抗原結合片段為sdAb。

【第137項】

如請求項136之多特異性多肽構築體，其中該sdAb為人類或人類化sdAb。

【第138項】

如請求項129至137中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個共刺激受體結合區(CRBR)結合選自以下中之共刺激受體：41BB(CD137)、OX40 (CD134)、CD27、糖皮質激素誘導之TNFR相關蛋白(GITR)、CD28、ICOS、CD40、B細胞活化因子受體(BAFF-R)、B細胞成熟抗原(BCMA)、跨膜活化因子及CAML相互作用因子(TACI)及NKG2D。

【第139項】

如請求項129至138中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個共刺激受體結合區(CRBR)結合選自以下中之共刺激受體：41BB(CD137)、OX40 (CD134)及糖皮質激素誘導之TNFR相關蛋白(GITR)。

【第140項】

如請求項129至139中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個共刺激受體結合區(CRBR)包含SEQ ID NO: 400中所示之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 400中所示之序列有至少85%、86%、87%、88%、89%、

90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的序列，且結合4-1BB。

【第141項】

如請求項60至140中任一項之多特異性多肽構築體，其中該第一組分及該第二組分中之一或兩者包含至少一個結合抑制性受體之抑制性受體結合區(IRBR)。

【第142項】

如請求項141之多特異性多肽構築體，其中該至少一個抑制性受體結合區(IRBR)相對於該多特異性多肽構築體之該Fc區定位於胺基端及/或相對於該多特異性多肽構築體之該CD3結合區定位於羧基端。

【第143項】

如請求項141或請求項142之多特異性多肽構築體，其中該多特異性多肽構築體僅包含一個抑制性受體結合區(IRBR)。

【第144項】

如請求項141至143中任一項之多特異性多肽構築體，其中：

該第一組分按N端至C端之次序包含結合B7H3之第一B7H3 VHH域、該雜二聚體Fc區之該第一Fc多肽、該連接子、該抗CD3抗體或抗原結合片段之該VH域或該VL域及結合B7H3之第二B7H3 VHH域；且

該第二組分包含該IRBR且按N端至C端之次序包含該雜二聚體Fc區之該第二Fc多肽、該連接子(視情況與該第一組分中所存在之連接子相同之連接子)及該抗CD3抗體或抗原結合片段之該VH域或該VL域中之另一者，其中該IRBR相對於該第二組分之該Fc區定位於胺基端或相對於該第二組分之該抗CD3抗體或抗原結合片段定位於羧基端。

【第145項】

如請求項141至144中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個IRBR為或包含該抑制性受體之原生同源結合搭配物之胞外域或其結合片段，或展現對該抑制性受體之結合活性的其變異體。

【第146項】

如請求項141至144中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個IRBR為選自由以下組成之群的抗體或其抗原結合片段：Fab片段、F(ab')2片段、Fv片段、scFv、scAb、dAb、單域重鏈抗體及單域輕鏈抗體。

【第147項】

如請求項146之多特異性多肽構築體，其中該抗體或其抗原結合片段為Fv、scFv、Fab、單域抗體(sdAb)、VNAR或VHH。

【第148項】

如請求項146或請求項147之多特異性多肽構築體，其中該抗體或抗原結合片段為sdAb。

【第149項】

如請求項146至148中任一項之多特異性多肽構築體，其中該sdAb為人類或人類化sdAb。

【第150項】

如請求項141至149中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個IRBR結合選自以下中之抑制性受體：PD-1、CTLA-4、TIGIT、VISTA及TIM3。

【第151項】

如請求項141至149中任一項之多特異性多肽構築體，其中該至少一個IRBR結合PD-1。

【第152項】

如請求項141至151中任一項之多特異性多肽構築體，其中：

該第一組分按N端至C端之次序包含結合B7H3之第一B7H3 VHH域、該雜二聚體Fc區之該第一Fc多肽、該連接子、該抗CD3抗體或抗原結合片段之該VH域或該VL域及結合B7H3之第二B7H3 VHH域；且

該第二組分按N端至C端之次序包含該IRBR或該CRBR中之一者、該雜二聚體Fc區之該第二Fc多肽、該連接子(視情況與該第一組分中所存在之連接子相同之連接子)、該抗CD3抗體或抗原結合片段之該VH域或該VL域中之另一者及該CRBR或該IRBR中之另一者。

【第153項】

如請求項60至152中任一項之多特異性多肽構築體，其中該連接子為肽或多肽連接子，視情況其中該連接子長度為3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個或20個胺基酸。

【第154項】

如請求項60至153中任一項之多特異性多肽構築體，其中該連接子為不可裂解連接子。

【第155項】

如請求項153之多特異性多肽構築體，其中該不可裂解連接子包含GS、GGS、GGGGS (SEQ ID NO: 315)、GGGGGS (SEQ ID NO: 316)及其組合。

【第156項】

如請求項60至155中任一項之多特異性多肽構築體，其中該連接子為或包含序列GGGGGSGGGGGSGGGGGS (SEQ ID NO: 317)。

【第157項】

如請求項60至153中任一項之多特異性多肽構築體，其中該連接子為可裂解連接子。

【第158項】

如請求項157之多特異性多肽構築體，其中該可裂解連接子為充當蛋白酶受質之多肽。

【第159項】

如請求項158之多特異性多肽構築體，其中該蛋白酶係由免疫效應細胞、腫瘤或腫瘤微環境中存在之細胞產生。

【第160項】

如請求項158或請求項159之多特異性多肽構築體，其中該蛋白酶係由免疫效應細胞產生，且該免疫效應細胞為活化T細胞、自然殺手(NK)細胞或NK T細胞。

【第161項】

如請求項158至160中任一項之多特異性多肽構築體，其中該蛋白酶係選自以下當中：間質蛋白酶、基質金屬蛋白酶(MMP)、顆粒酶B及其組合。

【第162項】

如請求項161之多特異性多肽構築體，其中該蛋白酶為顆粒酶B。

【第163項】

如請求項158至162中任一項之多特異性多肽構築體，其中該可裂解連接子包含胺基酸序列GGSGGGG**IEPD**IGGSGGS (SEQ ID NO: 361)。

【第164項】

一種結合B7H3之分離單域抗體，該分離單域抗體包含互補決定區1 (CDR1)，其包含選自由SEQ ID NO: 115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144及145組成之群的胺基酸序列；互補決定區2 (CDR2)，其包含選自由SEQ ID NO: 146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166及167組成之群的胺基酸序列；及互補決定區3 (CDR3)，其包含選自由SEQ ID NO: 168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189及483-488組成之群的胺基酸序列。

【第165項】

如請求項164之分離單域抗體，其包含SEQ ID NO: 1、8-35、40、41、44、56-110、466、467、489、490或492-518中之任一者中所示之胺基酸序列，或展現出與SEQ ID NO: 1、8-35、40、41、44、56-110、466、467、489、490或492-518中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性且結合B7H3的胺基酸序列。

【第166項】

如請求項164或請求項165之分離單域抗體，其中該單域抗體包含以

下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 1；(ii) SEQ ID NO: 1之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 1有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【第167項】

如請求項164至166中任一項之分離單域抗體，其中該sdAb包含CDR1，其包含選自由SEQ ID NO: 115、116、117、118、119、120及121組成之群的胺基酸序列；CDR2，其包含選自由SEQ ID NO: 146、147、148、149、150及151組成之群的胺基酸序列；及CDR3，其包含選自由SEQ ID NO: 168及169組成之群的胺基酸序列。

【第168項】

如請求項164至167中任一項之分離單域抗體，其中該sdAb包含SEQ ID NO: 115、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、147及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、148及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、149及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、150及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 116、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 117、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 118、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、146及169中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 119、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 120、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、151及168中分別所示之

CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 116、147及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 118、147及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 119、147及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 116、151及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 121、147及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 115、146及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 119、149及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；或SEQ ID NO: 122、151及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。

【第169項】

如請求項164至168中任一項之分離單域抗體，其中該sdAb包含SEQ ID NO: 8-34、467、489-490及492-497中之任一者中所示之胺基酸序列或展現出與SEQ ID NO: 8-34、467、489-490及492-497中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【第170項】

如請求項164至169中任一項之分離單域抗體，其中該sdAb包含SEQ ID NO: 8-34、467、489-490及492-497中之任一者中所示之胺基酸序列。

【第171項】

如請求項164或請求項165之分離單域抗體，其中該sdAb包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO:35；(ii) SEQ ID NO: 35之人類化變異體；

或(iii)展現出與SEQ ID NO: 35有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【第172項】

如請求項164、165及171中任一項之分離單域抗體，其中該sdAb包含CDR1，其包含SEQ ID NO: 123中所示之胺基酸序列；CDR2，其包含選自由SEQ ID NO: 152及153組成之群的胺基酸序列；及CDR3，其包含選自由SEQ ID NO: 170及171組成之群的胺基酸序列。

【第173項】

如請求項164、165、171及172中任一項之分離單域抗體，其中該sdAb包含SEQ ID NO: 123、152及170中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 123、152及171中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 123、153及170中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；或SEQ ID NO: 123、153及171中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。

【第174項】

如請求項164、165及171至173中任一項之分離單域抗體，其中該sdAb包含SEQ ID NO: 40、41或498-503中之任一者中所示之胺基酸序列或展現出與SEQ ID NO: 40、41或498-503中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【第175項】

如請求項164、165及171至174中任一項之分離單域抗體，其中該

sdAb包含SEQ ID NO: 40、41或498-503中之任一者中所示之胺基酸序列。

【第176項】

如請求項164或請求項165之分離單域抗體，其中該sdAb包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 44；(ii) SEQ ID NO: 44之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 44有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【第177項】

如請求項164、請求項165或請求項176之分離單域抗體，其中該sdAb包含CDR1，其包含選自由SEQ ID NO: 124、125、126、127、128、129、130、131、132或133組成之群的胺基酸序列；CDR2，其包含SEQ ID NO: 154中所示之胺基酸序列；及CDR3，其包含選自由SEQ ID NO: 172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182及183組成之群的胺基酸序列。

【第178項】

如請求項164、165、176及177中任一項之分離單域抗體，其中該sdAb包含SEQ ID NO: 124、154及172中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及174中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 124、154及175中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 125、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 126、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及

CDR3；SEQ ID NO: 127、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及

CDR3；SEQ ID NO: 128、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及

CDR3；SEQ ID NO: 129、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及

CDR3；SEQ ID NO: 130、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及

CDR3；SEQ ID NO: 131、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及

CDR3；SEQ ID NO: 124、154及176中分別所示之CDR1、CDR2及

CDR3；SEQ ID NO: 124、154及177中分別所示之CDR1、CDR2及

CDR3；SEQ ID NO: 124、154及178中分別所示之CDR1、CDR2及

CDR3；SEQ ID NO: 124、154及179中分別所示之CDR1、CDR2及

CDR3；SEQ ID NO: 124、154及180中分別所示之CDR1、CDR2及

CDR3；SEQ ID NO: 124、154及181中分別所示之CDR1、CDR2及

CDR3；SEQ ID NO: 124、154及182中分別所示之CDR1、CDR2及

CDR3；SEQ ID NO: 124、154及183中分別所示之CDR1、CDR2及

CDR3；SEQ ID NO: 126、154及176中分別所示之CDR1、CDR2及

CDR3；SEQ ID NO: 124、154及179中分別所示之CDR1、CDR2及

CDR3；SEQ ID NO: 124、154及182中分別所示之CDR1、CDR2及

CDR3；SEQ ID NO: 132、154及176中分別所示之CDR1、CDR2及

CDR3；或SEQ ID NO: 133、154及173中分別所示之CDR1、CDR2及

CDR3。

【第179項】

如請求項164、165及176至178中任一項之分離單域抗體，其中該sdAb包含SEQ ID NO: 56-91、466及504-514中之任一者中所示之胺基酸序列或展現出與SEQ ID NO: 56-91、466及504-514中之任一者有至少

85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【第180項】

如請求項164、165及176-179中任一項之分離單域抗體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 56-91、466及504-514中之任一者中所示之胺基酸序列。

【第181項】

如請求項164或請求項165之分離單域抗體，其中該sdAb包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 105；(ii) SEQ ID NO: 105之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 105有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【第182項】

如請求項164、165或181之分離單域抗體，其中該sdAb包含CDR1，其包含SEQ ID NO: 145中所示之胺基酸序列；CDR2，其包含SEQ ID NO: 167中所示之胺基酸序列；及CDR3，其包含SEQ ID NO: 488中所示之胺基酸序列。

【第183項】

如請求項164、165、181及182中任一項之分離單域抗體，其中該sdAb包含SEQ ID NO: 106-109中之任一者中所示之胺基酸序列或展現出與SEQ ID NO: 106-109中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【第184項】

如請求項164、165及181至183中任一項之分離單域抗體，其中該sdAb包含SEQ ID NO: 106-109中之任一者中所示之胺基酸序列。

【第185項】

如請求項164或請求項165之分離單域抗體，其中該sdAb包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 110；(ii) SEQ ID NO: 110之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 110有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【第186項】

如請求項164、165及185中任一項之分離單域抗體，其中該sdAb包含CDR1，其包含SEQ ID NO: 139中所示之胺基酸序列；CDR2，其包含SEQ ID NO: 161中所示之胺基酸序列；及CDR3，其包含SEQ ID NO: 189中所示之胺基酸序列。

【第187項】

如請求項164、165、185及186中任一項之分離單域抗體，其中該sdAb包含SEQ ID NO: 515-518中之任一者中所示之胺基酸序列或展現出與SEQ ID NO: 515-518中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【第188項】

如請求項164、165及185至187中任一項之分離單域抗體，其中該sdAb包含SEQ ID NO: 515-518中之任一者中所示之胺基酸序列。

【第189項】

如請求項164或請求項165之分離單域抗體，其中該sdAb包含以下中所示之序列：(i) SEQ ID NO: 92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103或104；(ii) SEQ ID NO: 92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103或104之人類化變異體；或(iii)展現出與SEQ ID NO: 92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103或104中之任一者有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列，且結合B7H3。

【第190項】

如請求項164、165及189中任一項之分離單域抗體，其中該至少一個B7H3 VHH域包含SEQ ID NO: 134、155及184中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 135、156及168中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 136、157及185中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 137、158及186中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 138、159及187中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 138、160及188中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 139、161及189中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 140、162及483中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 141、163及484中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 139、161及189中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 142、164及485中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 143、165及486中分別所示之CDR1、

CDR2及CDR3；SEQ ID NO: 144、166及487中分別所示之CDR1、CDR2及CDR3。

【第191項】

一種聚核苷酸，其編碼如請求項1至59中任一項之B7H3結合多肽。

【第192項】

一種聚核苷酸，其編碼如請求項60至163中任一項之多特異性多肽構築體。

【第193項】

一種聚核苷酸，該聚核苷酸包含：第一核酸序列，其編碼如請求項60至163中任一項之多特異性構築體的第一多肽；及第二核酸序列，其編碼該多特異性構築體之第二多肽，其中該第一核酸序列與該第二核酸序列係由內部核糖體進入位點(IRES)或編碼自裂解肽或引起核糖體跳躍之肽的核酸分隔。

【第194項】

如請求項193之聚核苷酸，其中該第一核酸序列及該第二核酸序列可操作地連接於相同啟動子。

【第195項】

如請求項194之聚核苷酸，其中該編碼自裂解肽或引起核糖體跳躍之肽的核酸係選自T2A、P2A、E2A或F2A。

【第196項】

一種聚核苷酸，其編碼如請求項164至190中任一項之單域抗體。

【第197項】

一種載體，其包含如請求項191至196中任一項之聚核苷酸。

【第198項】

如請求項197之載體，其為表現載體。

【第199項】

如請求項197或請求項198之載體，其為病毒載體或真核載體，視情況其中該真核載體為哺乳動物載體。

【第200項】

一種細胞，其包含一或多種如請求項191至196中任一項之聚核苷酸或一或多種如請求項197至199中任一項之載體。

【第201項】

如請求項200之細胞，其中該細胞為重組的或分離的。

【第202項】

如請求項201之細胞，其中該細胞為哺乳動物細胞。

【第203項】

一種產生多肽之方法，該方法包含將一或多種如請求項191至196中任一項之聚核苷酸或一或多種如請求項197至199中任一項之載體引入細胞中且在產生該多特異性多肽構築體之條件下培養該細胞。

【第204項】

如請求項203之方法，其進一步包含自該細胞分離或純化該多肽。

【第205項】

一種多肽，其藉由如請求項203或請求項204之方法產生。

【第206項】

一種經工程改造之免疫細胞，其包含嵌合抗原受體，該嵌合抗原受體包含：

胞外域，其包含如請求項164至190中任一項之單域抗體；

跨膜域；以及

胞內信號傳導域。

【第207項】

如請求項206之經工程改造之免疫細胞，其中該細胞為淋巴球。

【第208項】

如請求項206或請求項207之經工程改造之免疫細胞，其中該細胞為T細胞或自然殺手(NK)細胞。

【第209項】

如請求項206至208中任一項之經工程改造之免疫細胞，其中該胞內信號傳導域包含基於免疫受體酪胺酸之活化模體(ITAM)信號傳導域。

【第210項】

如請求項206至209中任一項之經工程改造之免疫細胞，其中該胞內信號傳導域為或包含CD3ζ信號傳導域，視情況為或包含人類CD3ζ信號傳導域。

【第211項】

如請求項209或請求項210之經工程改造之免疫細胞，其中該胞內信號傳導域進一步包含共刺激分子之信號傳導域。

【第212項】

如請求項211之經工程改造之免疫細胞，其中該共刺激分子為CD28、ICOS、41BB或OX40，視情況為人類CD28、人類ICOS、人類41BB或人類OX40。

【第213項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至59中任一項之B7H3結合多肽、如請求項60至163中任一項之多特異性多肽構築體、如請求項164至190中任一項之單域抗體或如請求項206至212中任一項之經工程改造之免疫細胞。

【第214項】

如請求項213之醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑。

【第215項】

如請求項213或請求項214之醫藥組合物，其為無菌的。

【第216項】

一種刺激或誘導個體之免疫反應之方法，該方法包含向有需要之個體投與如請求項1至59中任一項之B7H3結合多肽、如請求項60至163中任一項之多特異性多肽構築體、如請求項164至190中任一項之單域抗體或如請求項206至212中任一項之經工程改造之免疫細胞或如請求項213至215之醫藥組合物。

【第217項】

如請求項216之方法，其中該免疫反應係針對腫瘤或癌症、視情況表現B7H3之腫瘤或癌症予以增強。

【第218項】

如請求項216或請求項217之方法，其中該方法治療該個體之疾病或病狀。

【第219項】

一種治療個體之疾病或病狀之方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之如請求項1至59中任一項之B7H3結合多肽、如請求項60

至163中任一項之多特異性多肽構築體、如請求項164至190中任一項之單域抗體或如請求項206至212中任一項之經工程改造之免疫細胞或如請求項213至215之醫藥組合物。

【第220項】

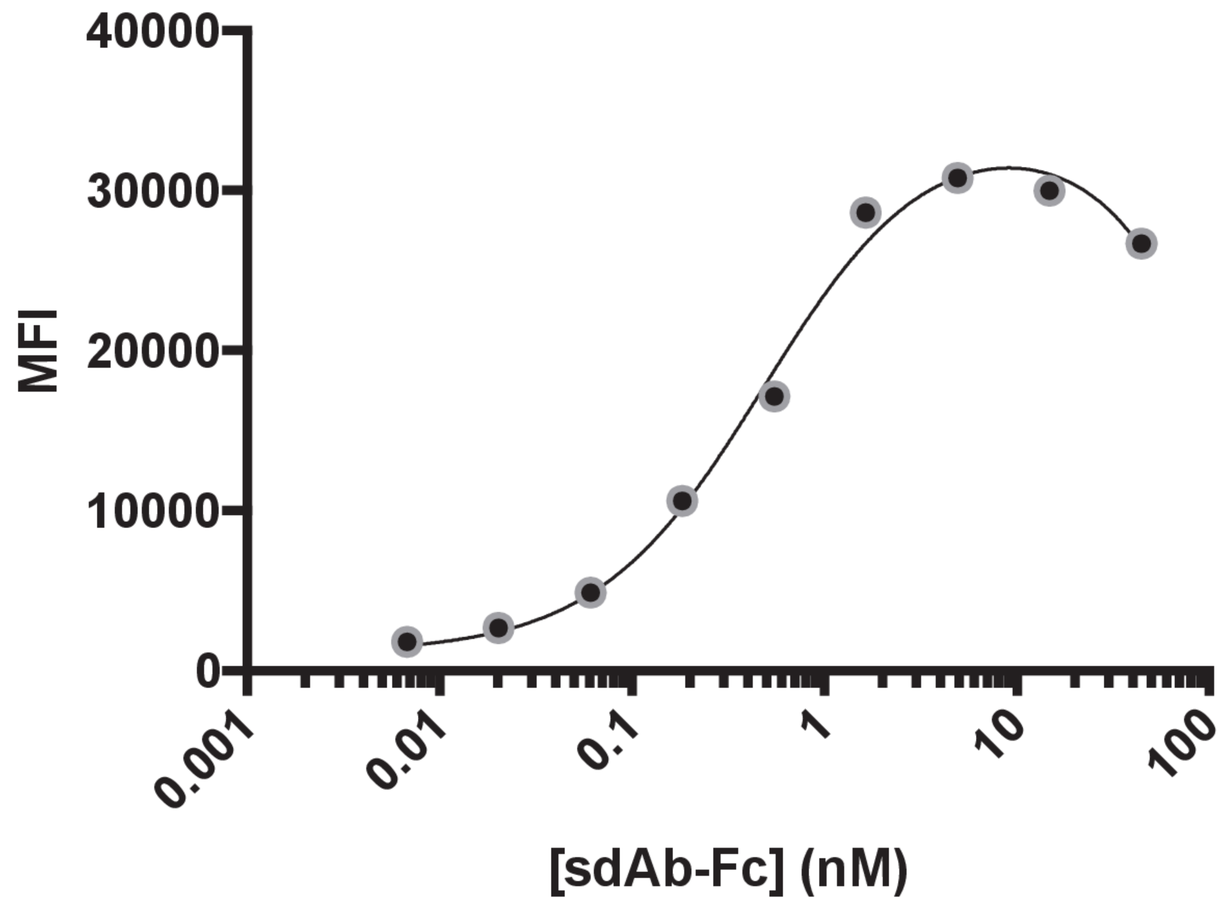
如請求項218或請求項219之方法，其中該疾病或病狀為腫瘤或癌症。

【第221項】

如請求項216至220中任一項之方法，其中該個體為人類。

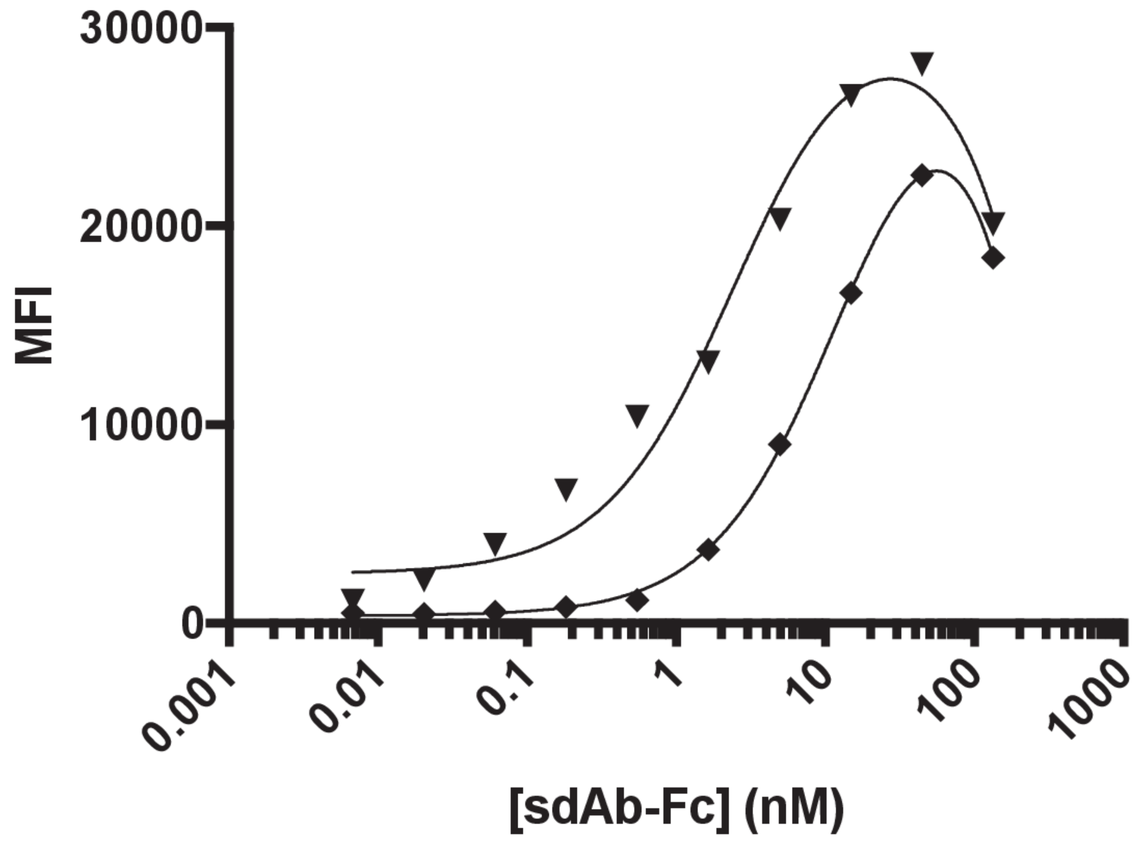
【發明圖式】

結合NCIH460之流動式細胞量測術



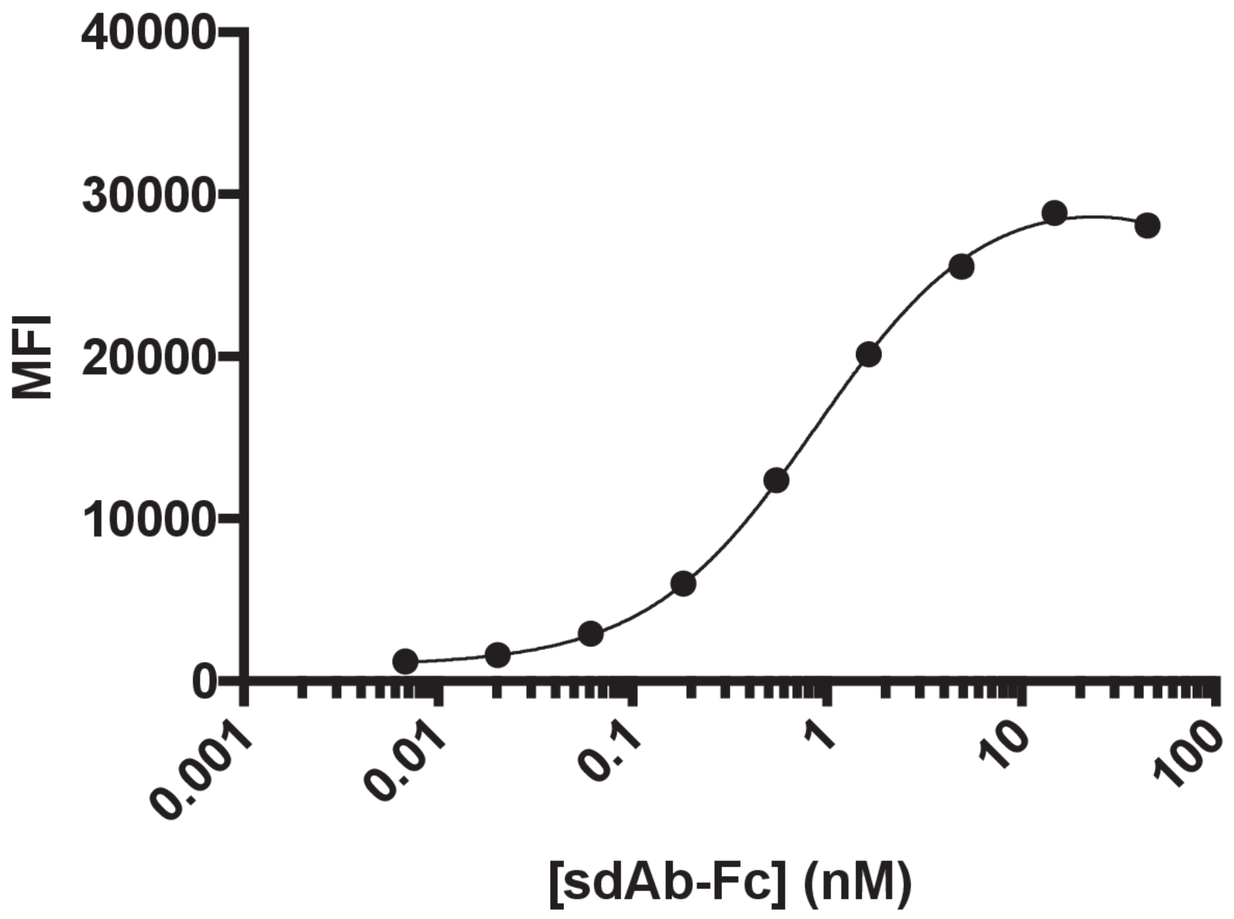
【圖1A】

結合NCIH460之流動式細胞量測術



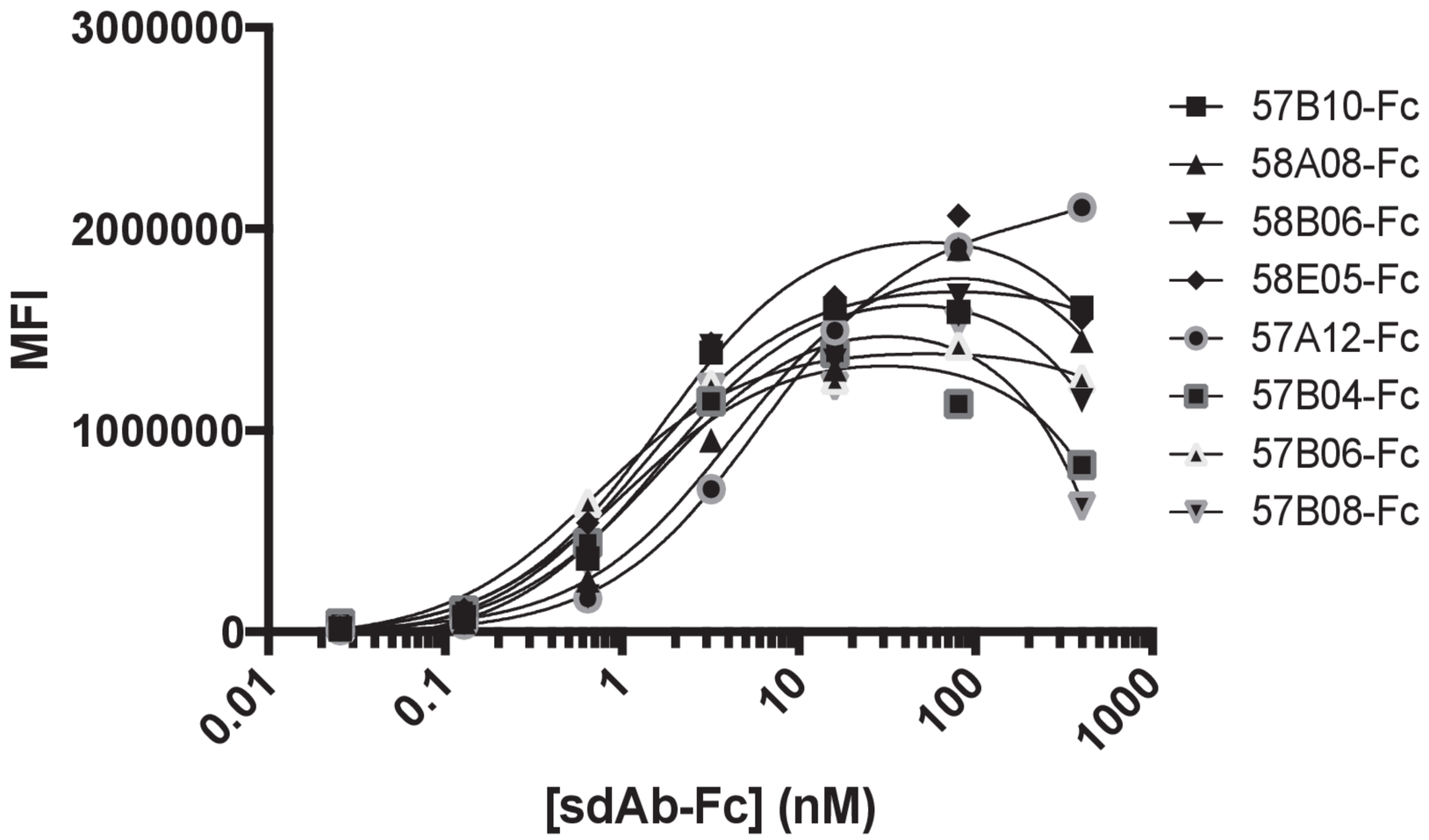
【圖1B】

結合A375之流動式細胞量測術



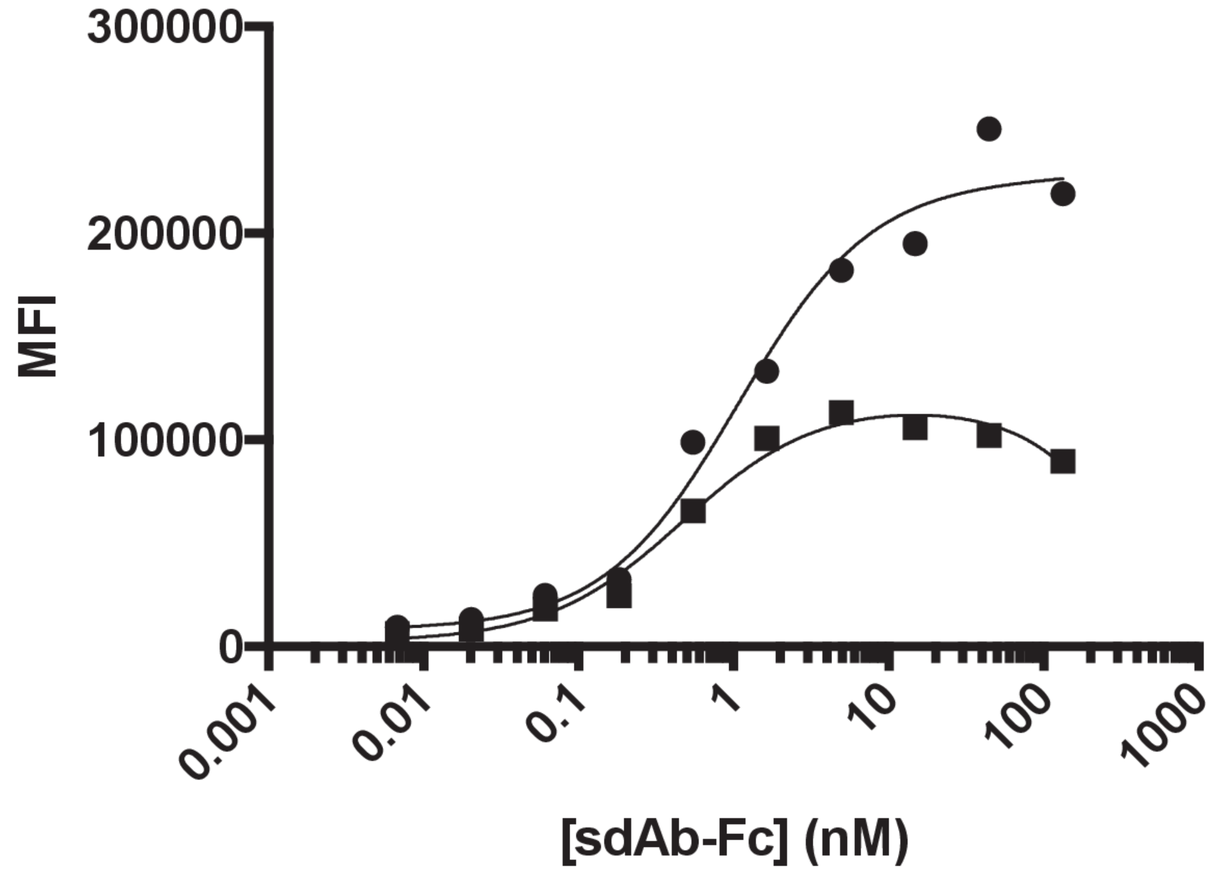
【圖1C】

結合B7H3+293FS之流動式細胞量測術



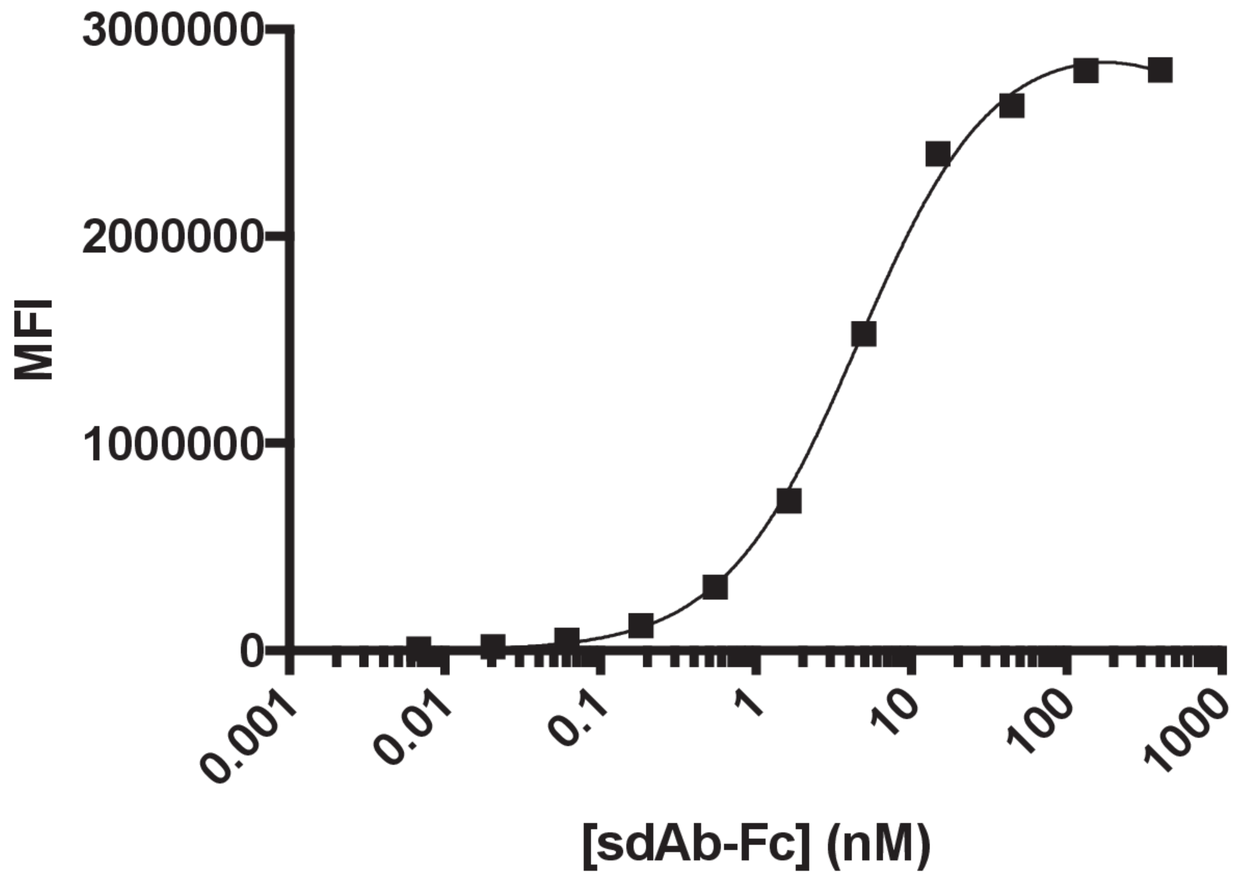
【圖1D】

結合B7H3+293FS之流動式細胞量測術

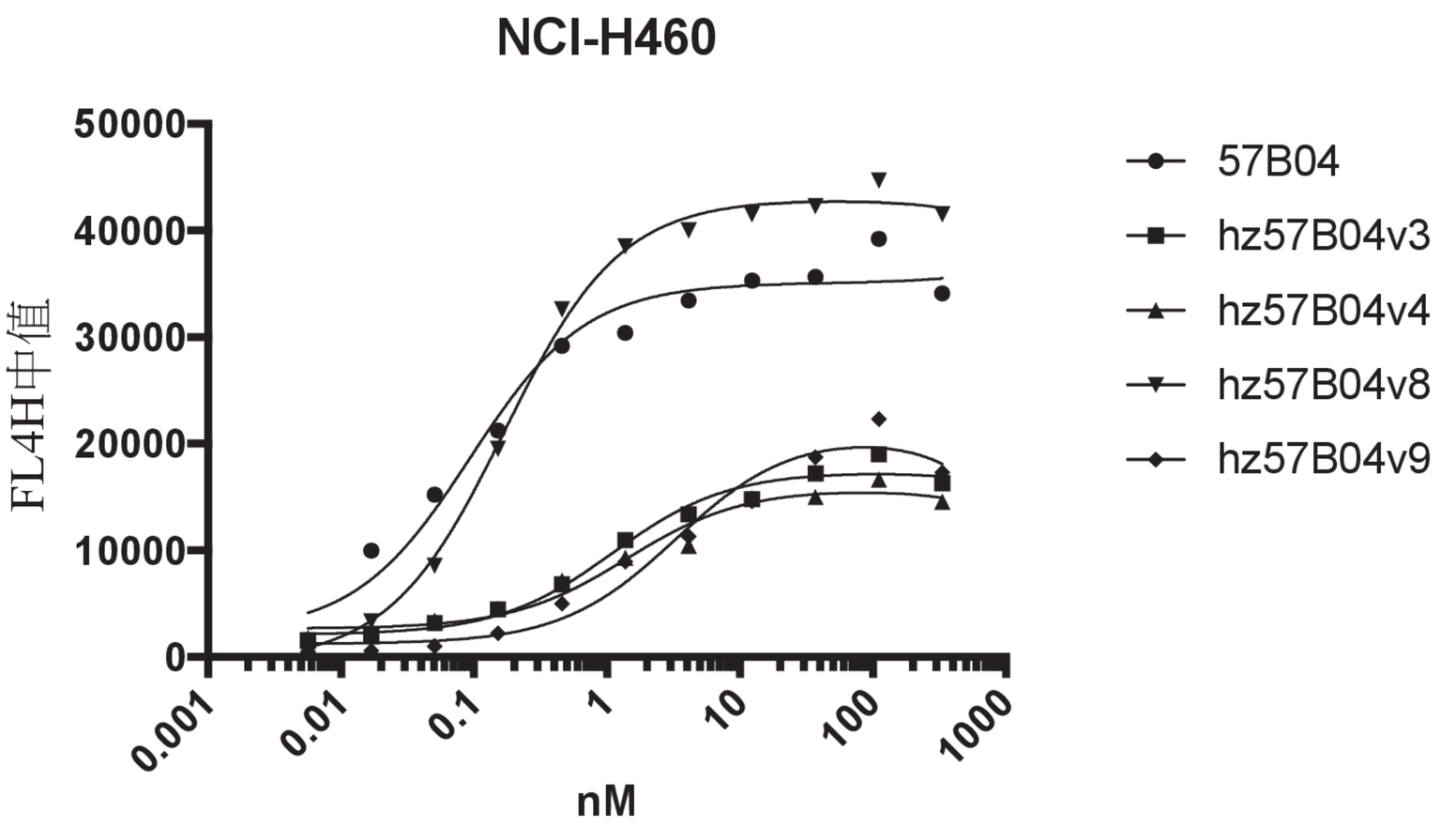


【圖1E】

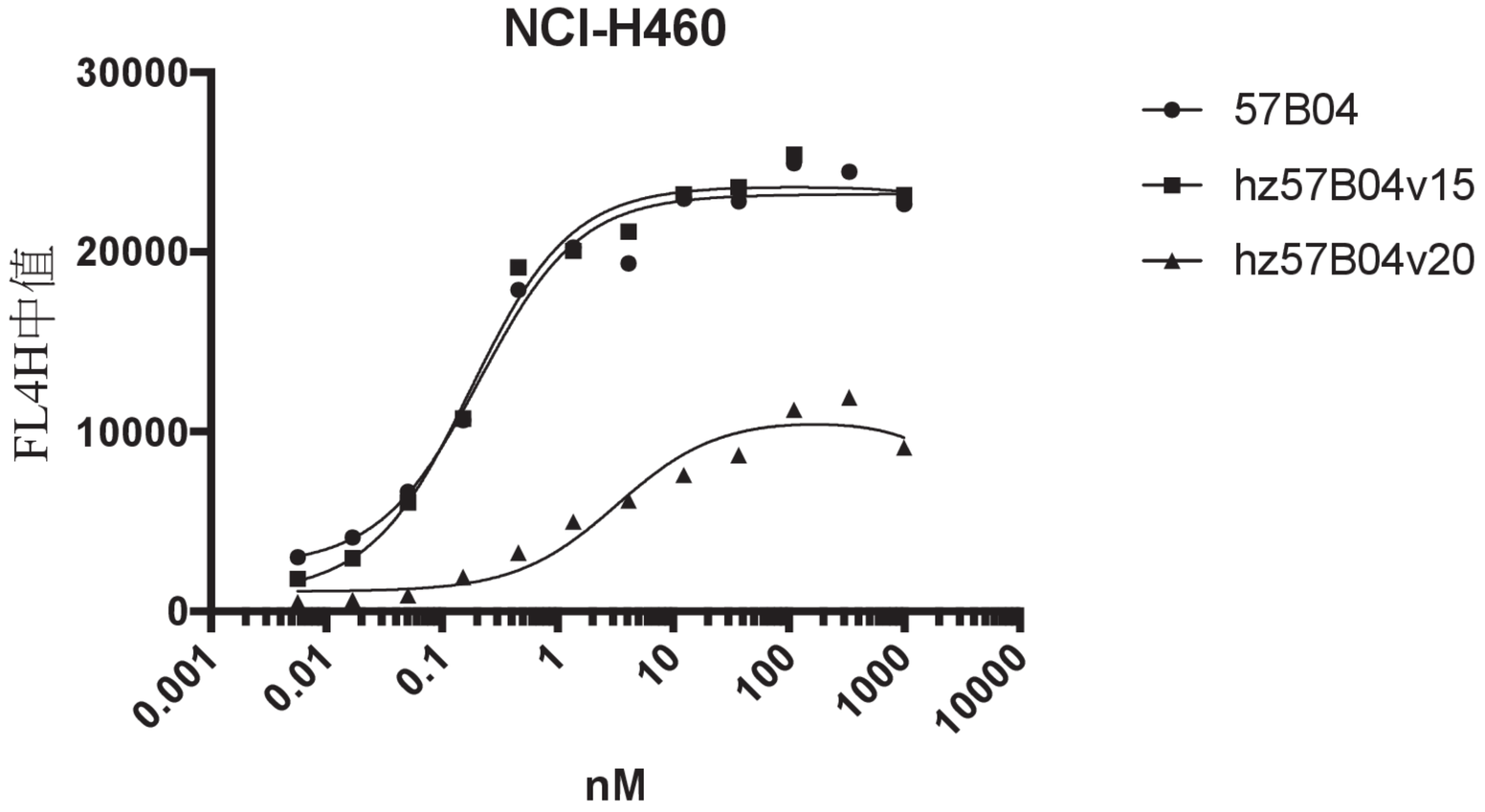
結合B7H3+293FS之流動式細胞量測術



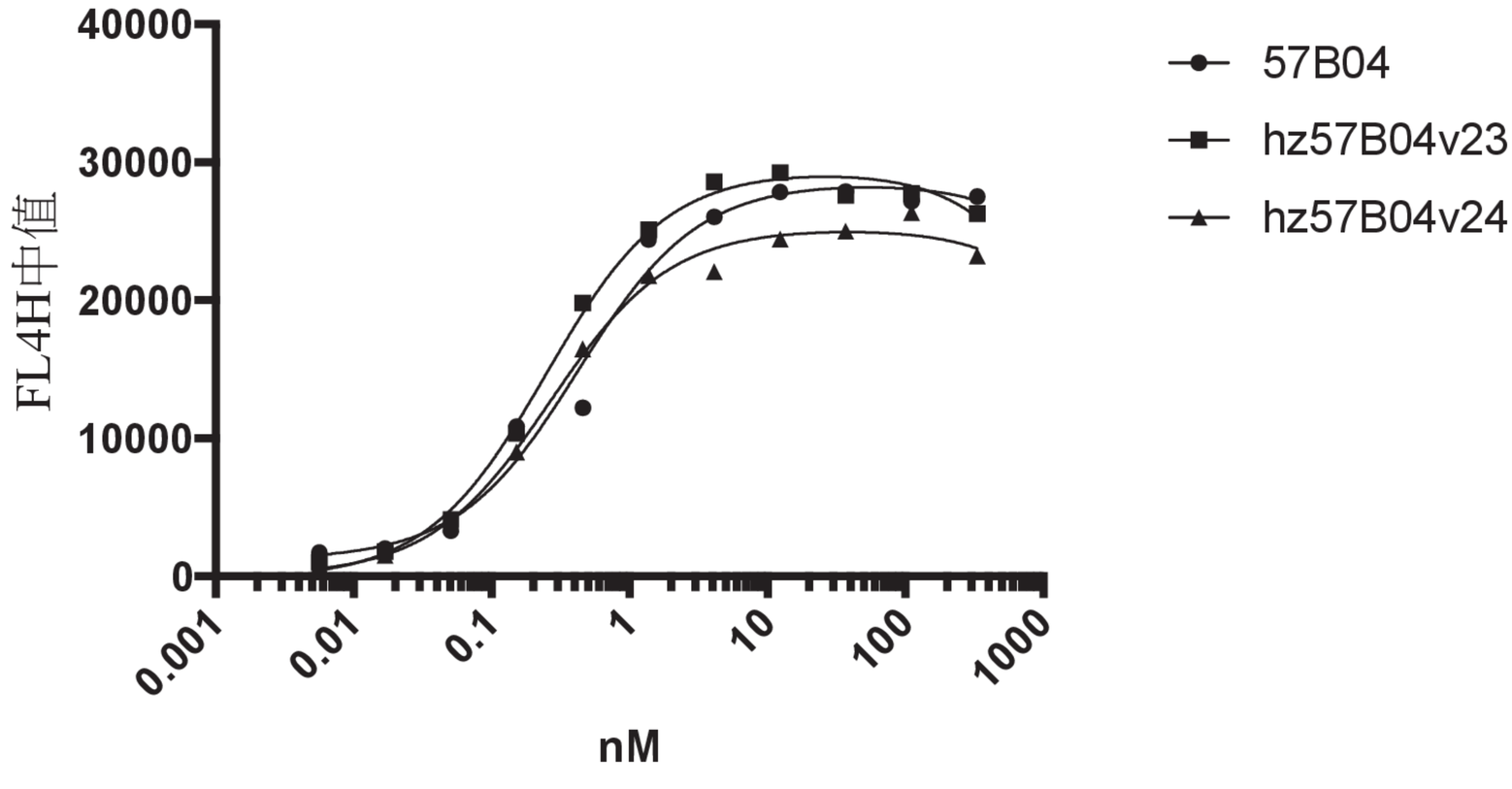
【圖1F】


NCI-H460
FL4H中值
50000
40000
30000
20000
10000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM
57B04
hz57B04v3
hz57B04v4
hz57B04v8
hz57B04v9

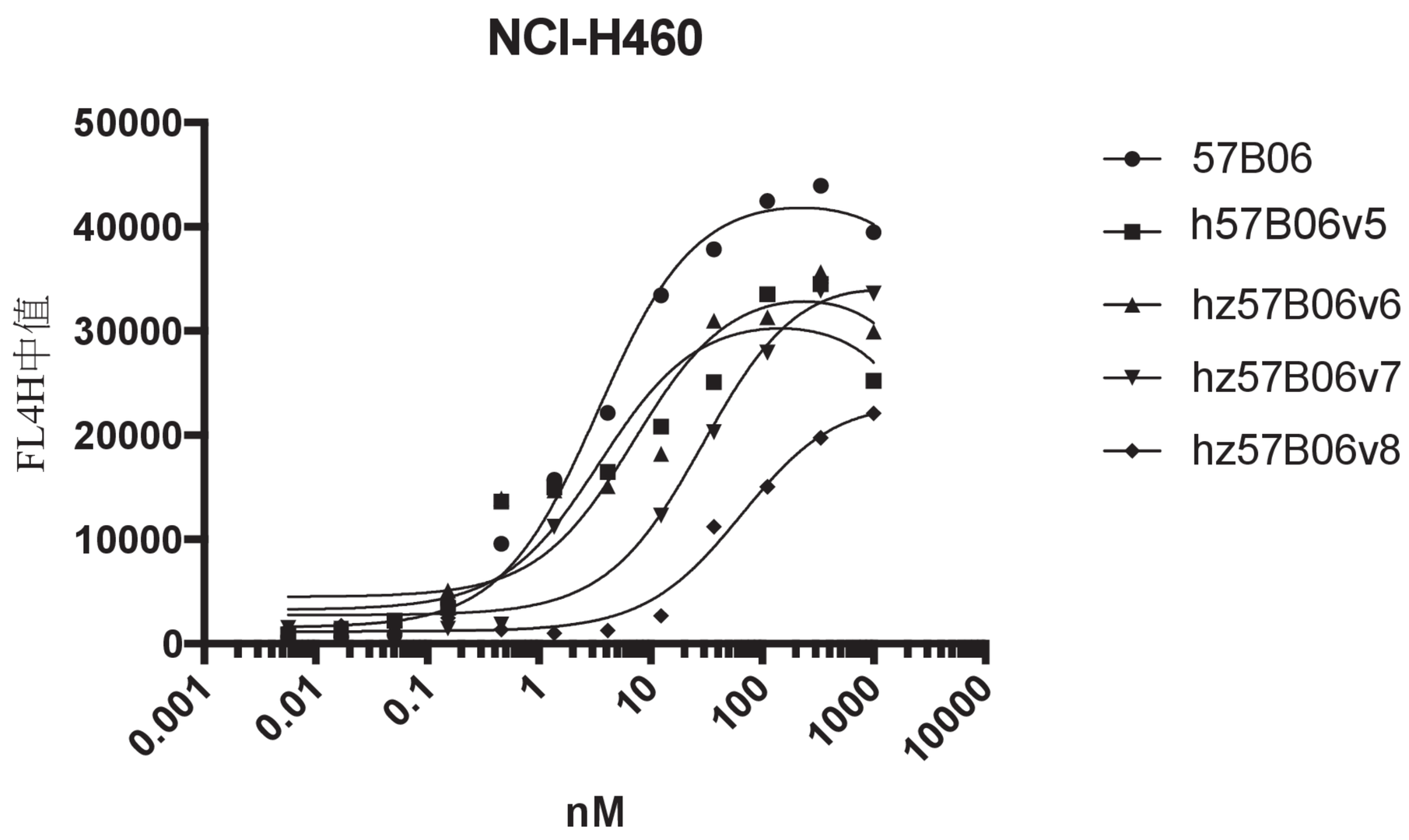
【圖2A】


NCI-H460
FL4H中值
30000
20000
10000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
nM
57B04
hz57B04v15
hz57B04v20

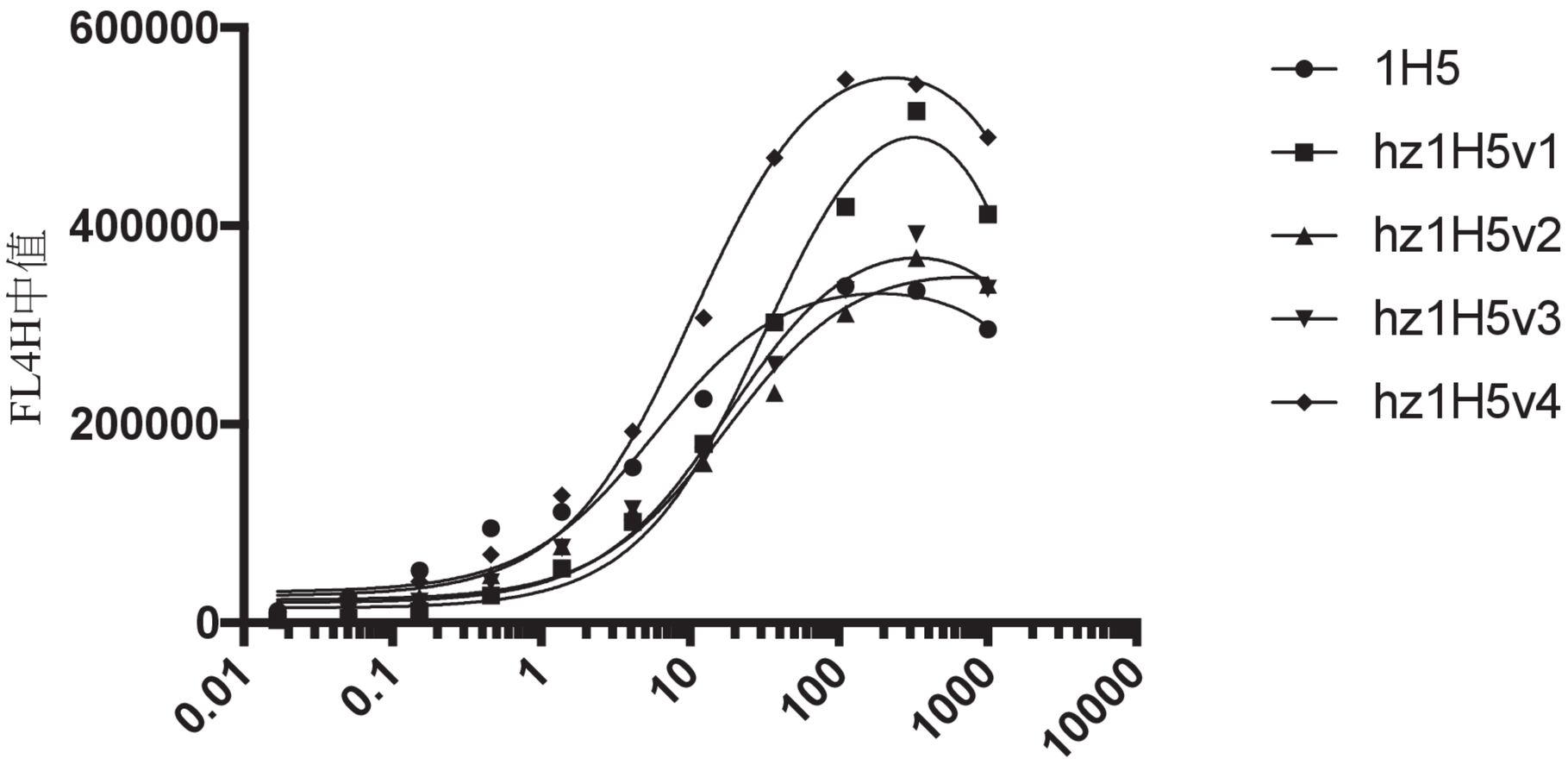
【圖2B】


NCI-H460
FL4H中值
40000
30000
20000
10000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM
57B04
hz57B04v23
hz57B04v24

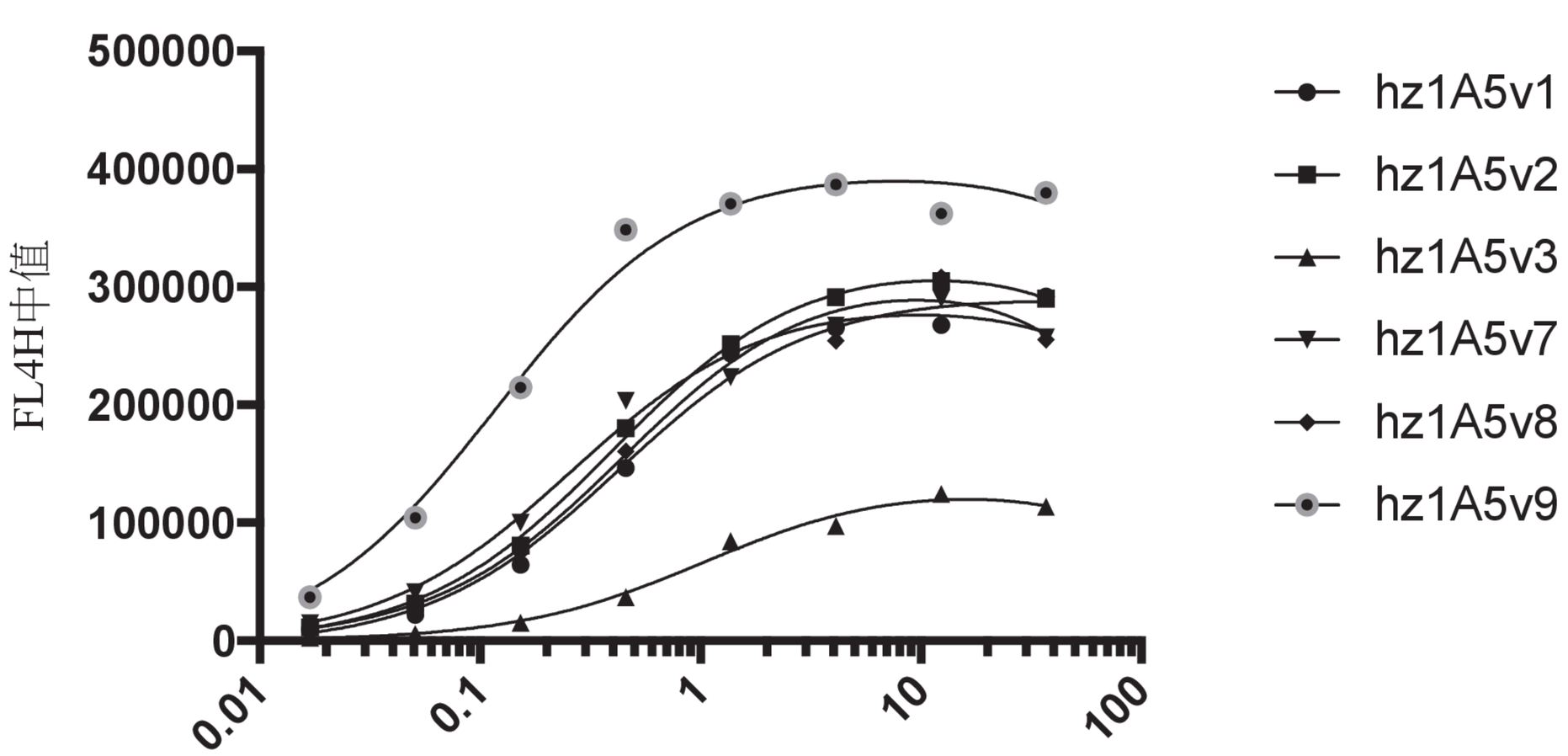
【圖2C】


NCI-H460
FL4H中值
50000
40000
30000
20000
10000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
nM
57B06
h57B06v5
hz57B06v6
hz57B06v7
hz57B06v8

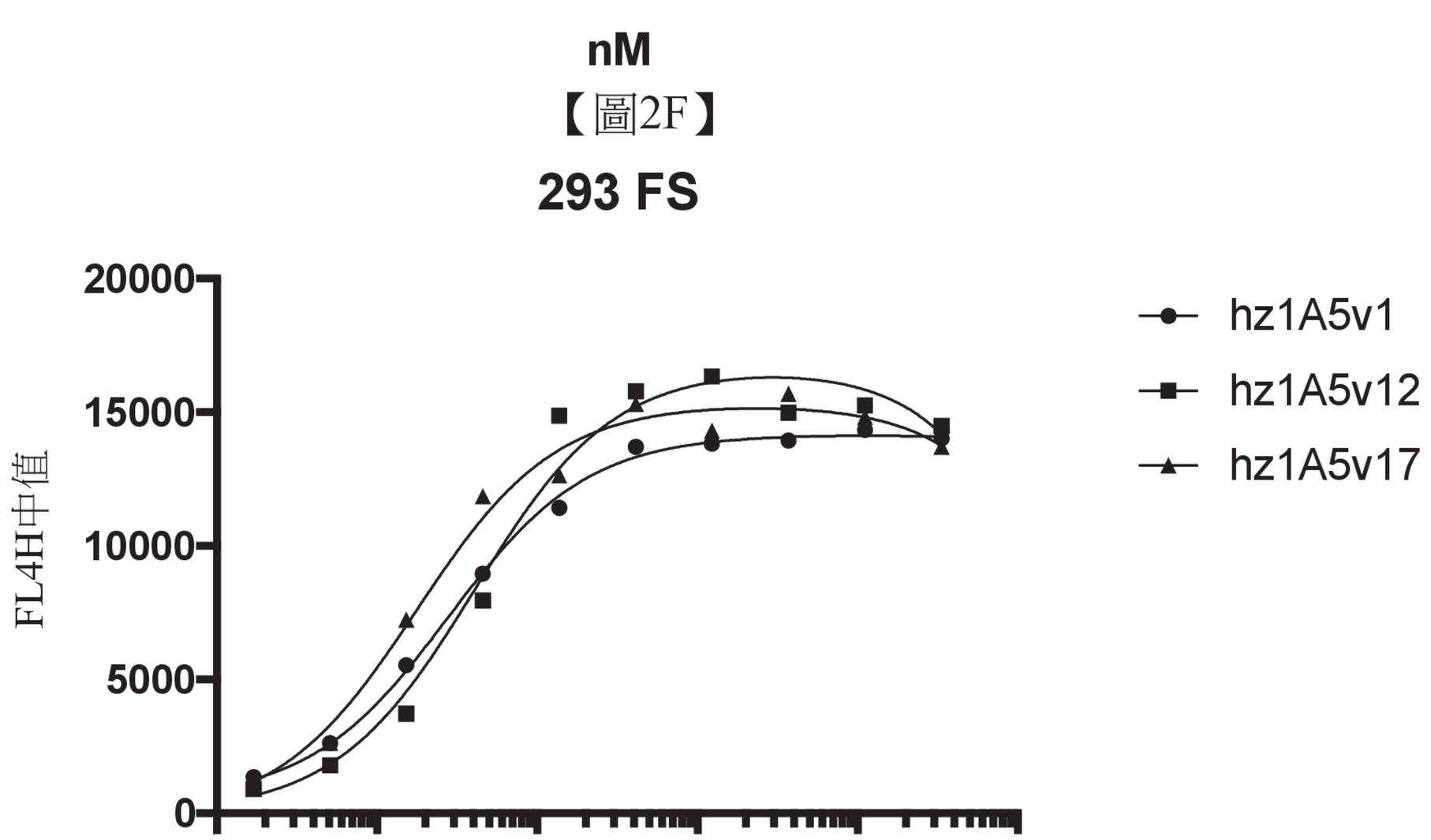
【圖2D】


293 FS
FL4H中值
600000
400000
200000
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
nM
1H5
hz1H5v1
hz1H5v2
hz1H5v3
hz1H5v4

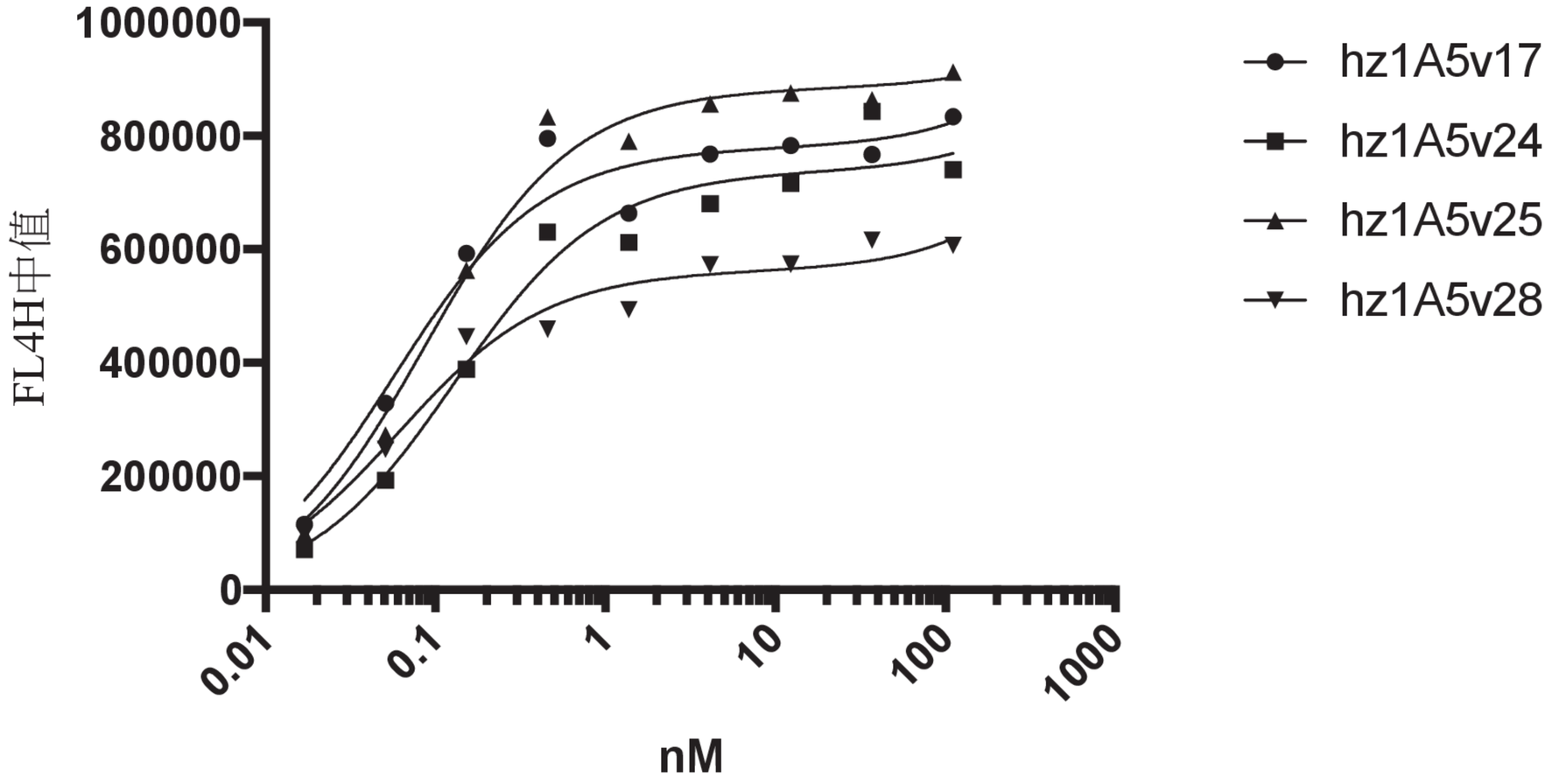
【圖2E】


NCI-H460
FL4H中值
500000
400000
300000
200000
100000
0
0.01
0.1
1
10
100
nM
hz1A5v1
hz1A5v2
hz1A5v3
hz1A5v7
hz1A5v8
hz1A5v9

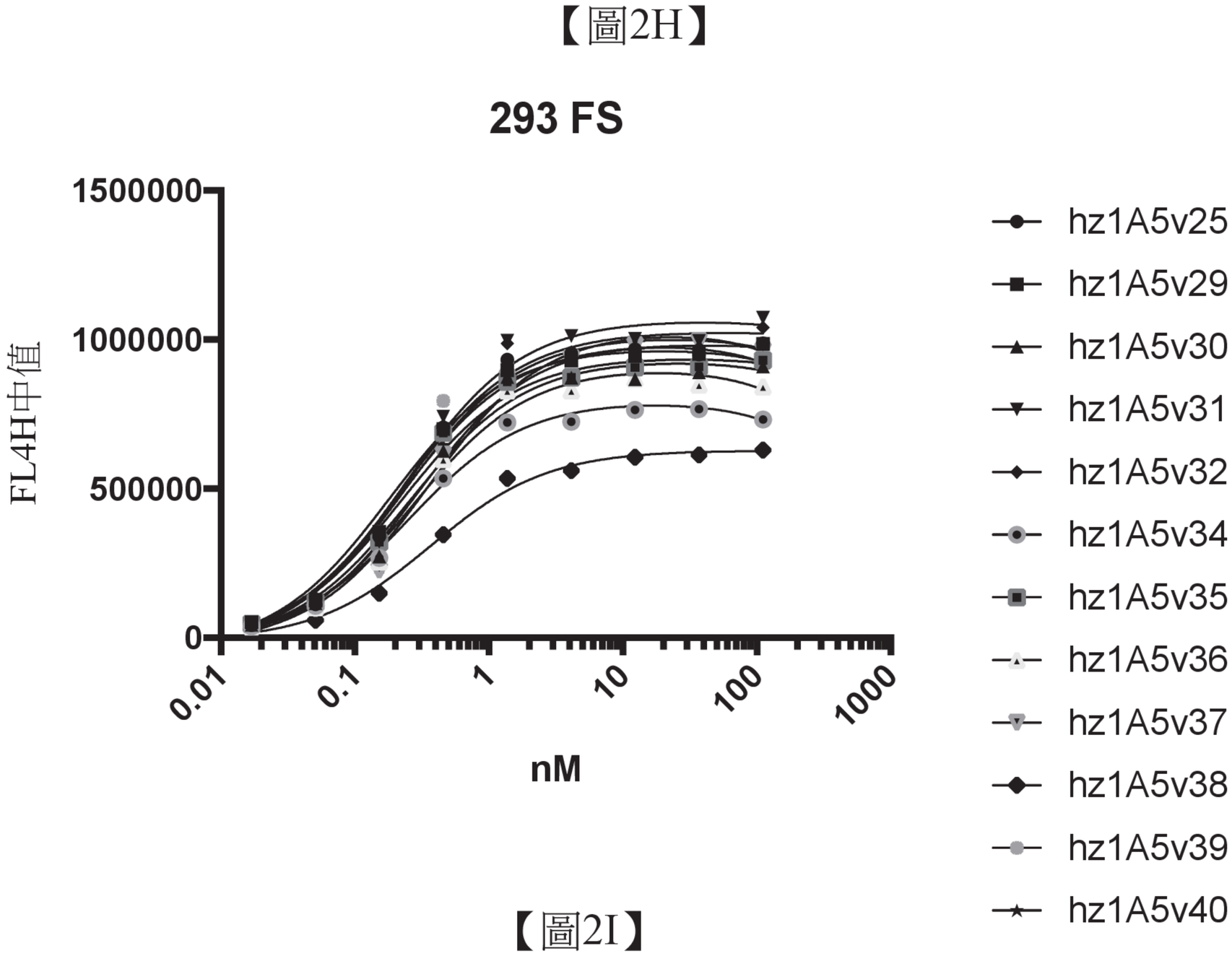
【圖2F】


293 FS
FL4H中值
20000
15000
10000
5000
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM
hz1A5v1
hz1A5v12
hz1A5v17

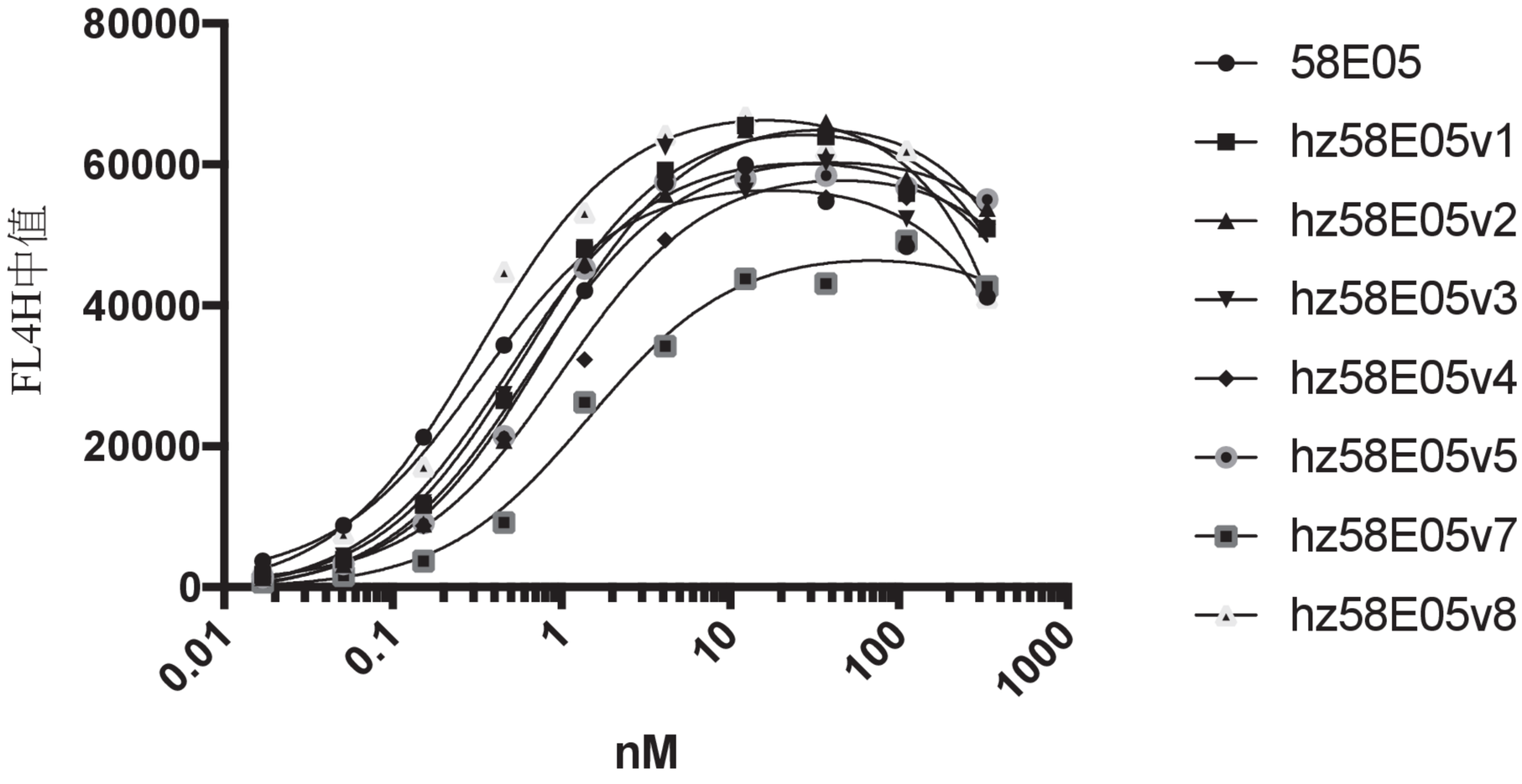
【圖2G】


293 FS
FL4H中值
1000000
800000
600000
400000
200000
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM
hz1A5v17
hz1A5v24
hz1A5v25
hz1A5v28

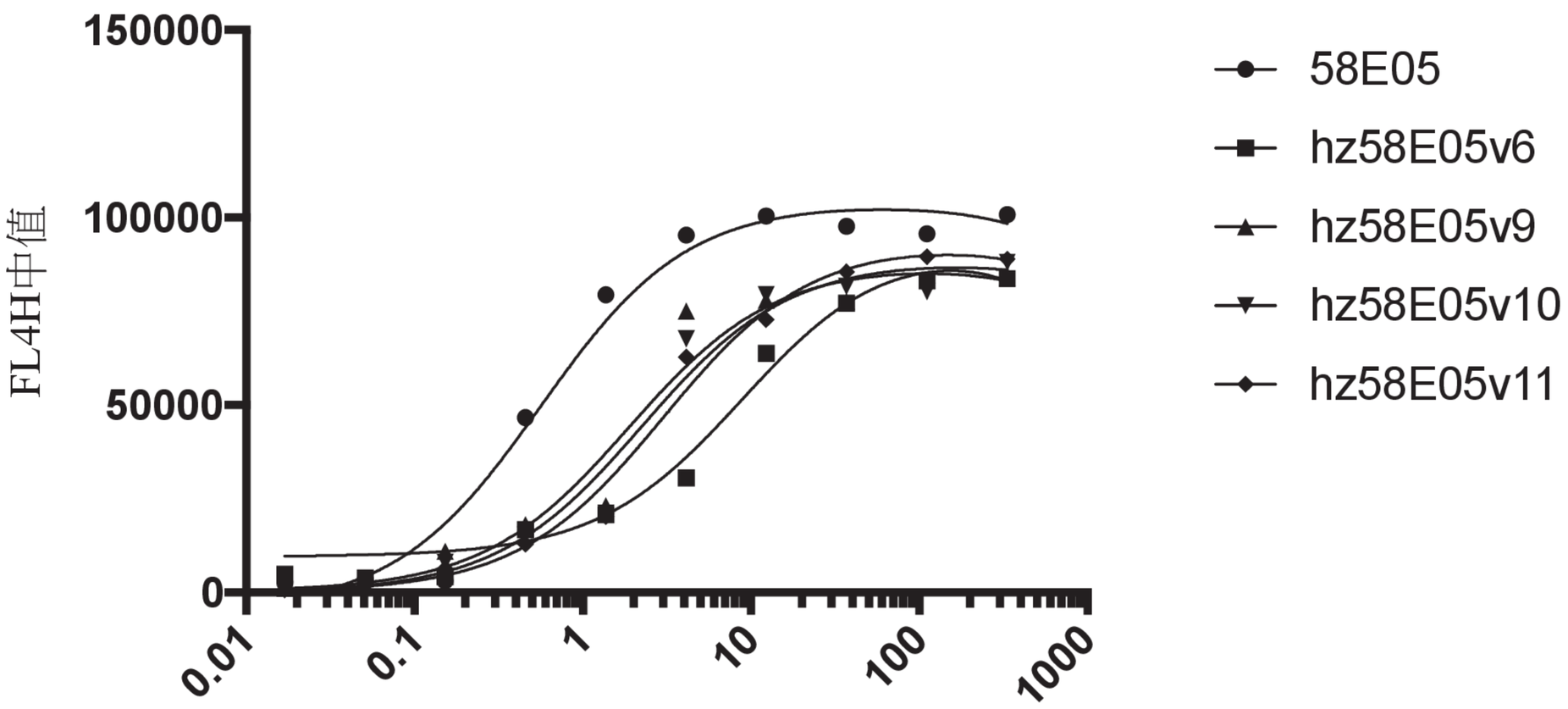
【圖2H】


293 FS
FL4H中值
1500000
1000000
500000
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM
hz1A5v25
hz1A5v29
hz1A5v30
hz1A5v31
hz1A5v32
hz1A5v34
hz1A5v35
hz1A5v36
hz1A5v37
hz1A5v38
hz1A5v39
hz1A5v40

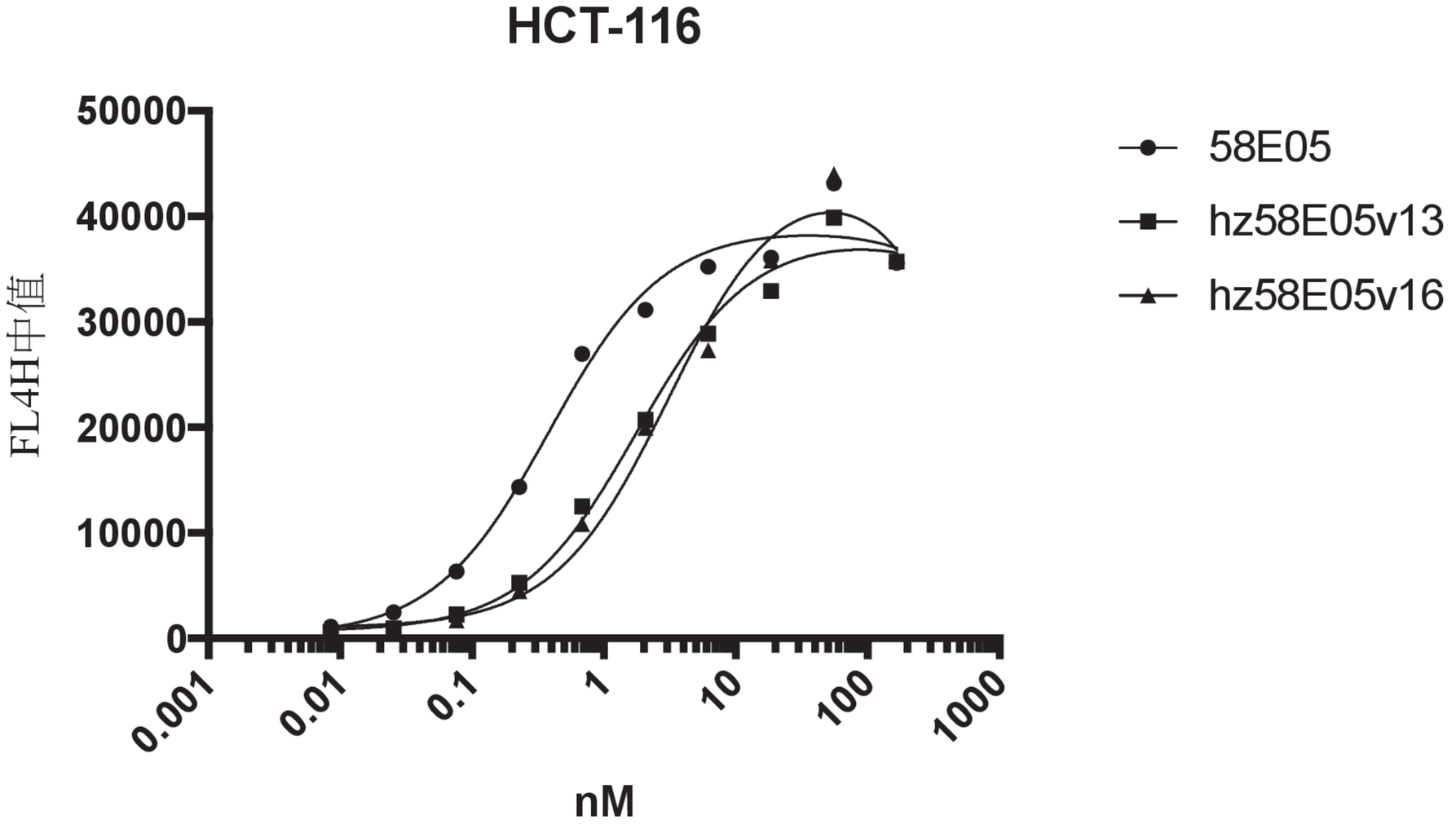
【圖2I】


HCT-116
80000
60000
40000
20000
0
FL4H中值
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM
58E05
hz58E05v1
hz58E05v2
hz58E05v3
hz58E05v4
hz58E05v5
hz58E05v7
hz58E05v8

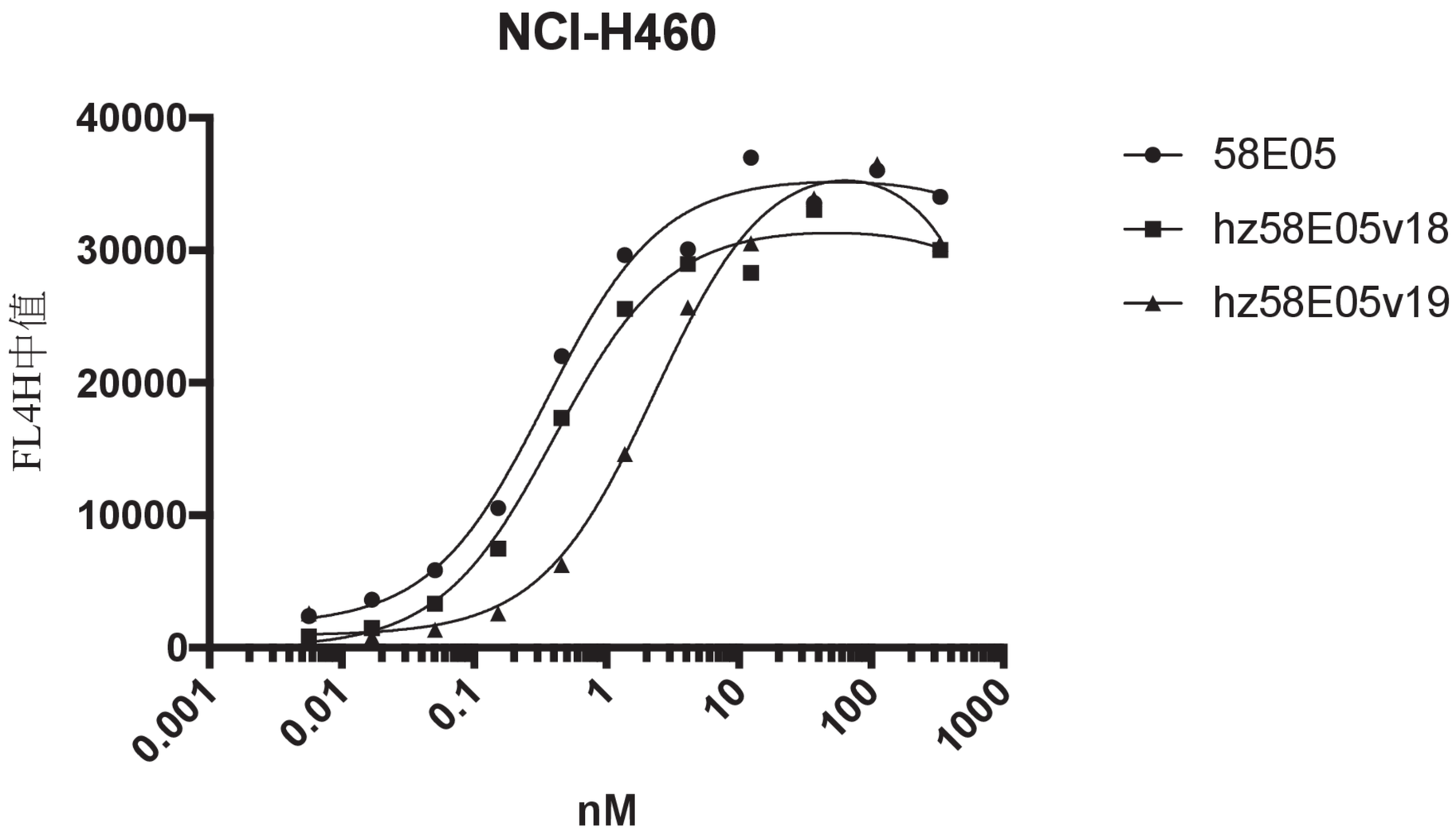
【圖2J】


HCT-116
150000
100000
50000
0
FL4H中值
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM
58E05
hz58E05v6
hz58E05v9
hz58E05v10
hz58E05v11

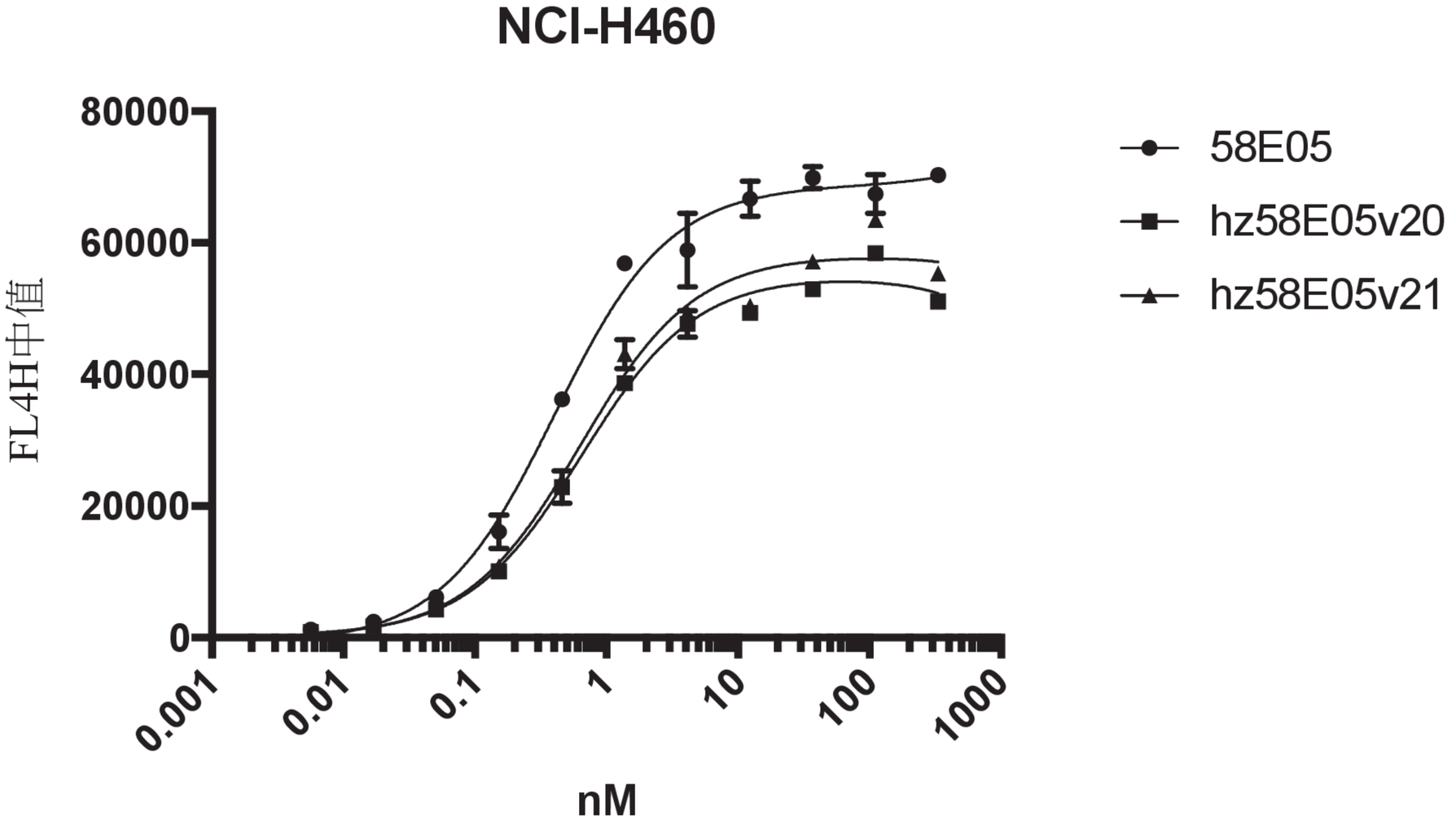
【圖2K】


HCT-116
FL4H中值
50000
40000
30000
20000
10000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM
58E05
hz58E05v13
hz58E05v16

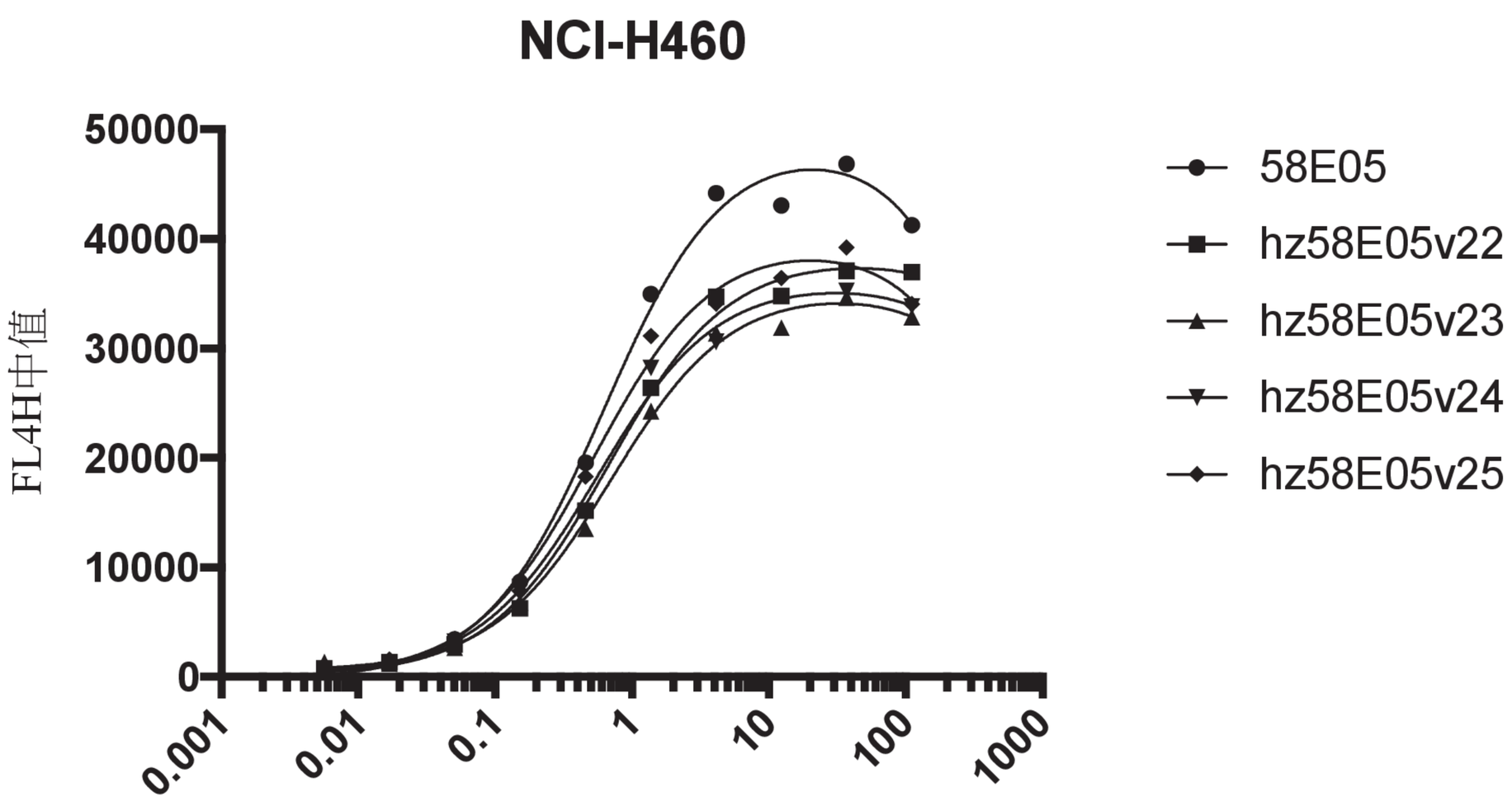
【圖2L】


NCI-H460
FL4H中值
40000
30000
20000
10000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM
58E05
hz58E05v18
hz58E05v19

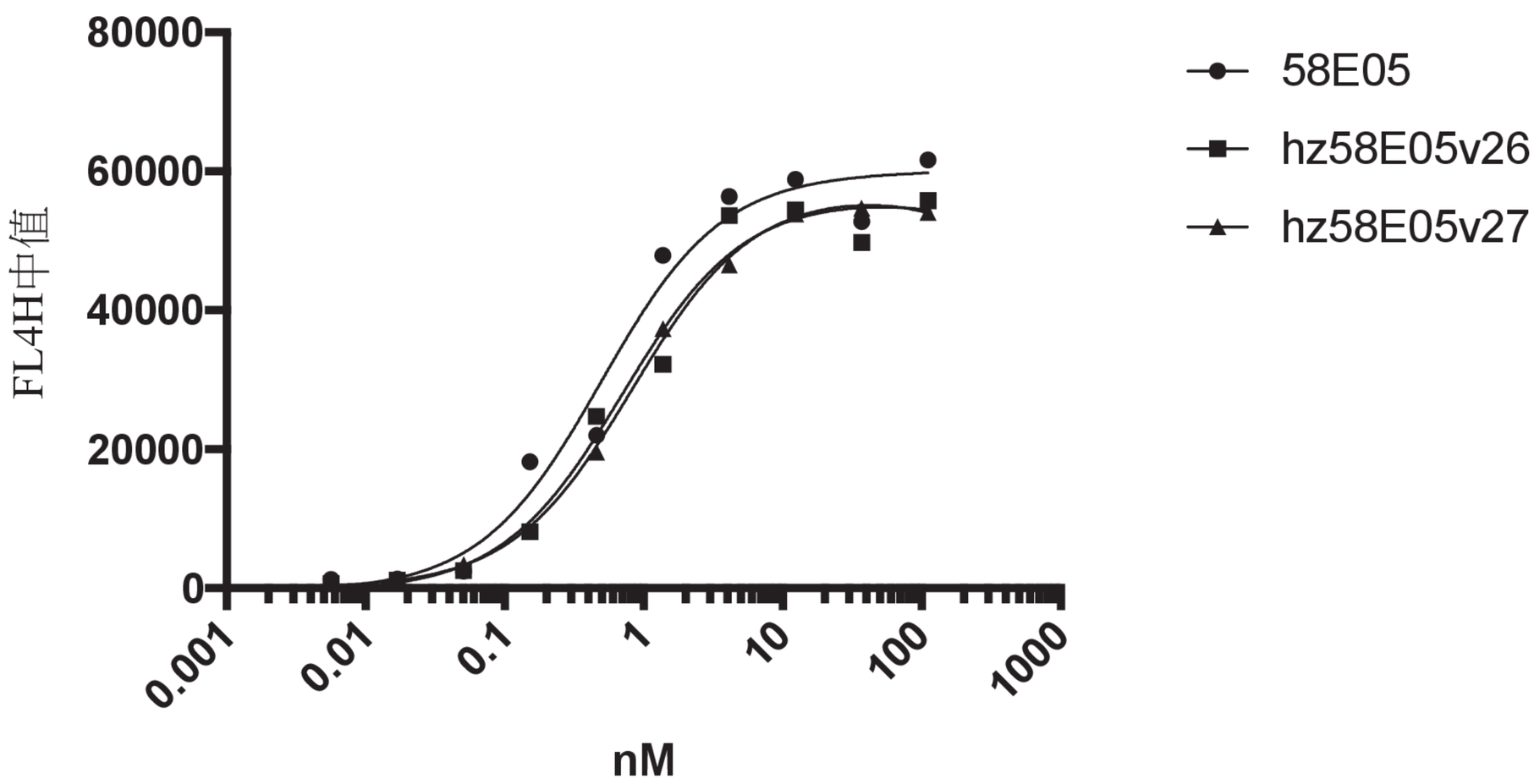
【圖2M】


NCI-H460
FL4H中值
80000
60000
40000
20000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM
58E05
hz58E05v20
hz58E05v21

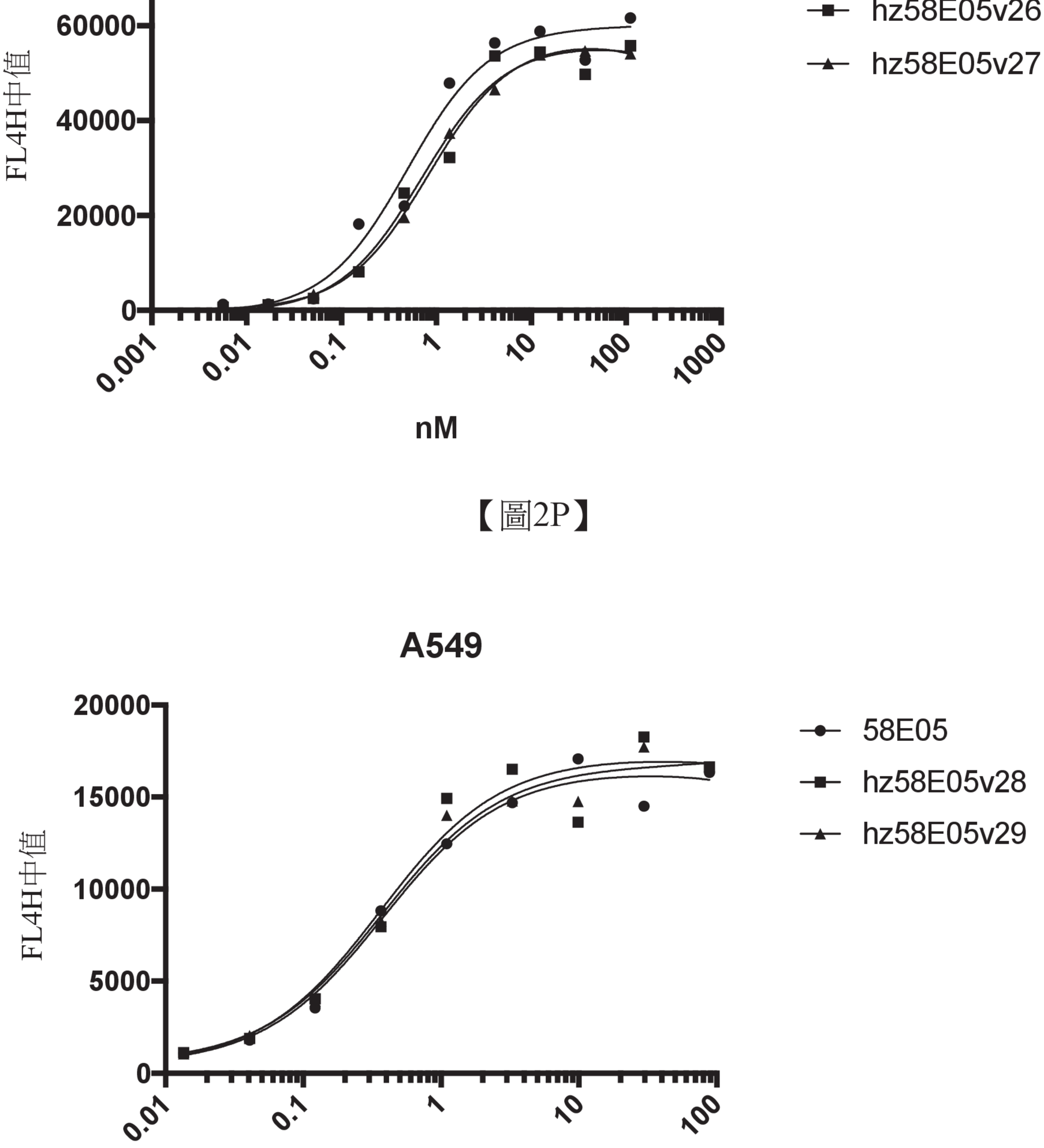
【圖2N】


NCI-H460
FL4H中值
50000
40000
30000
20000
10000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM
58E05
hz58E05v22
hz58E05v23
hz58E05v24
hz58E05v25

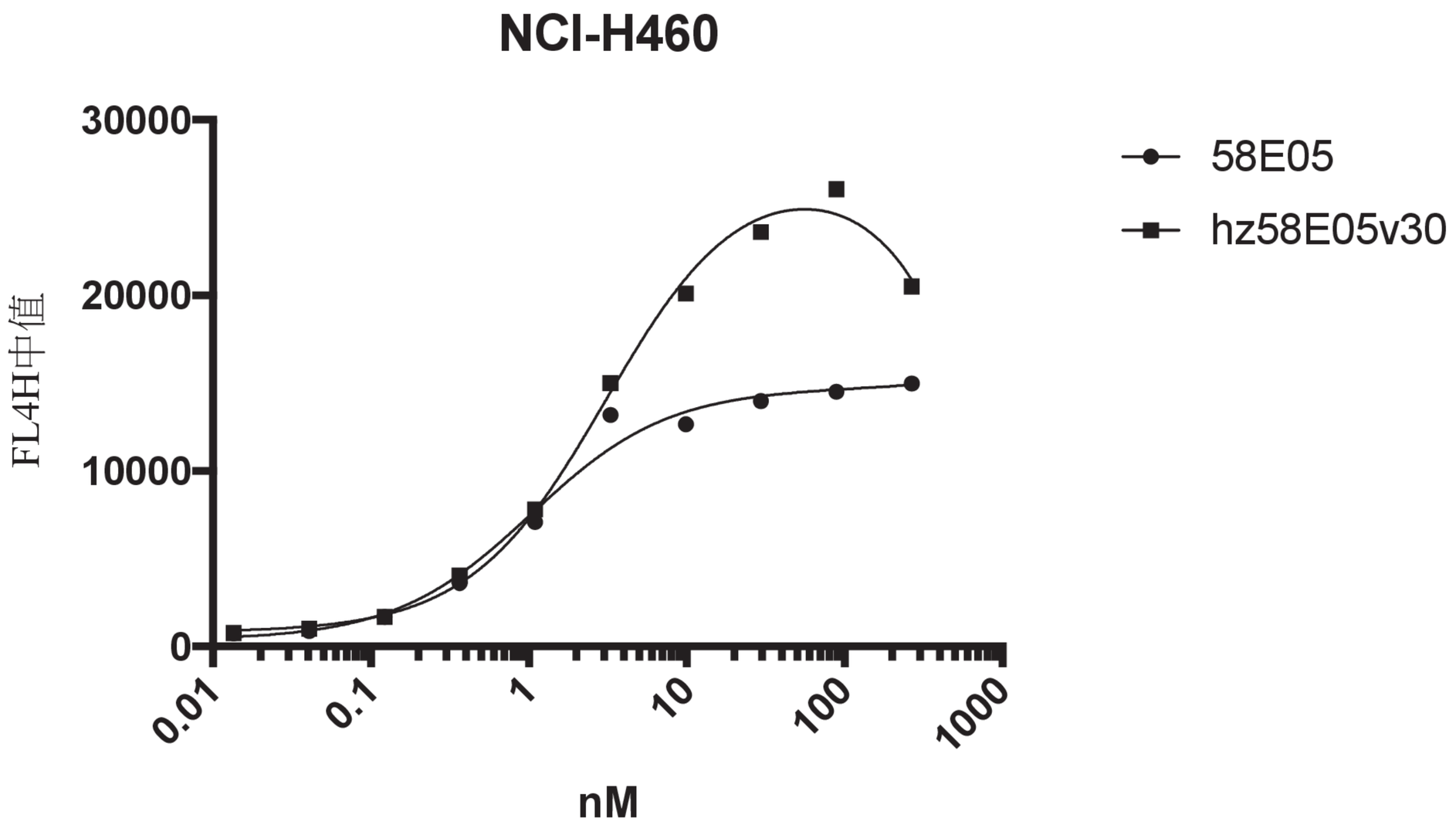
【圖2O】


NCI-H460
80000
60000
40000
20000
0
FL4H中值
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM
58E05
hz58E05v26
hz58E05v27

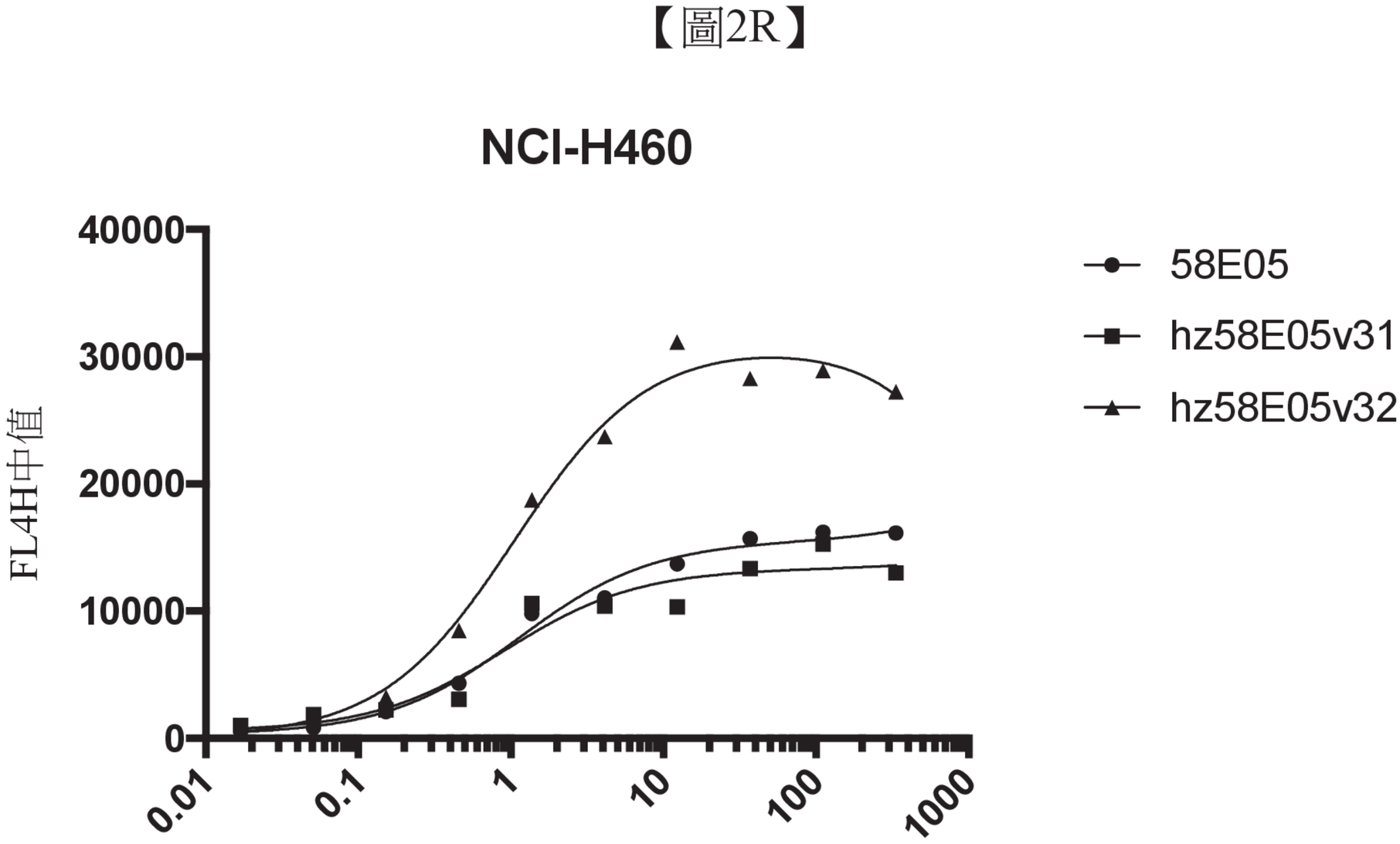
【圖2P】


A549
20000
15000
10000
5000
0
FL4H中值
0.01
0.1
1
10
100
nM
58E05
hz58E05v28
hz58E05v29

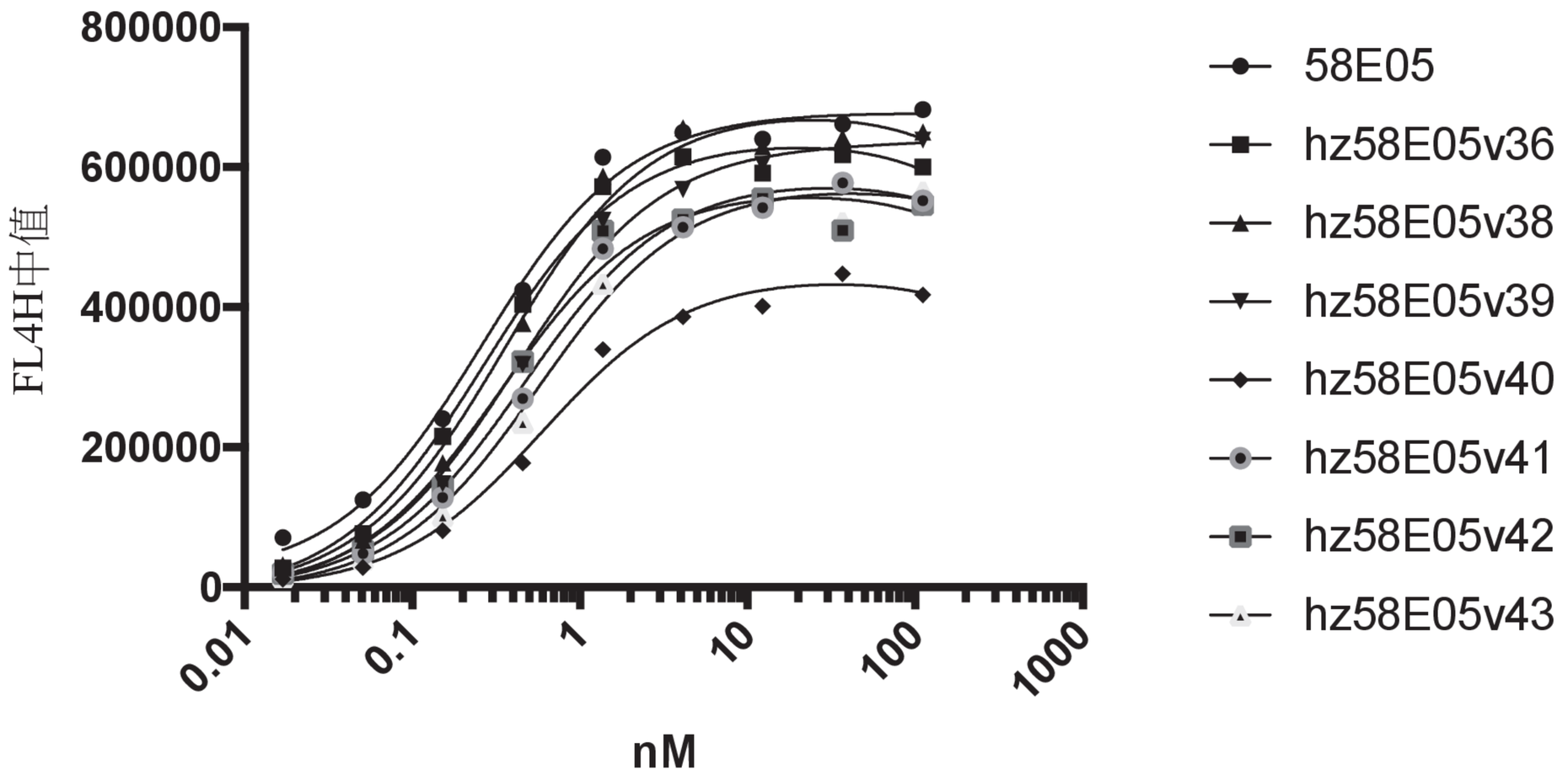
【圖2Q】


NCI-H460
30000
20000
10000
0
FL4H中值
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM
58E05
hz58E05v30

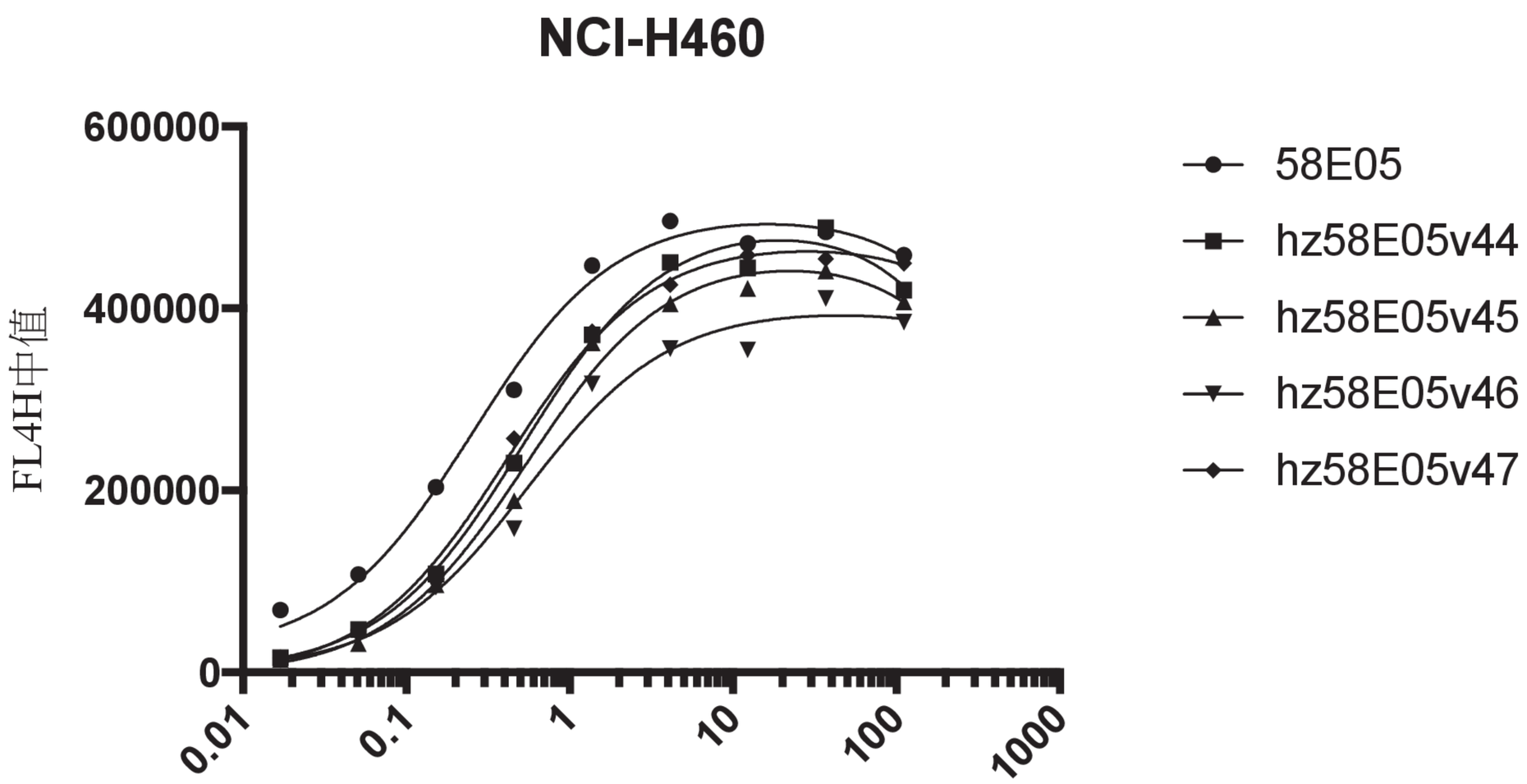
【圖2R】


NCI-H460
40000
30000
20000
10000
0
FL4H中值
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM
58E05
hz58E05v31
hz58E05v32

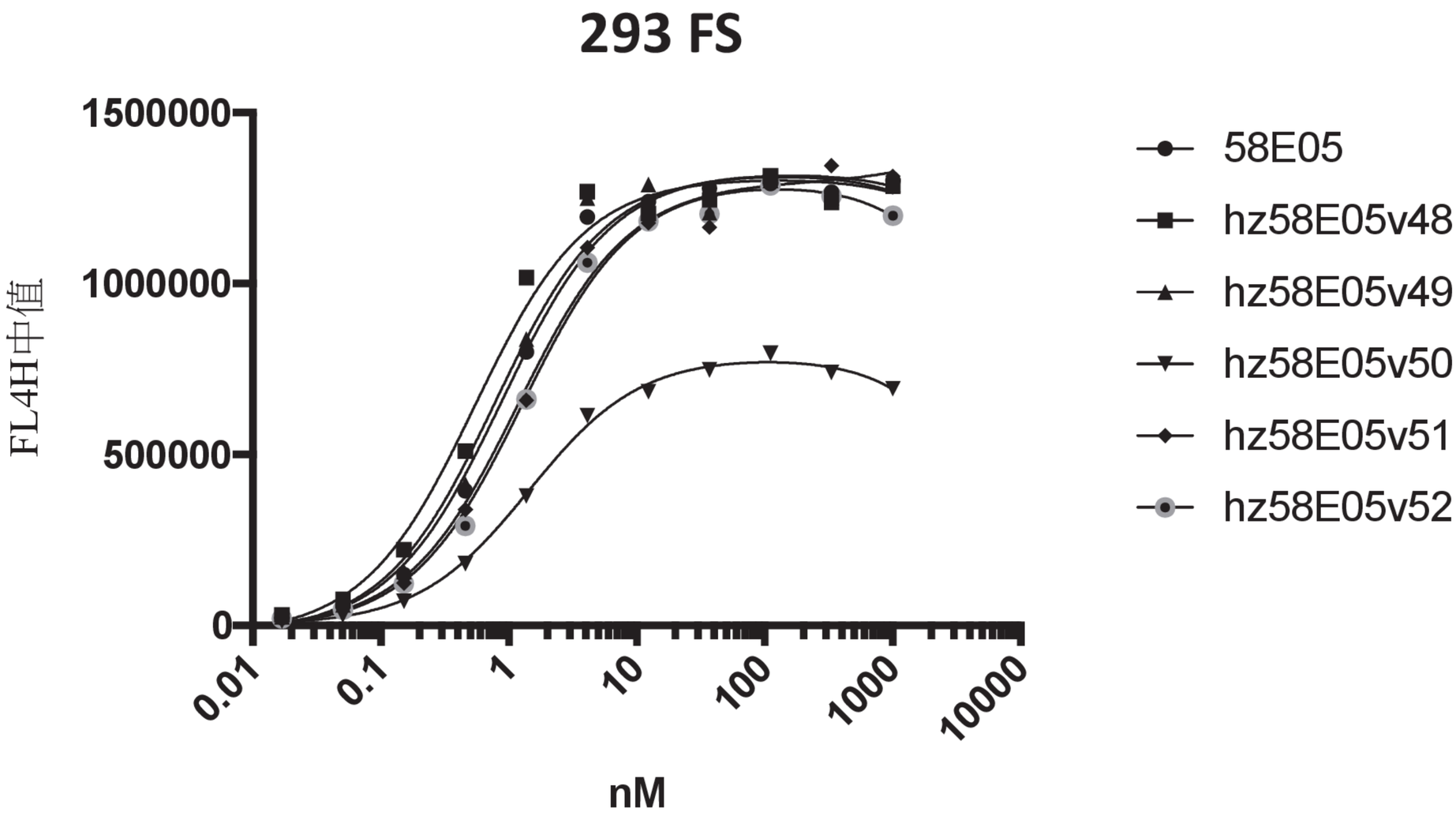
【圖2S】


NCI-H460
800000
600000
400000
200000
0
FL4H中值
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM
58E05
hz58E05v36
hz58E05v38
hz58E05v39
hz58E05v40
hz58E05v41
hz58E05v42
hz58E05v43

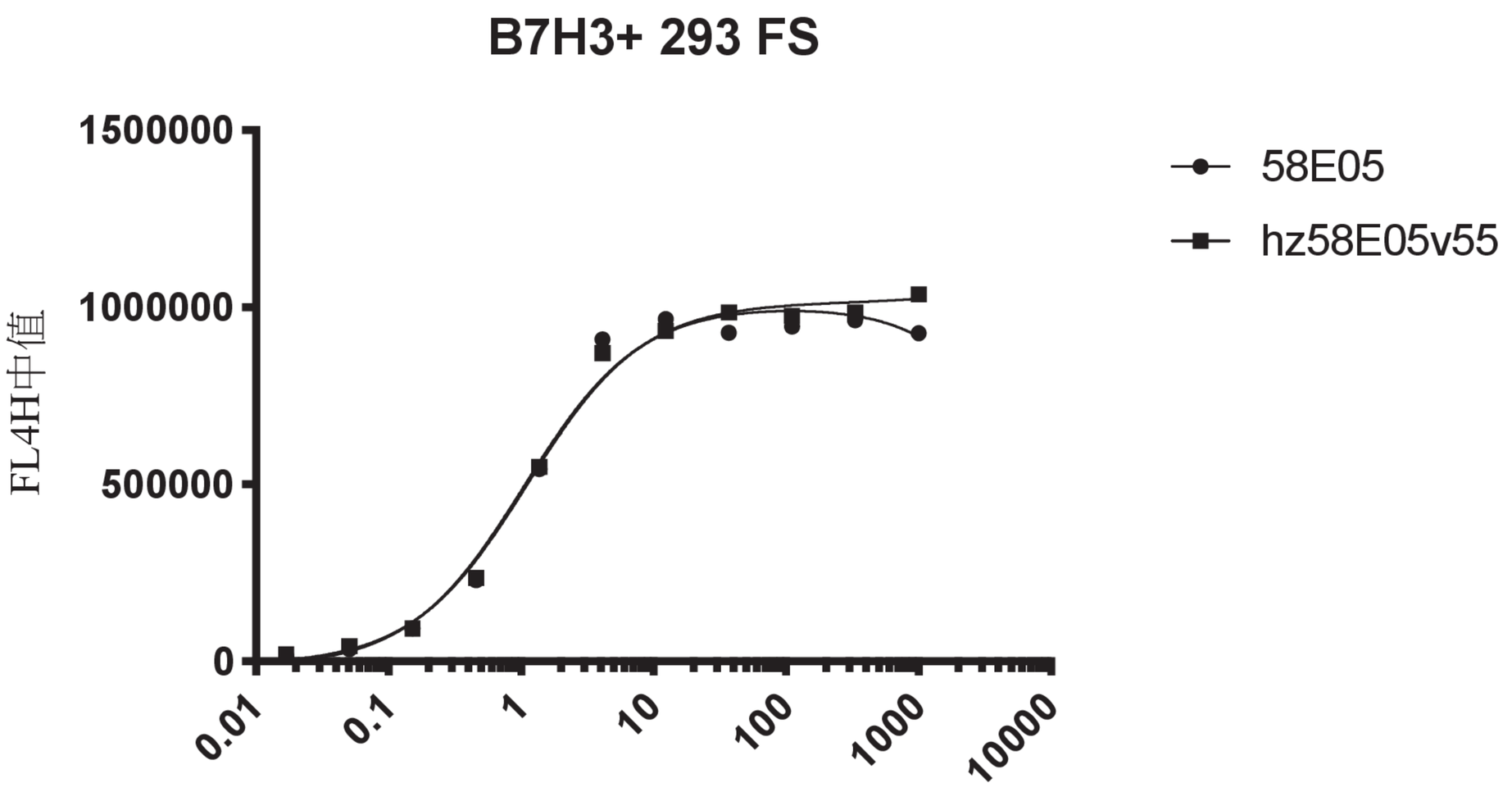
【圖2T】


NCI-H460
600000
400000
200000
0
FL4H中值
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM
58E05
hz58E05v44
hz58E05v45
hz58E05v46
hz58E05v47

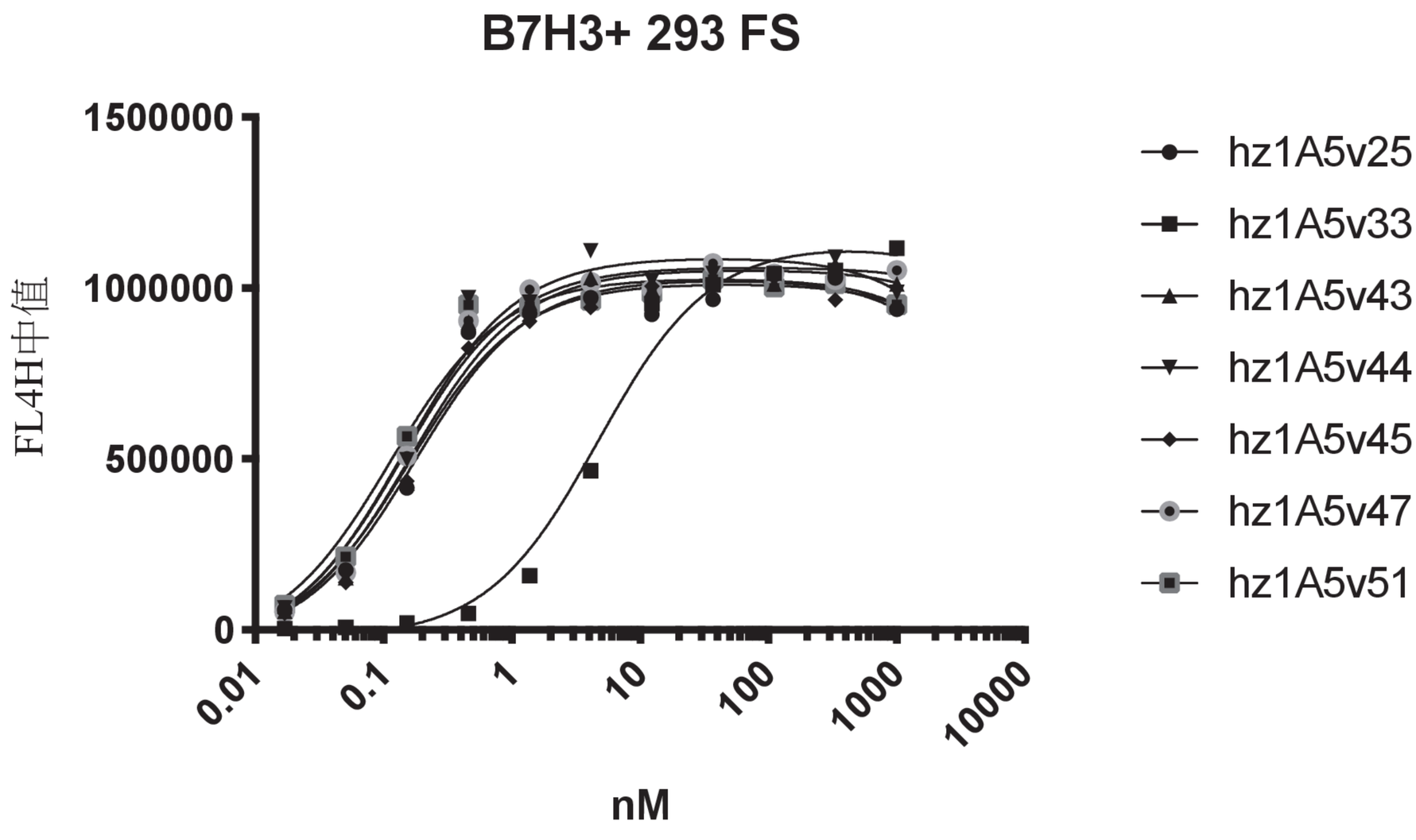
【圖2U】


293 FS
1500000
1000000
500000
0
FL4H中值
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
nM
58E05
hz58E05v48
hz58E05v49
hz58E05v50
hz58E05v51
hz58E05v52

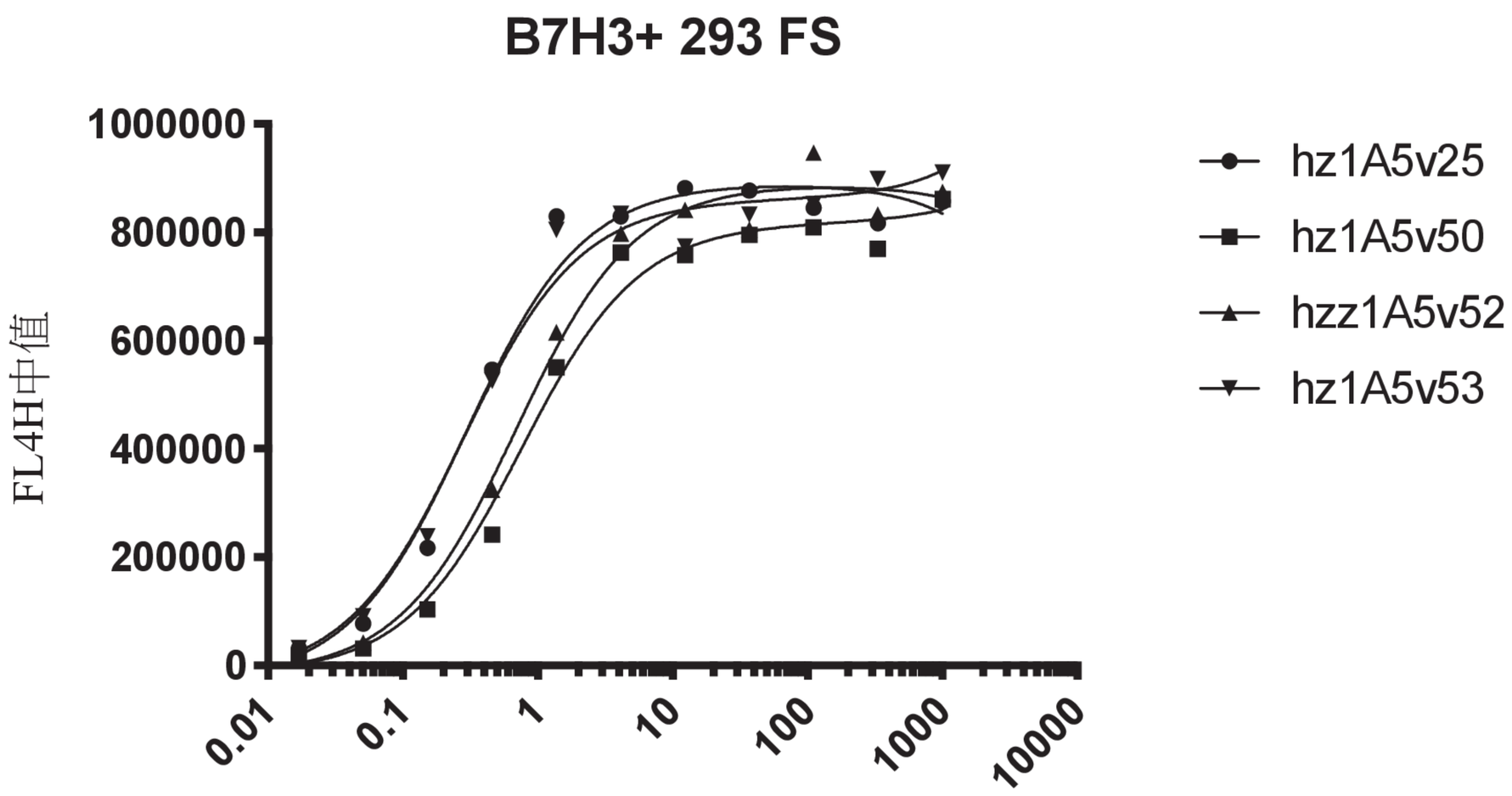
【圖2V】


B7H3+ 293 FS
1500000
1000000
500000
0
FL4H中值
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
nM
58E05
hz58E05v55

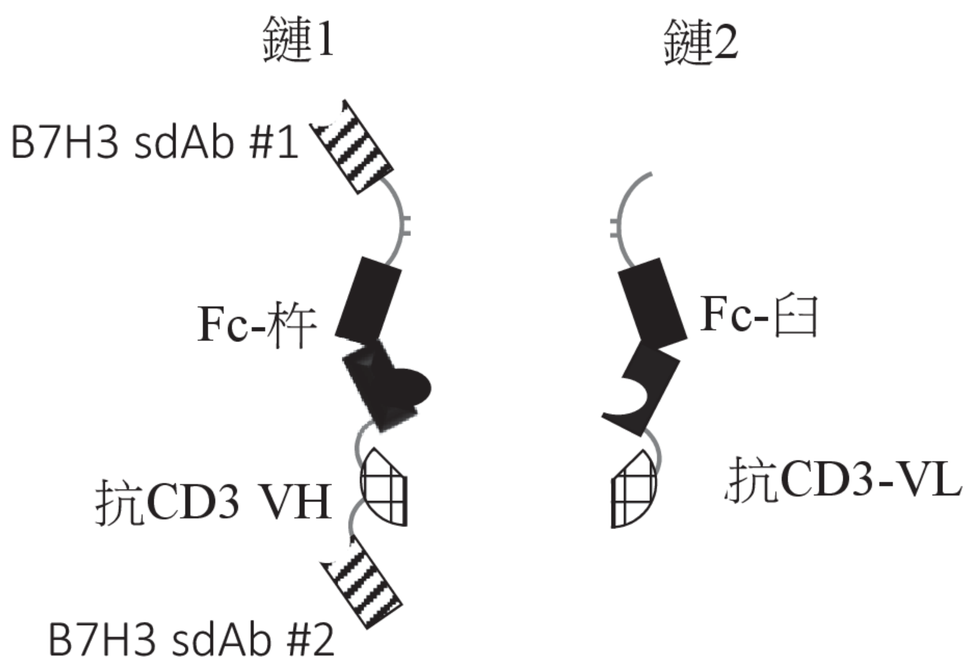
【圖2W】

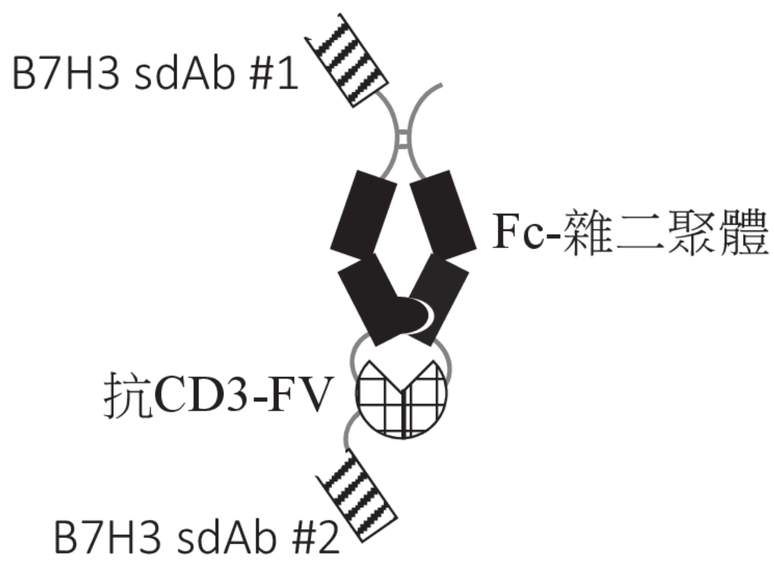

B7H3+ 293 FS
FL4H中值
1500000
1000000
500000
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
nM
hz1A5v25
hz1A5v33
hz1A5v43
hz1A5v44
hz1A5v45
hz1A5v47
hz1A5v51

【圖2X】

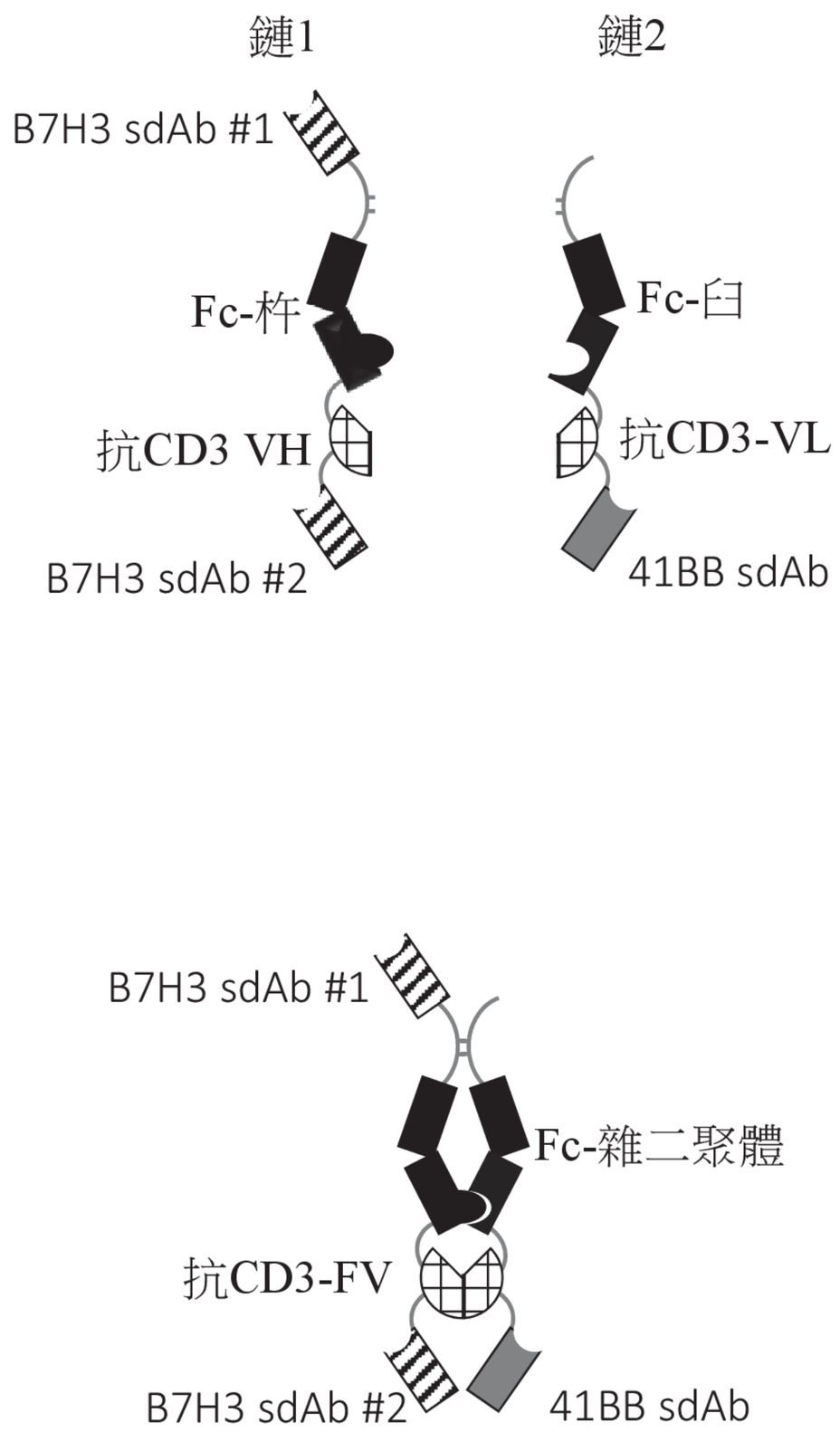

B7H3+ 293 FS
FL4H中值
1000000
800000
600000
400000
200000
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
nM
hz1A5v25
hz1A5v50
hzz1A5v52
hz1A5v53

【圖2Y】

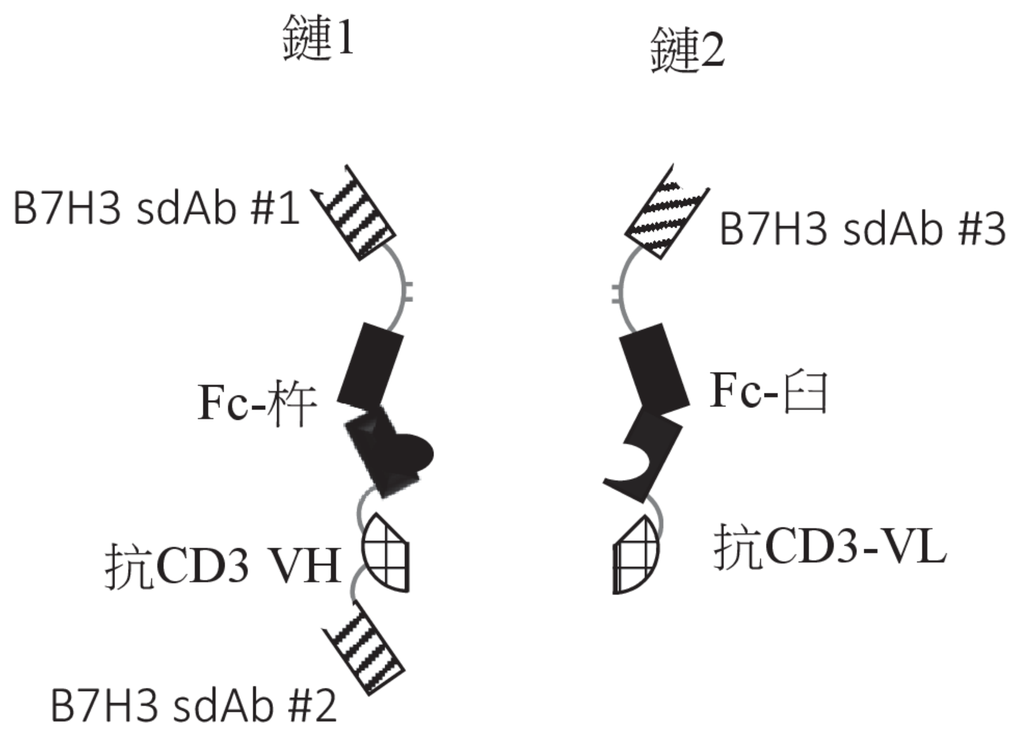

鏈1
鏈2
B7H3 sdAb #1
Fc-杵
抗CD3 VH
B7H3 sdAb #2
Fc-臼
抗CD3-VL

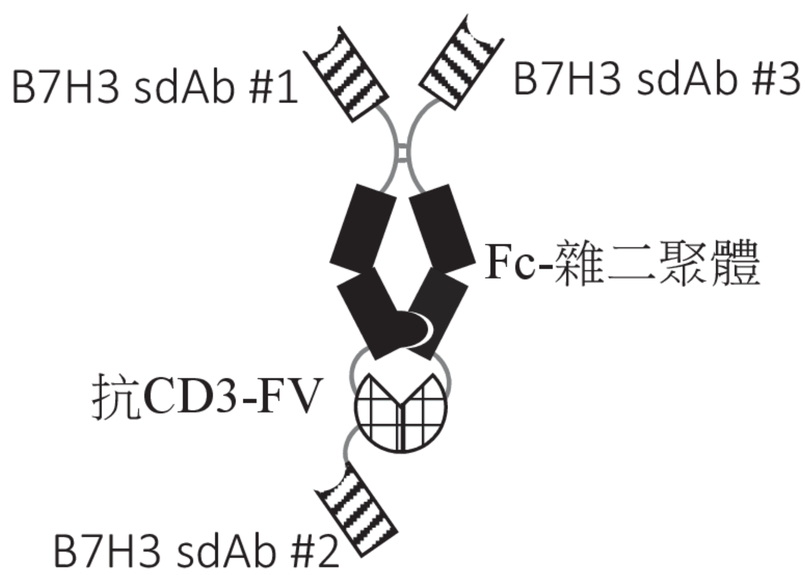

B7H3 sdAb #1
Fc-雜二聚體
抗CD3-FV
B7H3 sdAb #2

【圖3A】


鏈1
鏈2
B7H3 sdAb #1
Fc-杵
抗CD3 VH
B7H3 sdAb #2
Fc-臼
抗CD3-VL
41BB sdAb
B7H3 sdAb #1
Fc-雜二聚體
抗CD3-FV
B7H3 sdAb #2
41BB sdAb

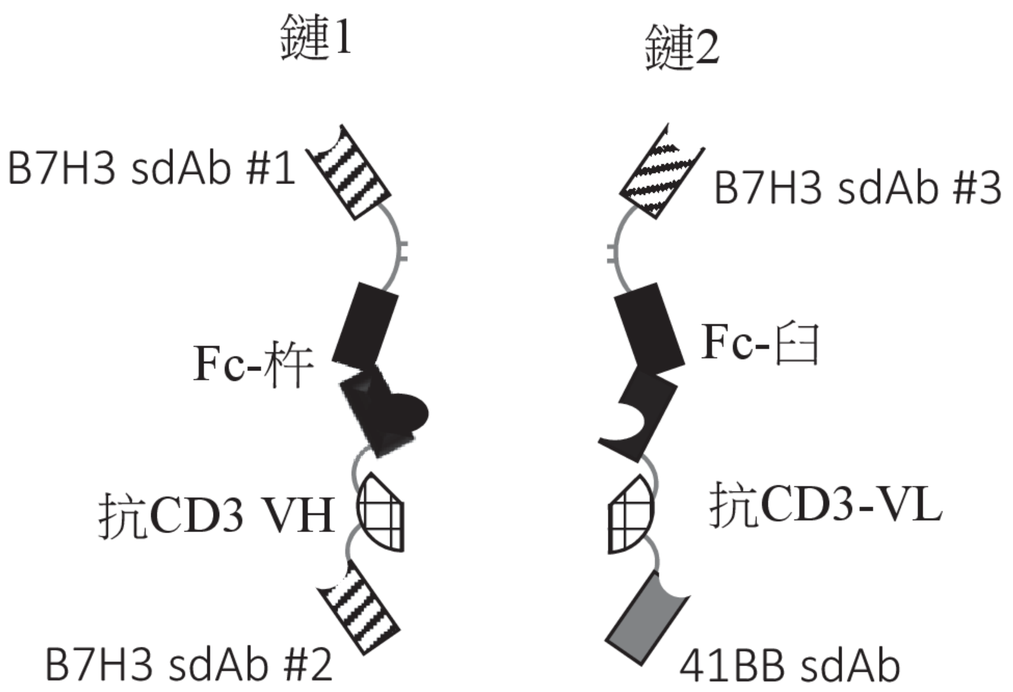
【圖3B】

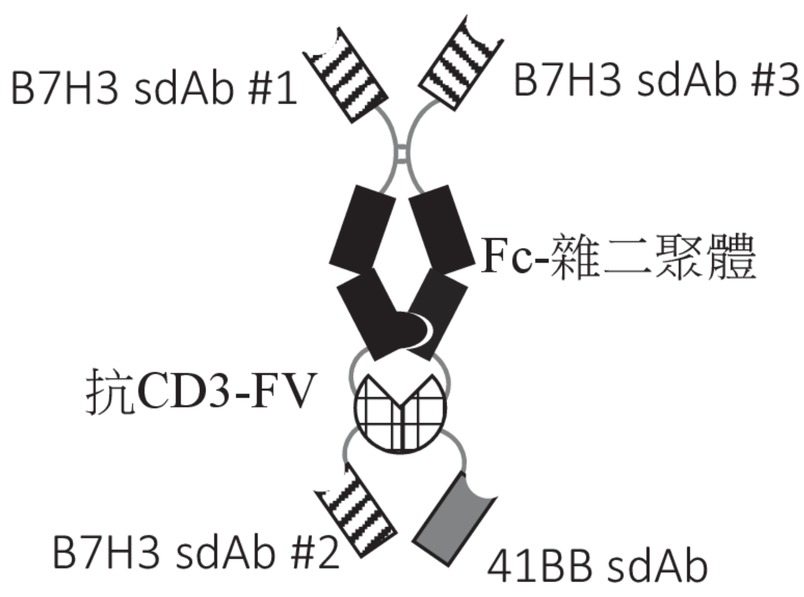

鏈1
鏈2
B7H3 sdAb #1
Fc-杵
抗CD3 VH
B7H3 sdAb #2
B7H3 sdAb #3
Fc-臼
抗CD3-VL


B7H3 sdAb #1
B7H3 sdAb #3
Fc-雜二聚體
抗CD3-FV
B7H3 sdAb #2

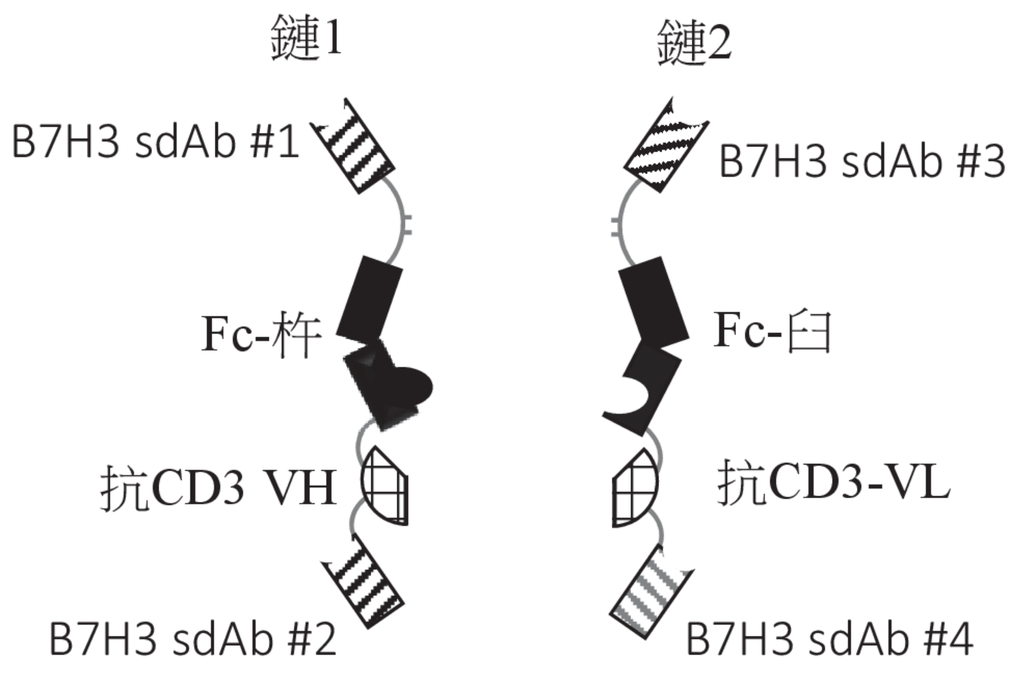
【圖3C】

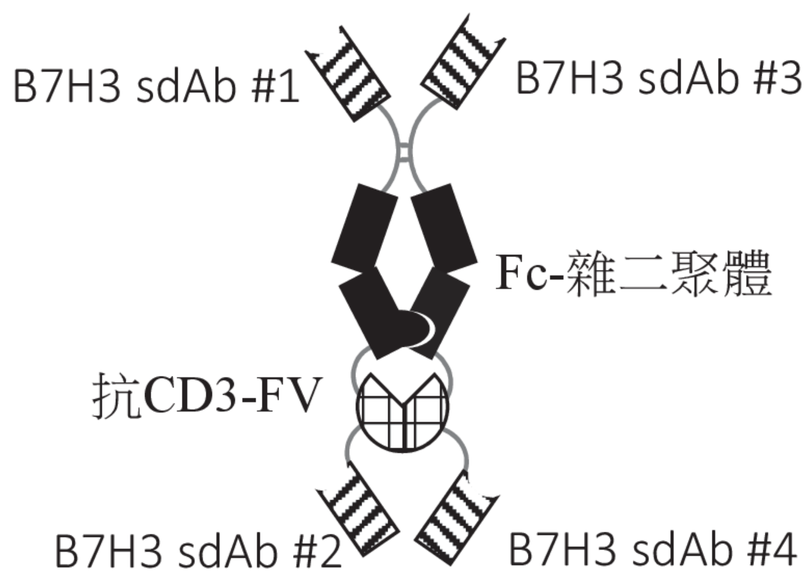
202028246



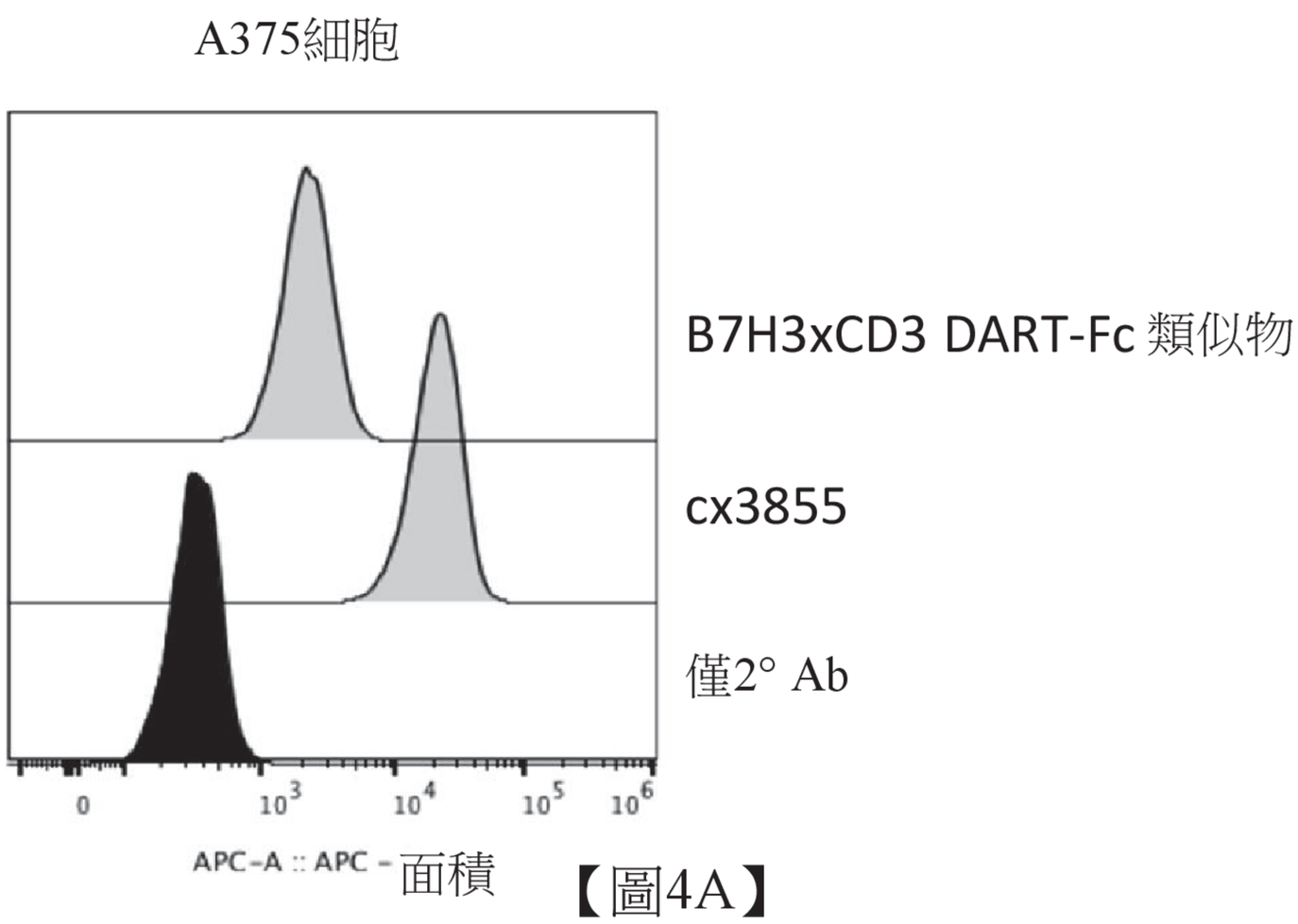


【圖3D】

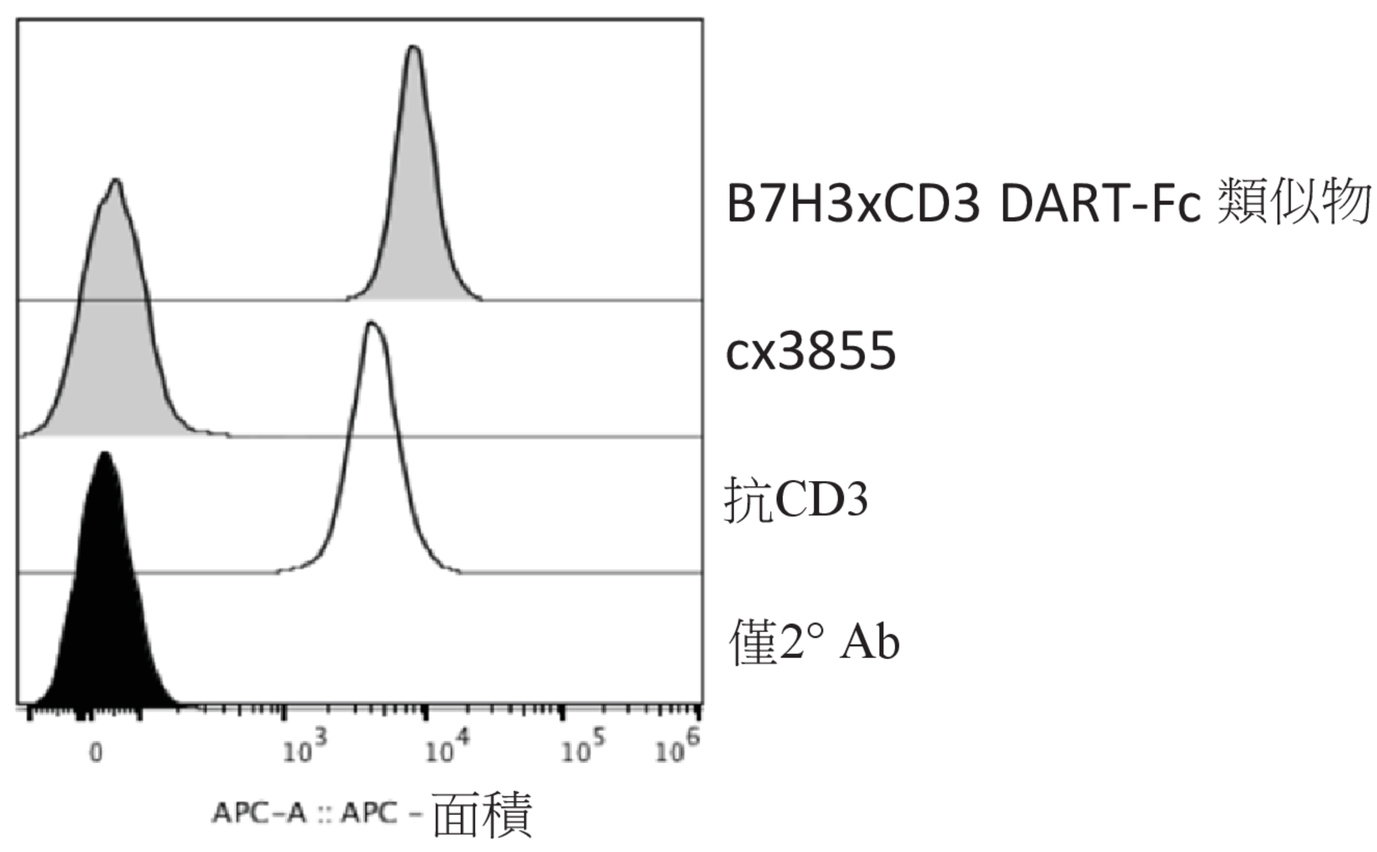

鏈1
B7H3 sdAb #1
Fc-杵
抗CD3 VH
B7H3 sdAb #2
鏈2
B7H3 sdAb #3
Fc-臼
抗CD3-VL
B7H3 sdAb #4


B7H3 sdAb #1
B7H3 sdAb #3
Fc-雜二聚體
抗CD3-FV
B7H3 sdAb #2
B7H3 sdAb #4

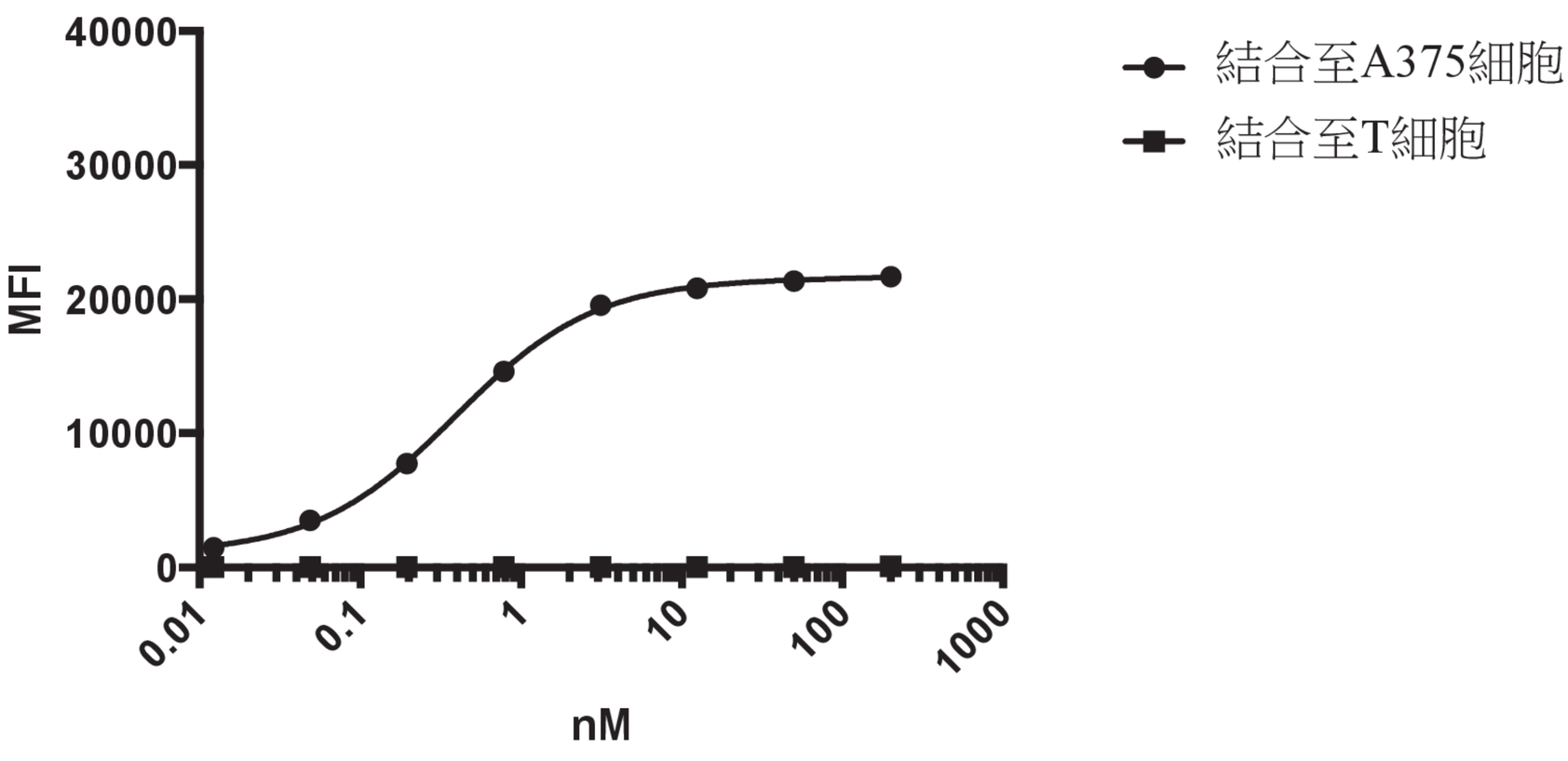
【圖3E】


A375細胞
B7H3xCD3 DART-Fc 類似物
cx3855
僅2° Ab
0
10^3
10^4
10^5
10^6
APC-A :: APC - 面積

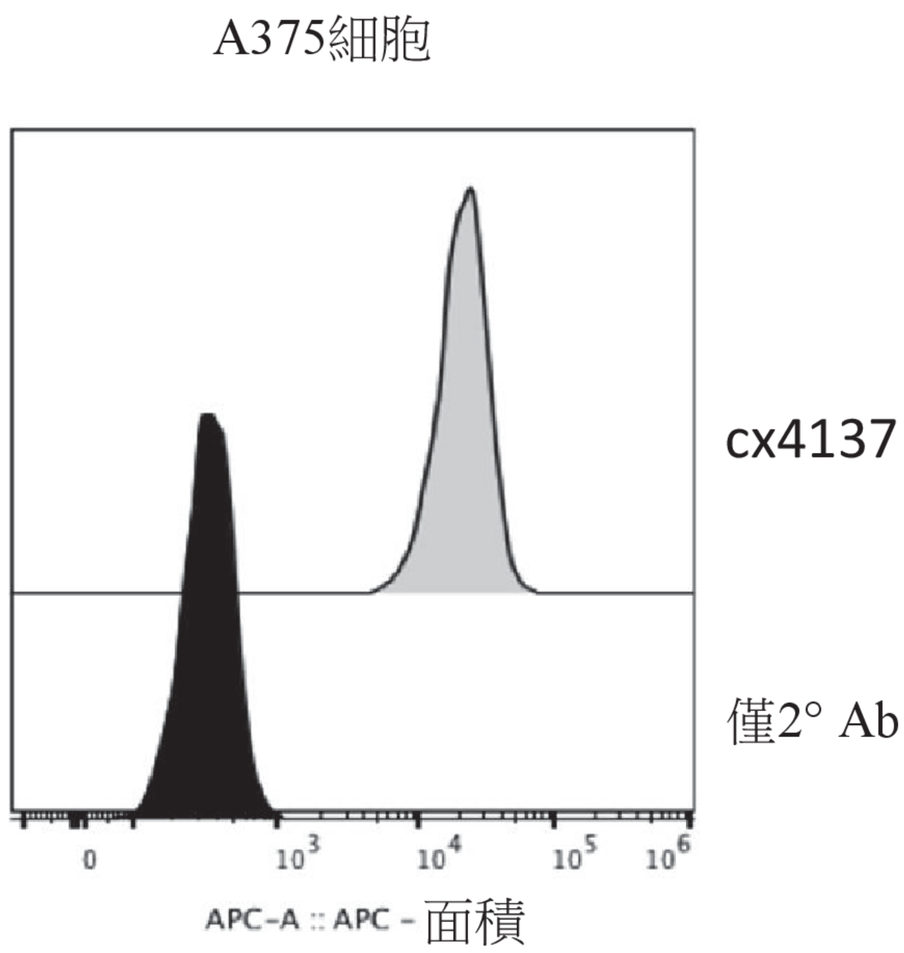
【圖4A】


T細胞
B7H3xCD3 DART-Fc 類似物
cx3855
抗CD3
僅2° Ab
0
10^3
10^4
10^5
10^6
APC-A :: APC - 面積

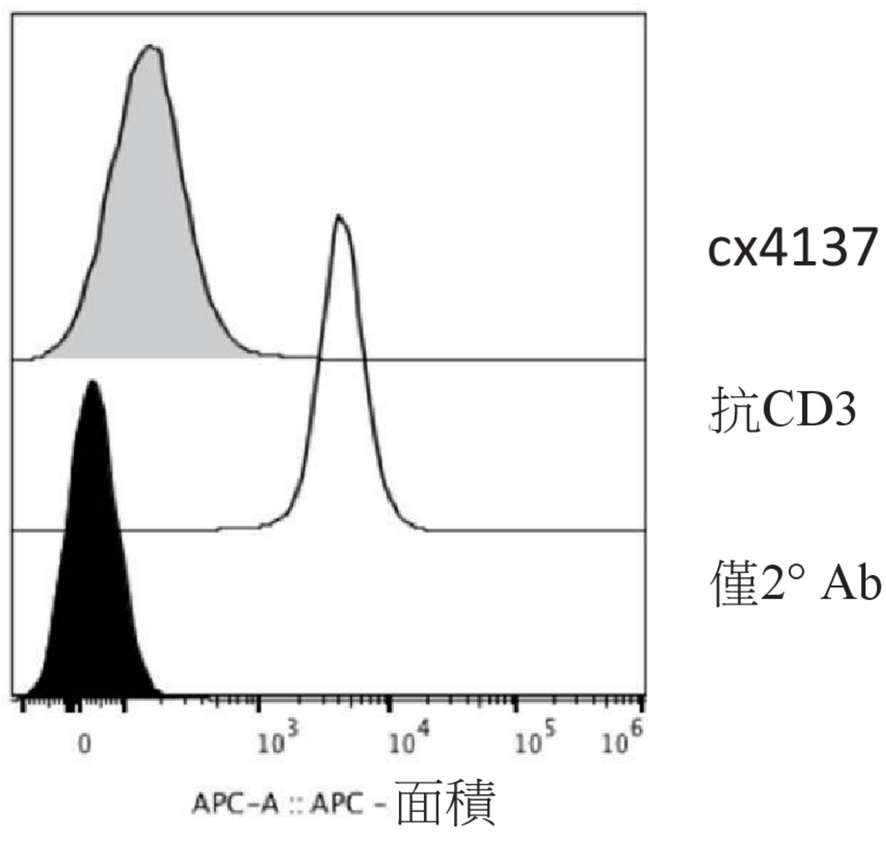
【圖4B】


cx3855
結合至A375細胞
結合至T細胞
MFI
40000
30000
20000
10000
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM

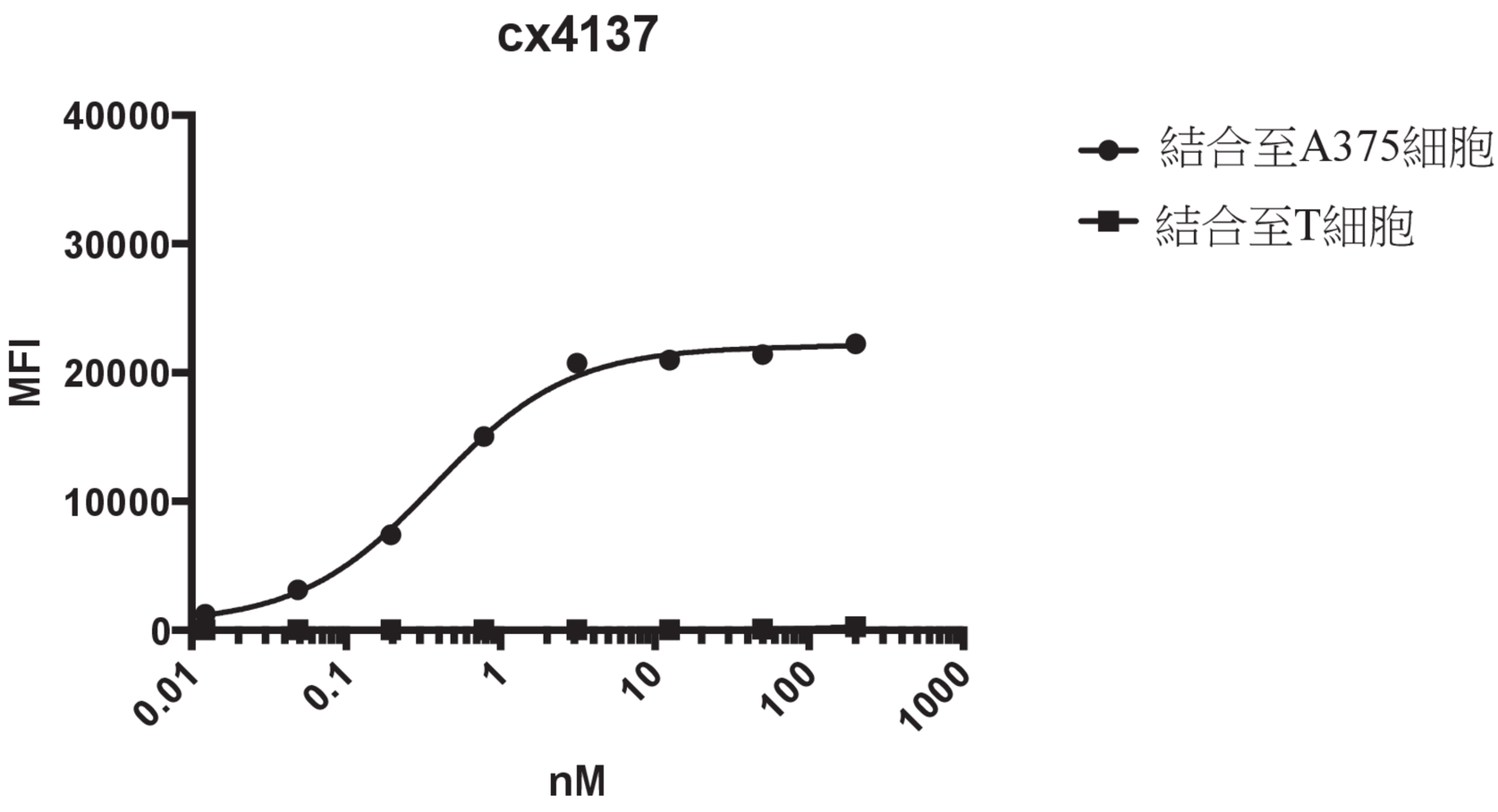
【圖4C】


A375細胞
cx4137
僅2° Ab
0
10^3
10^4
10^5
10^6
APC-A :: APC - 面積

【圖5A】

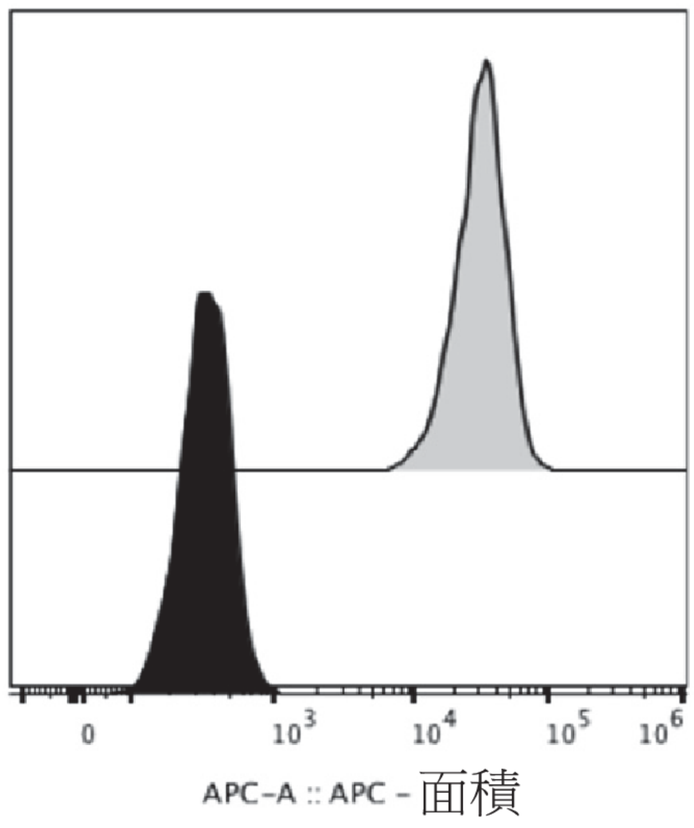

T細胞
cx4137
抗CD3
僅2° Ab
0
10^3
10^4
10^5
10^6
APC-A :: APC - 面積

【圖5B】


cx4137
結合至A375細胞
結合至T細胞
MFI
40000
30000
20000
10000
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM

【圖5C】

A375細胞

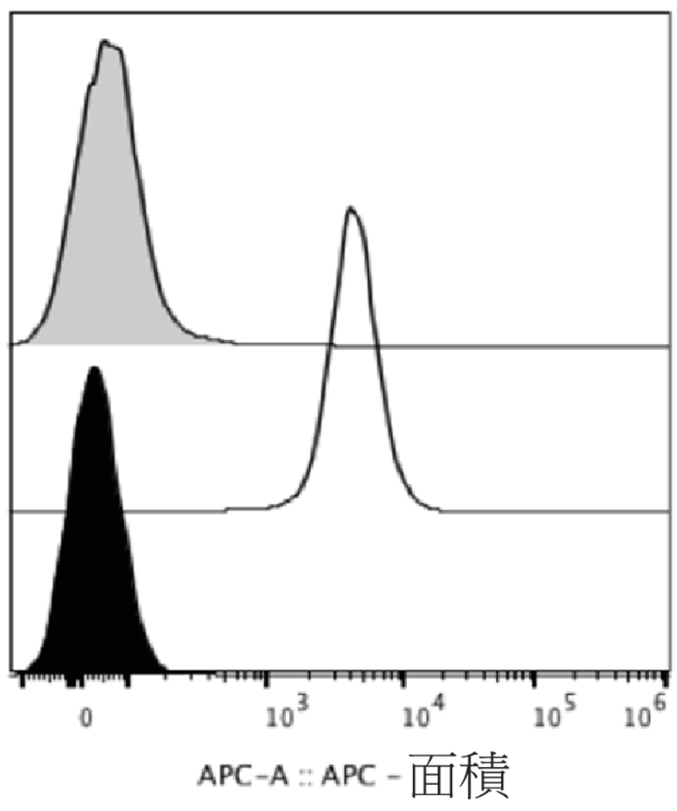


cx3090

僅2° Ab

【圖6A】

T細胞

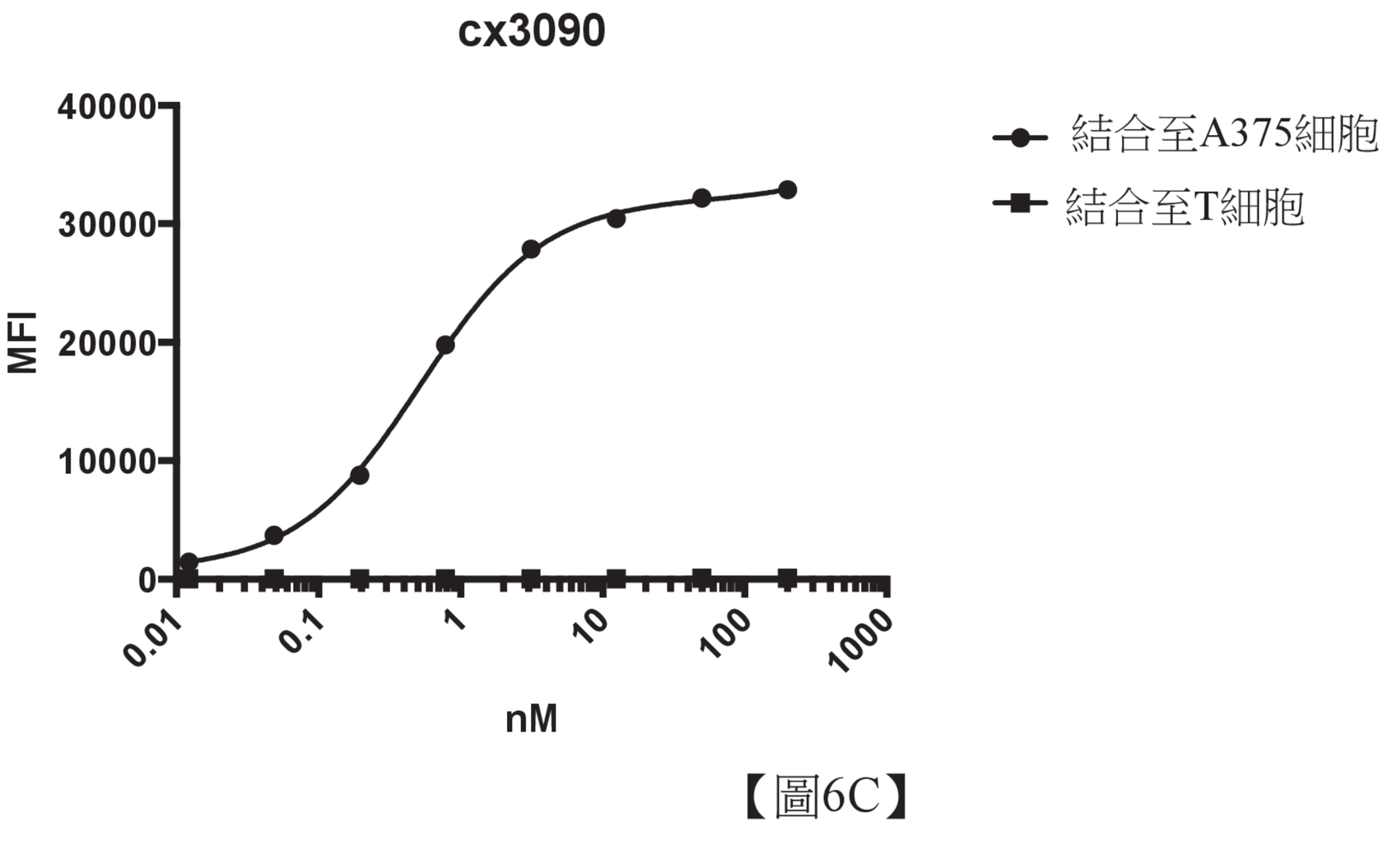


cx3090

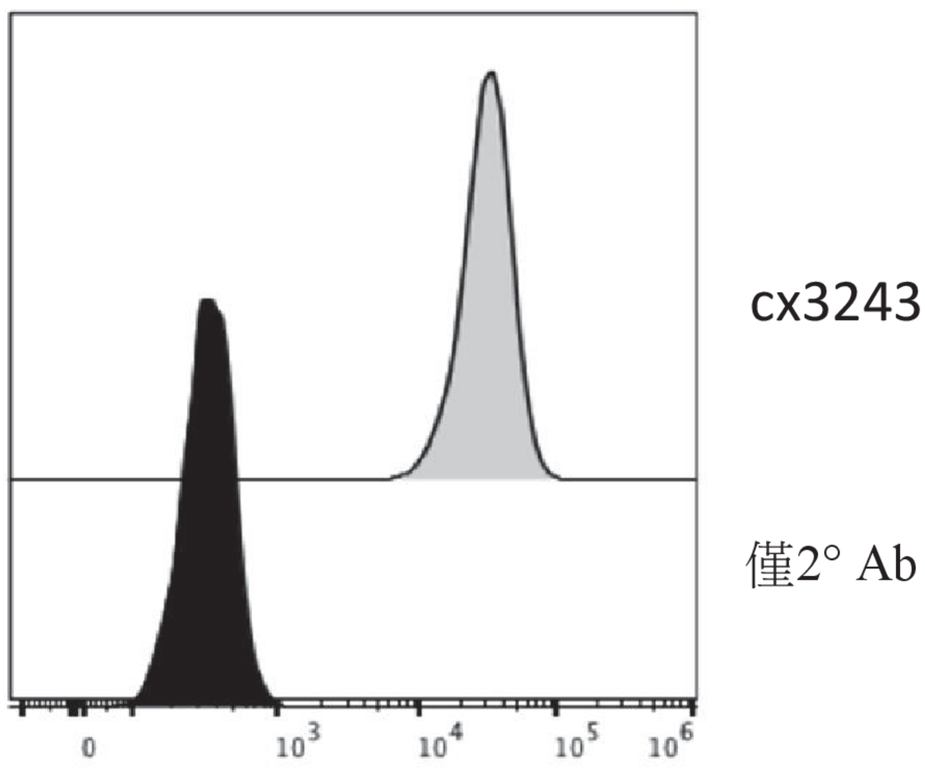
抗CD3

僅2° Ab

【圖6B】

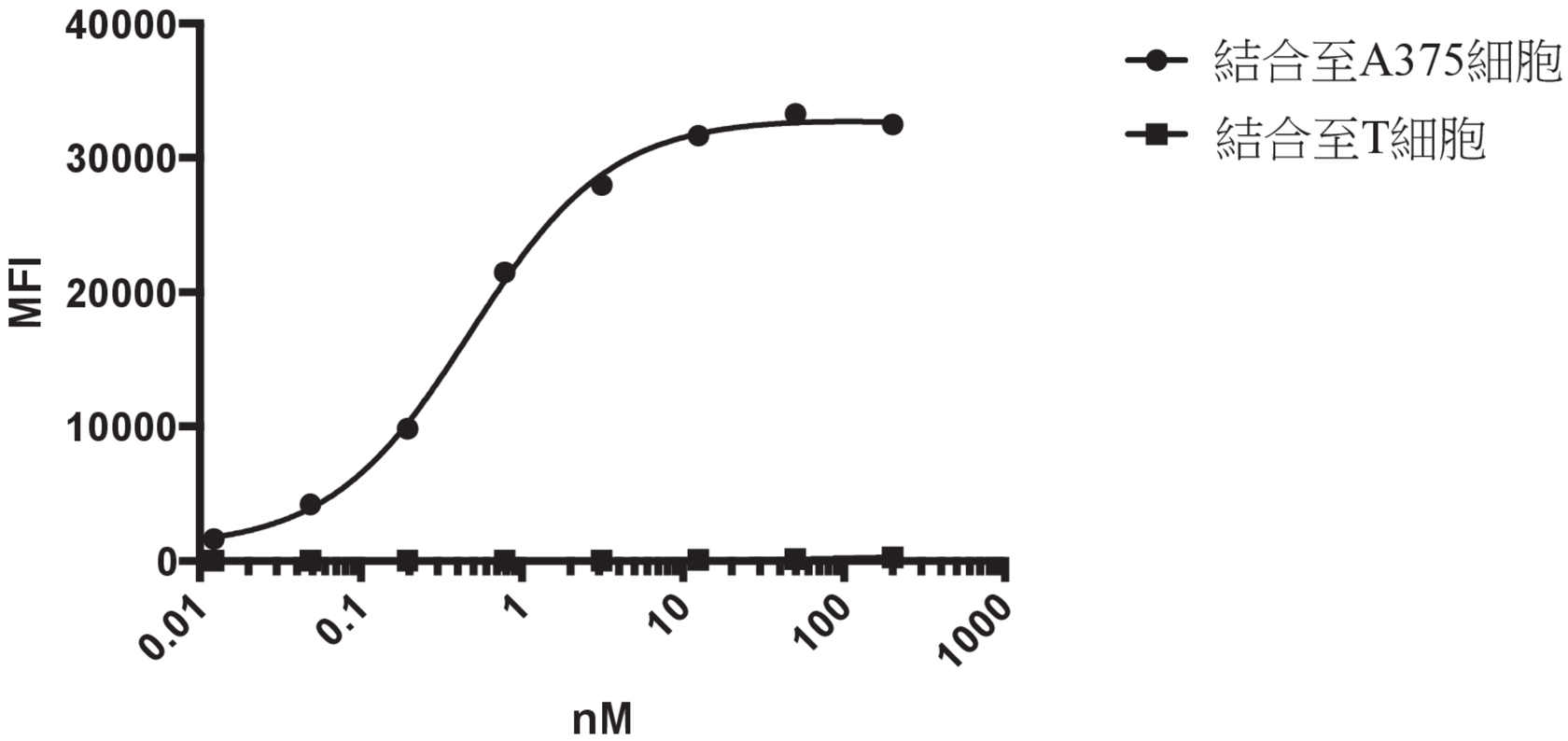


【圖6C】


A375細胞
cx3243
僅2° Ab
0
10^3
10^4
10^5
10^6
APC-A :: APC - 面積
T細胞
cx3243
抗CD3
僅2° Ab
0
10^3
10^4
10^5
10^6
APC-A :: APC - 面積

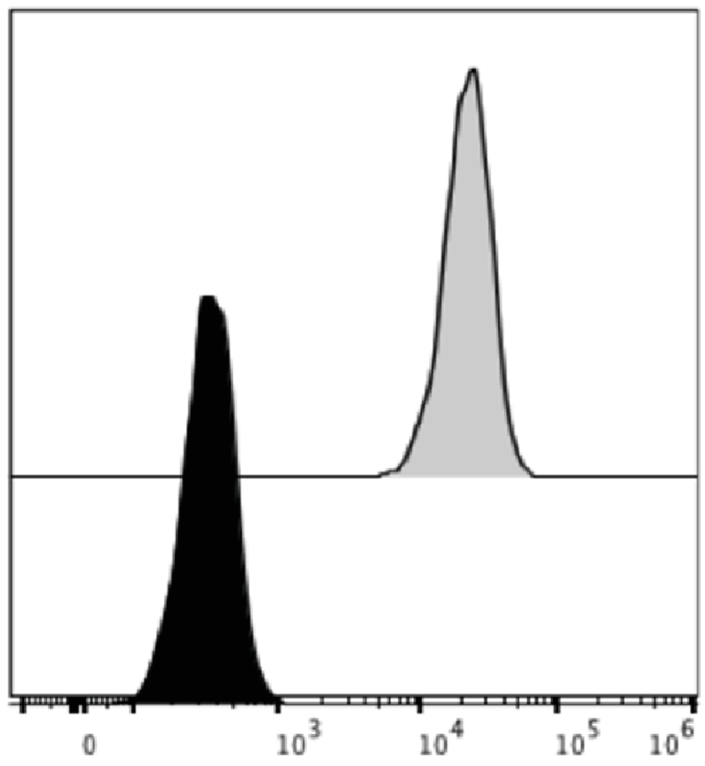
【圖7A】

【圖7B】


cx3243
40000
30000
20000
10000
0
MFI
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM
結合至A375細胞
結合至T細胞

【圖7C】

A375細胞

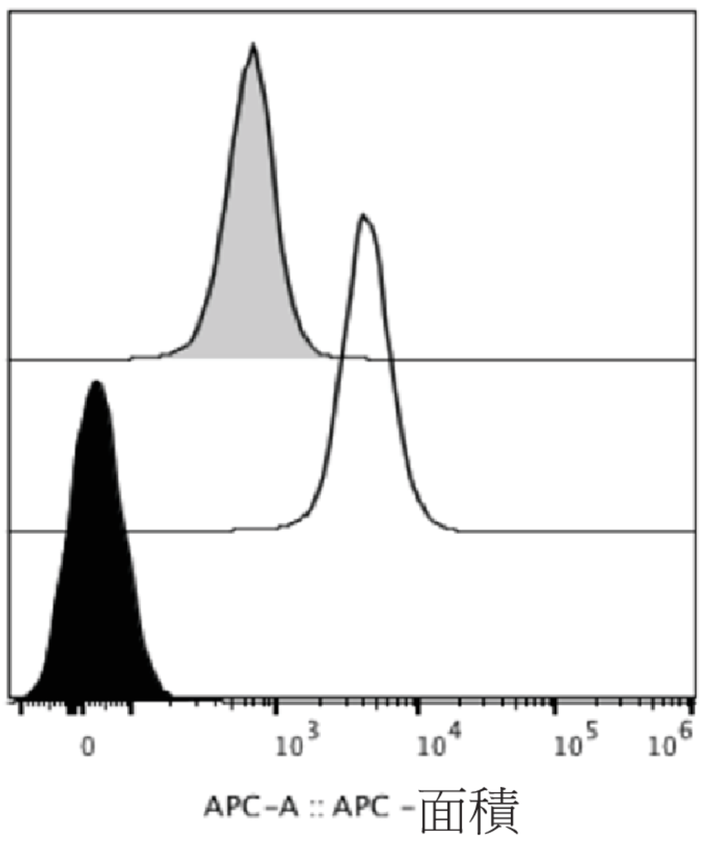


cx4736

僅2° Ab

【圖8A】

T細胞

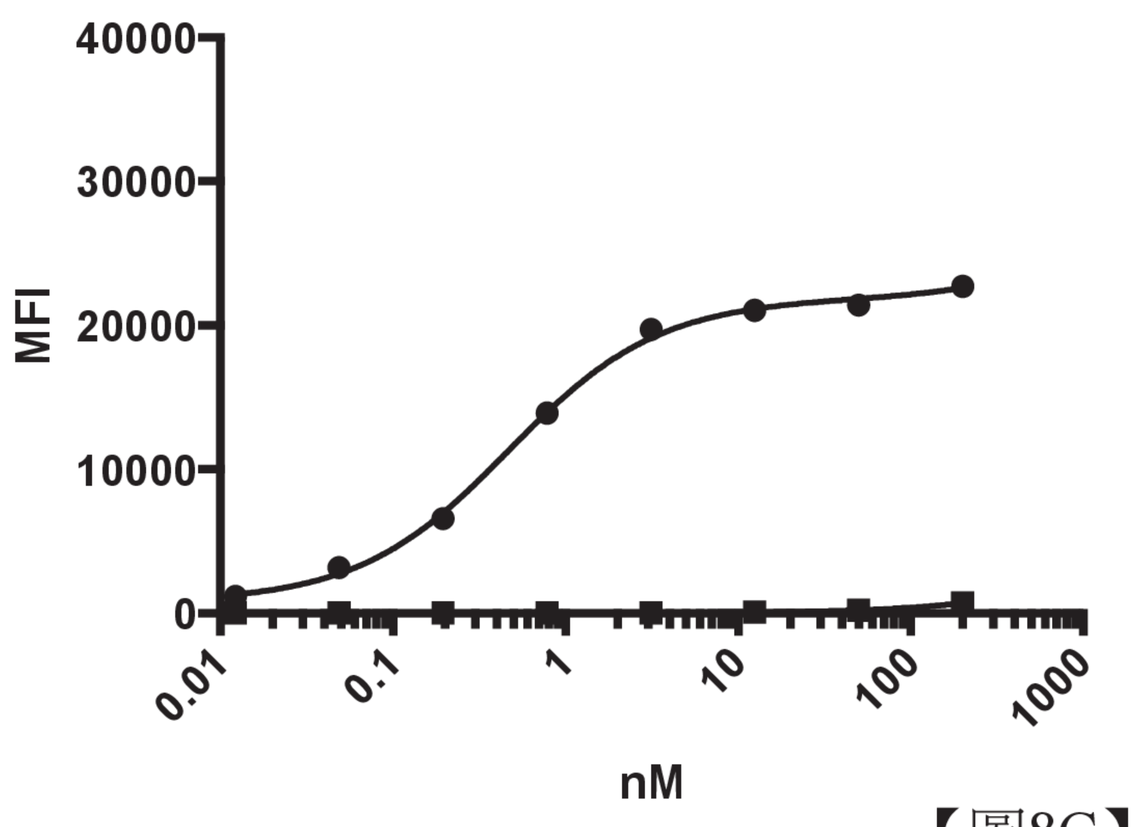


cx4736

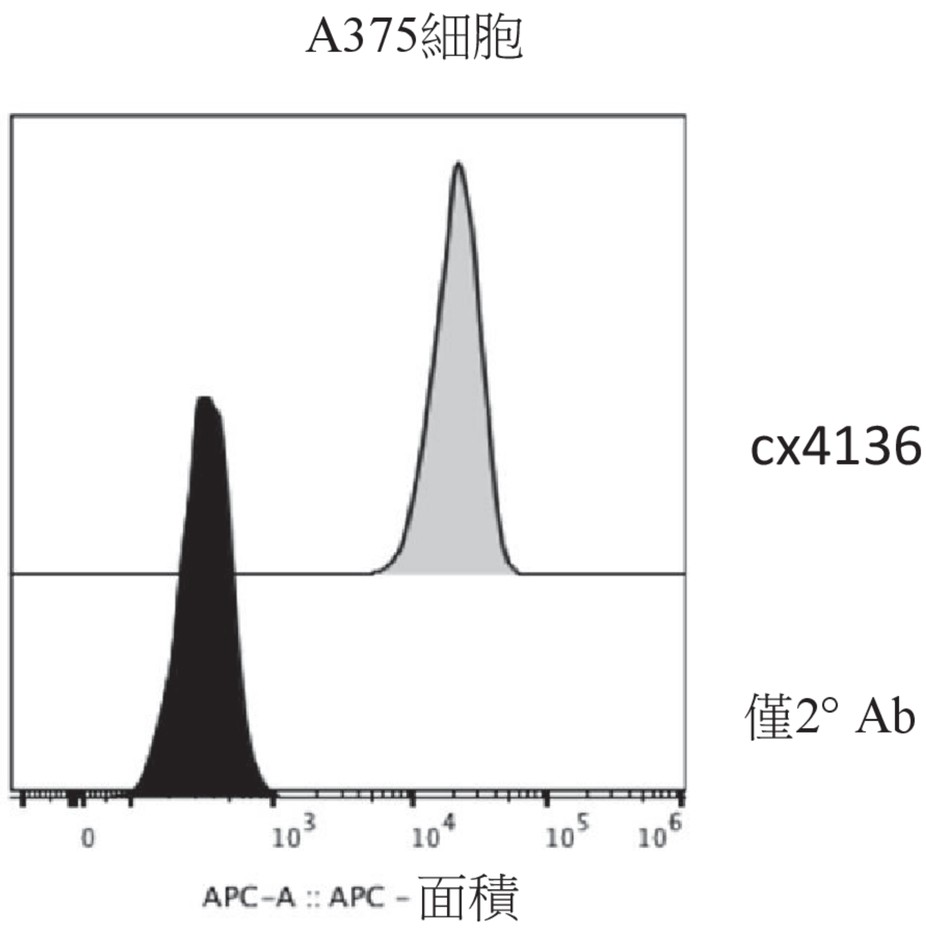
抗CD3

僅2° Ab

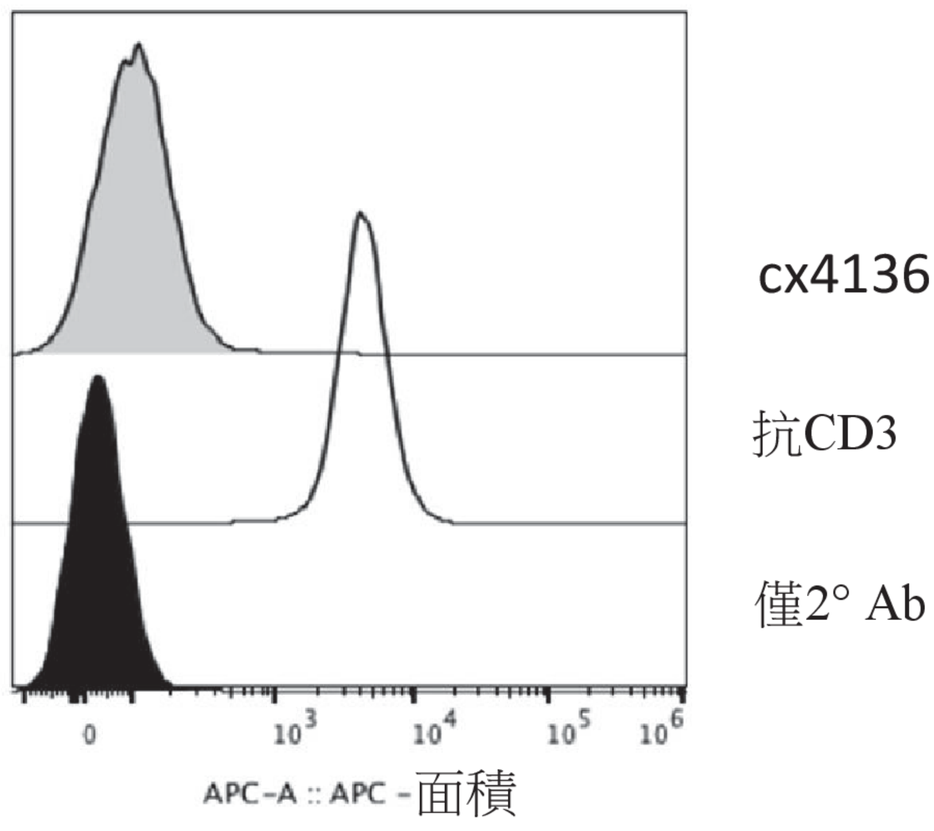
【圖8B】



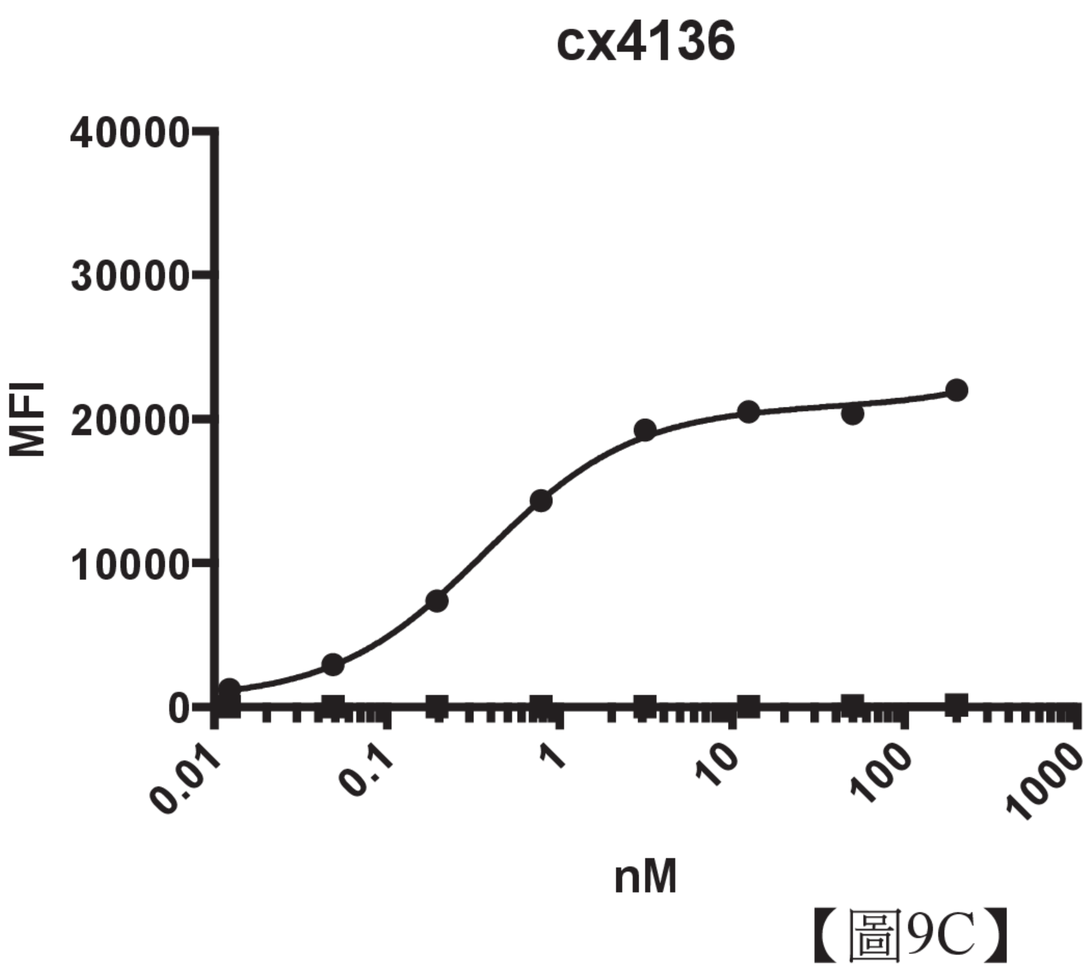
【圖8C】


A375細胞
cx4136
僅2° Ab
0
10^3
10^4
10^5
10^6
APC-A :: APC - 面積

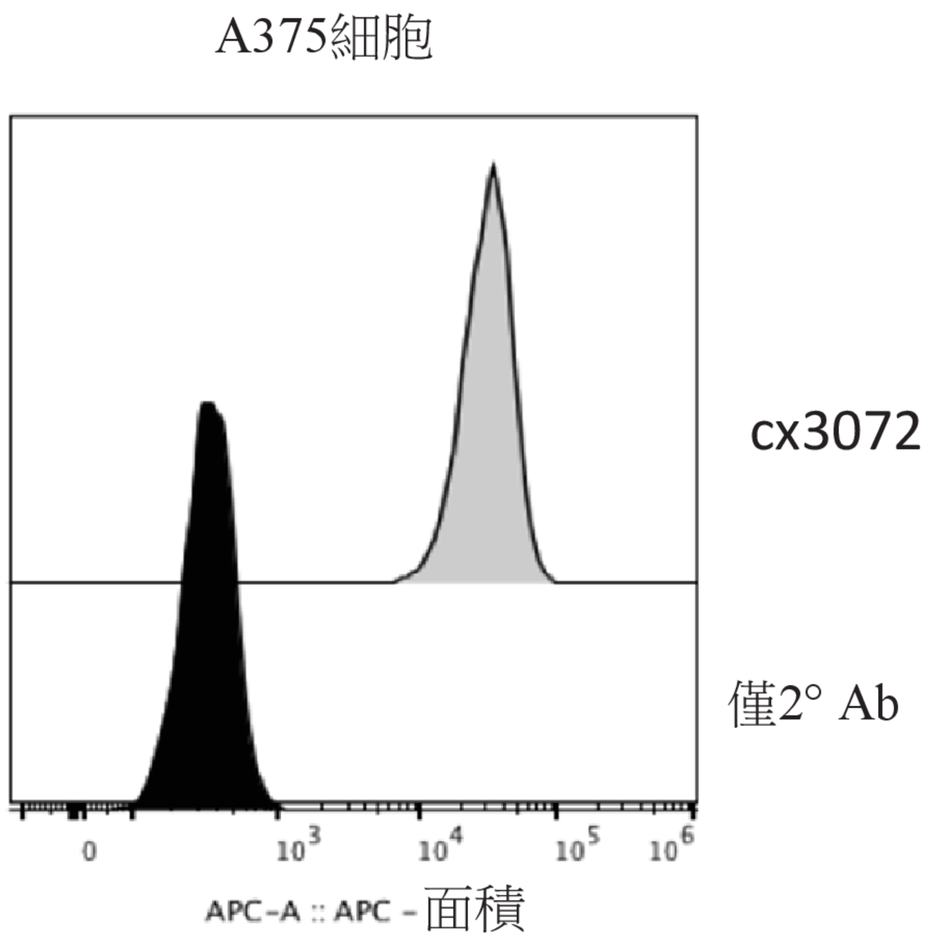
【圖9A】


T細胞
cx4136
抗CD3
僅2° Ab
0
10^3
10^4
10^5
10^6
APC-A :: APC - 面積

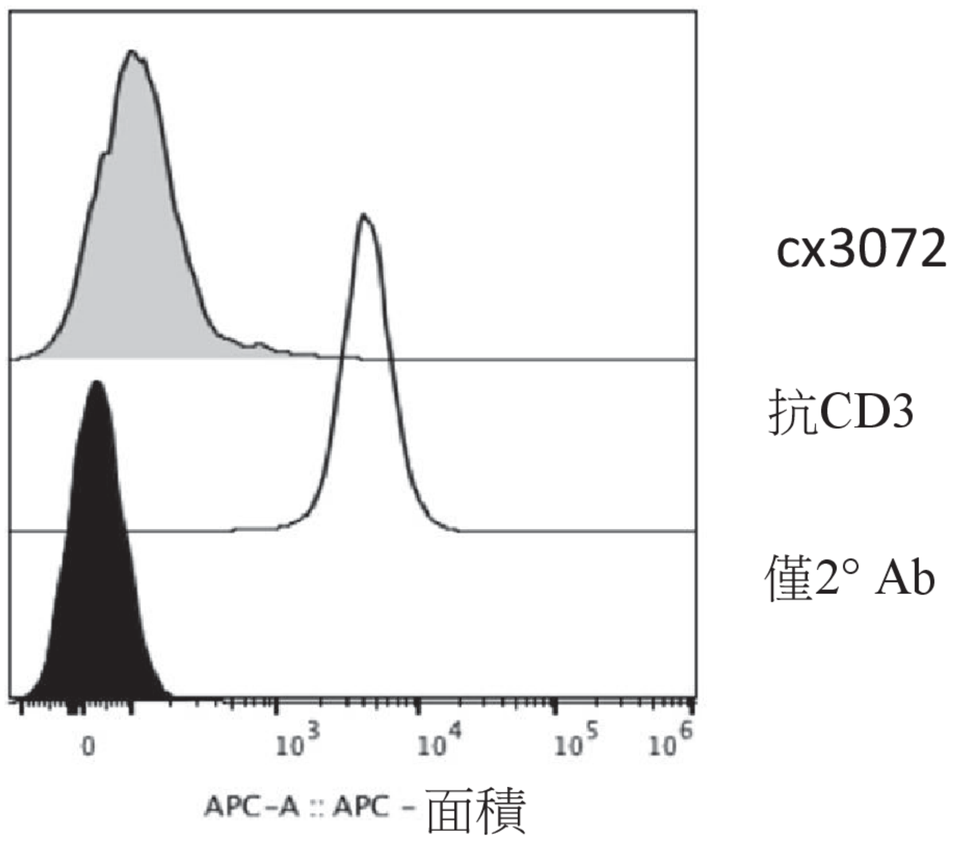
【圖9B】


cx4136
結合至A375細胞
結合至T細胞
MFI
40000
30000
20000
10000
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM

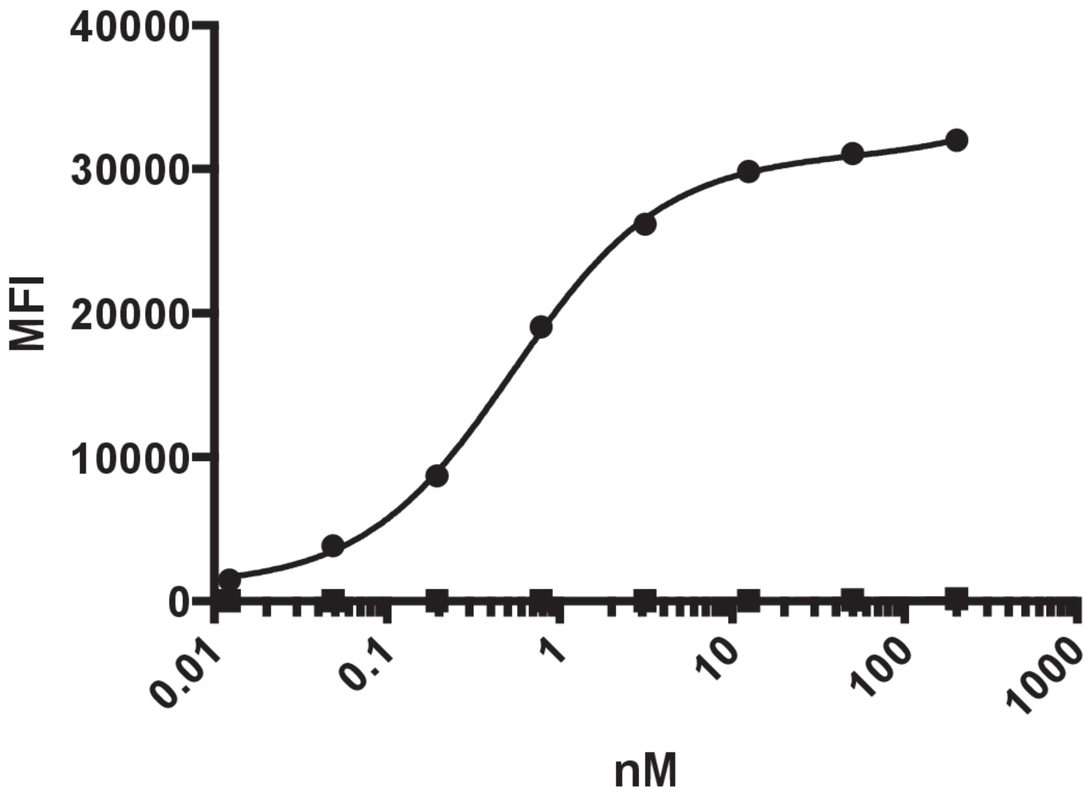
【圖9C】



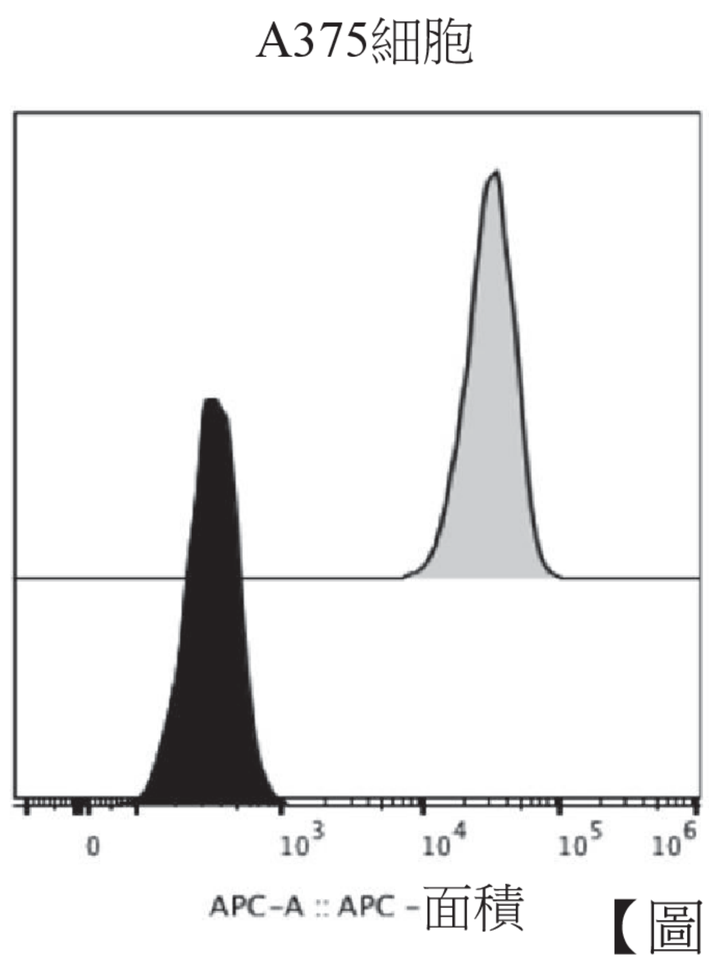
【圖10A】



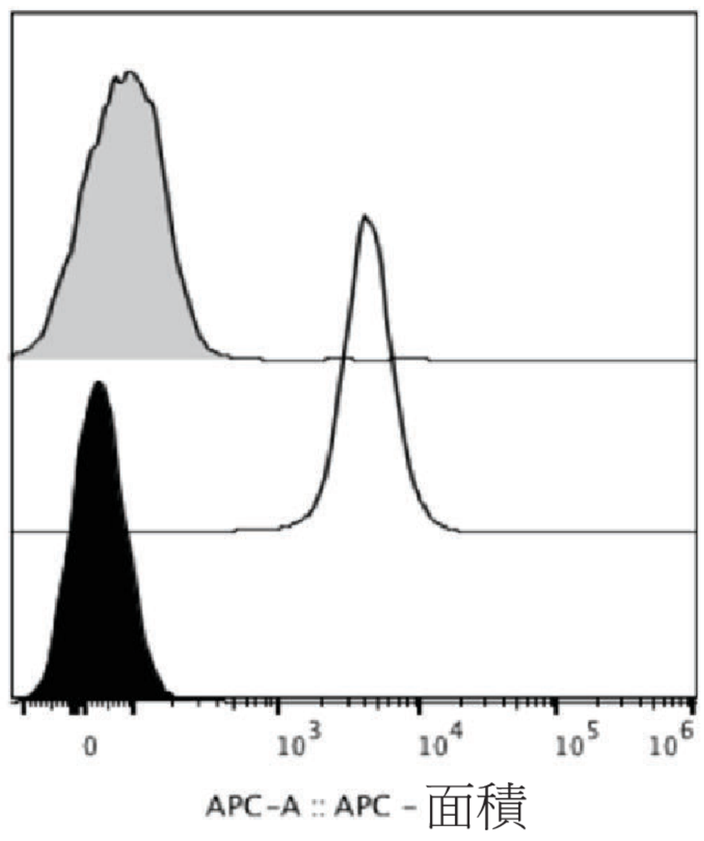
【圖10B】



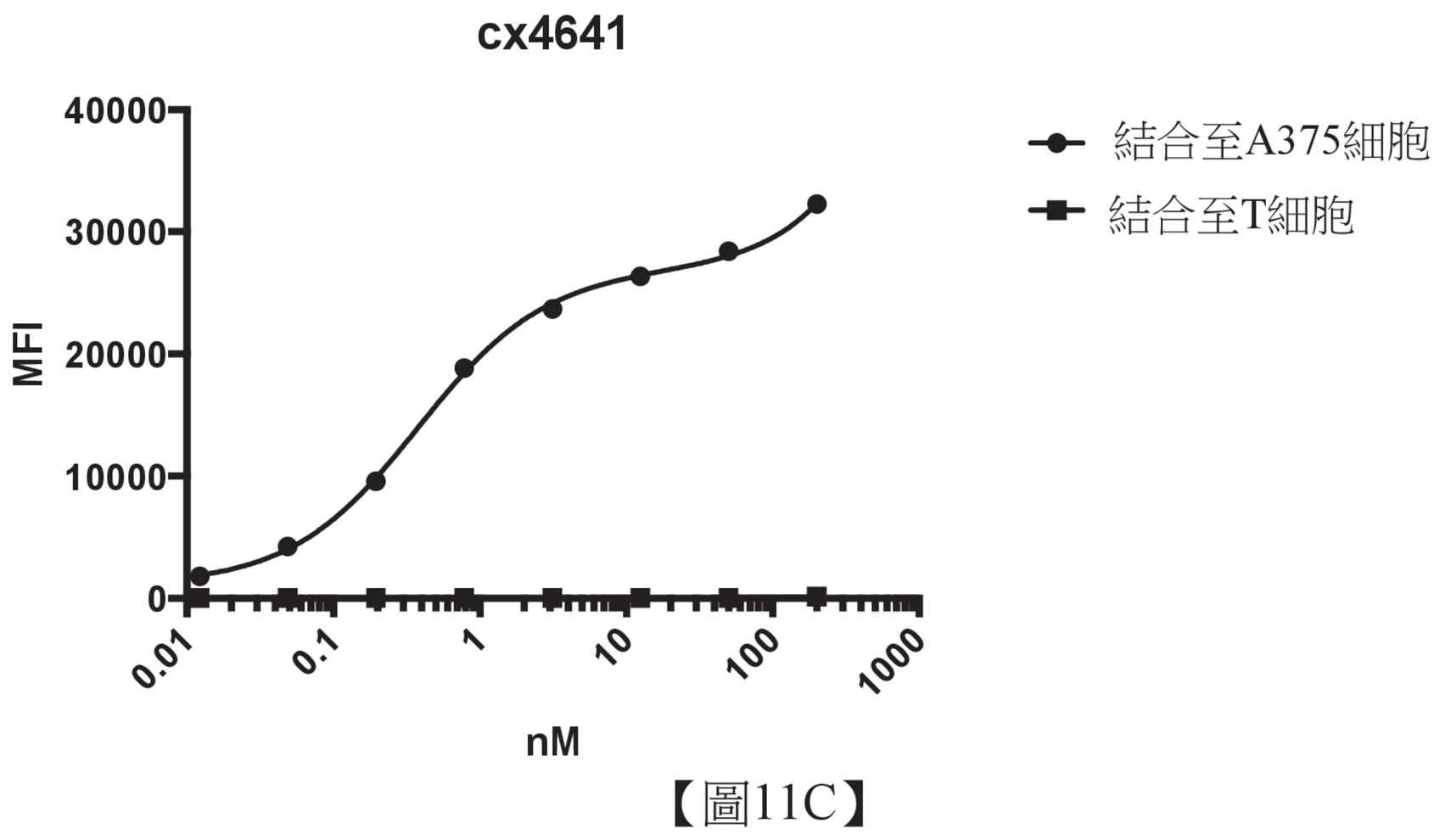
【圖10C】



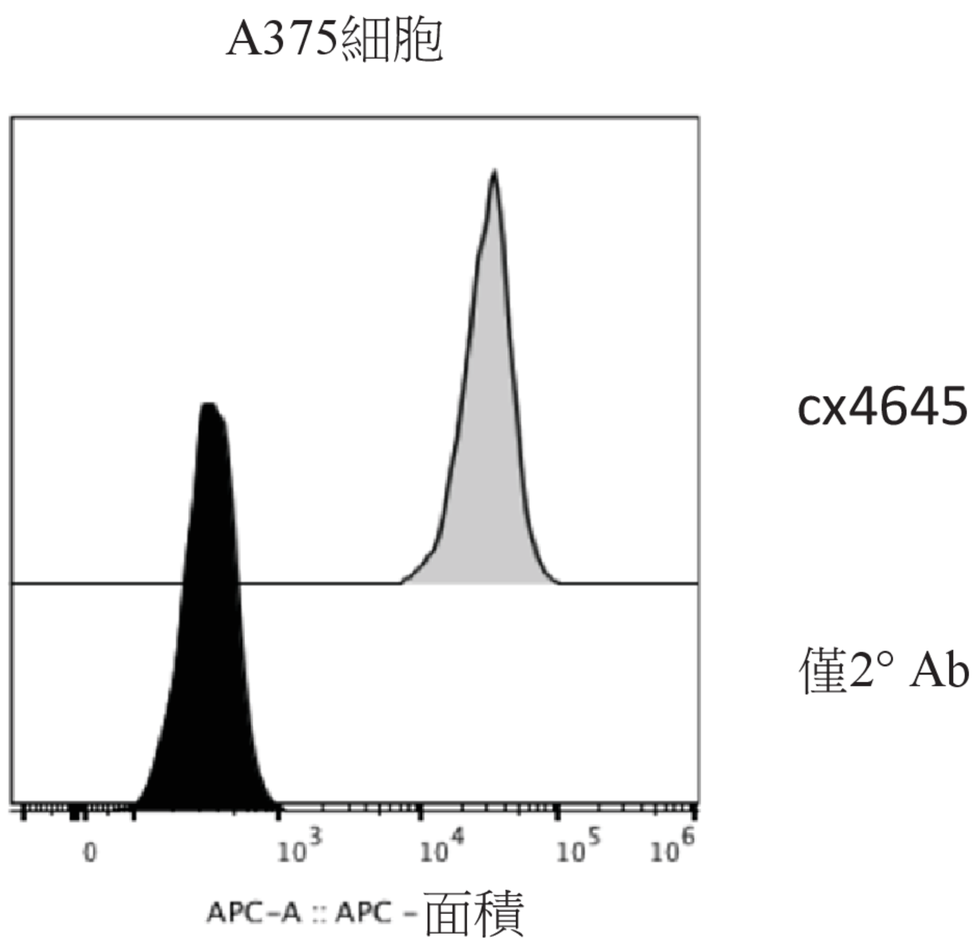
【圖11A】



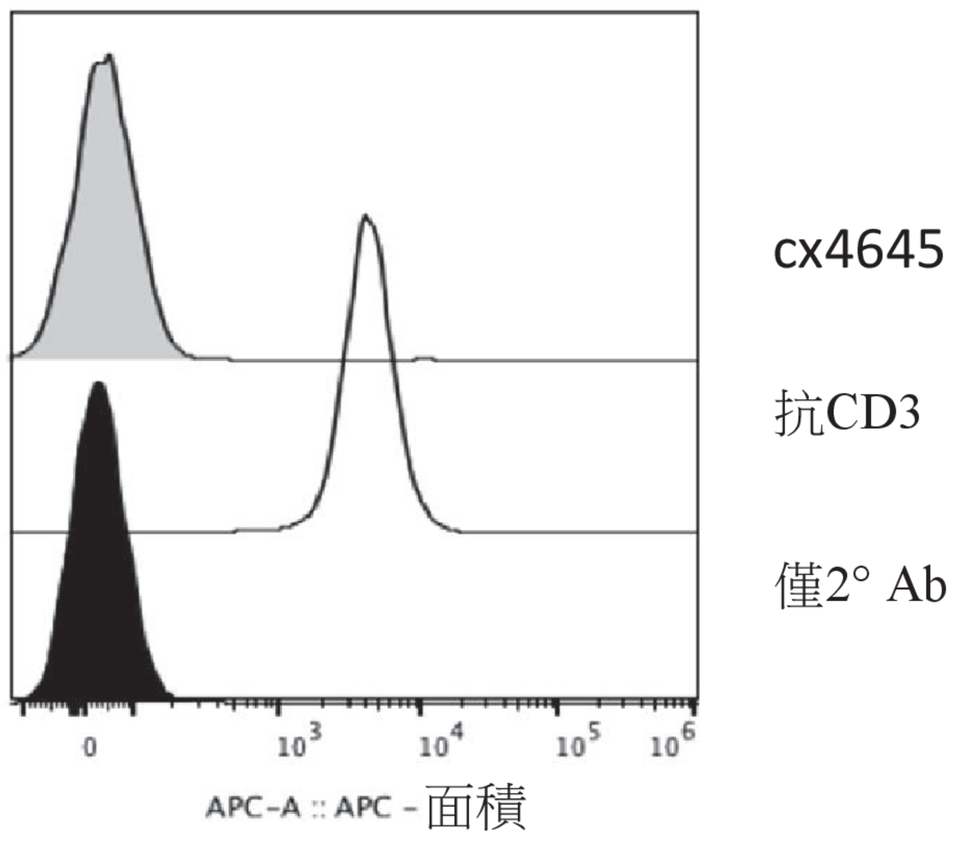
【圖11B】



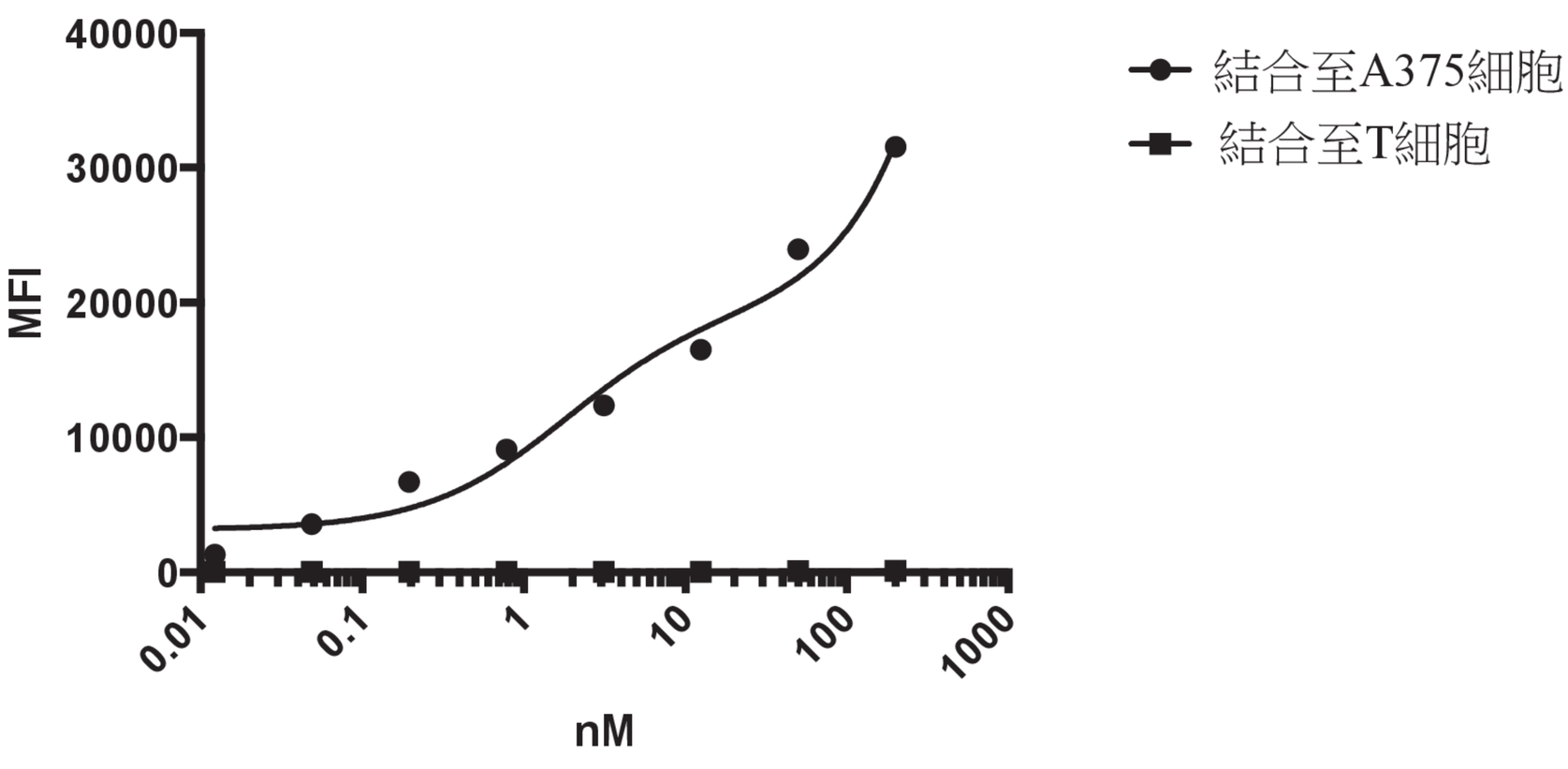
【圖11C】



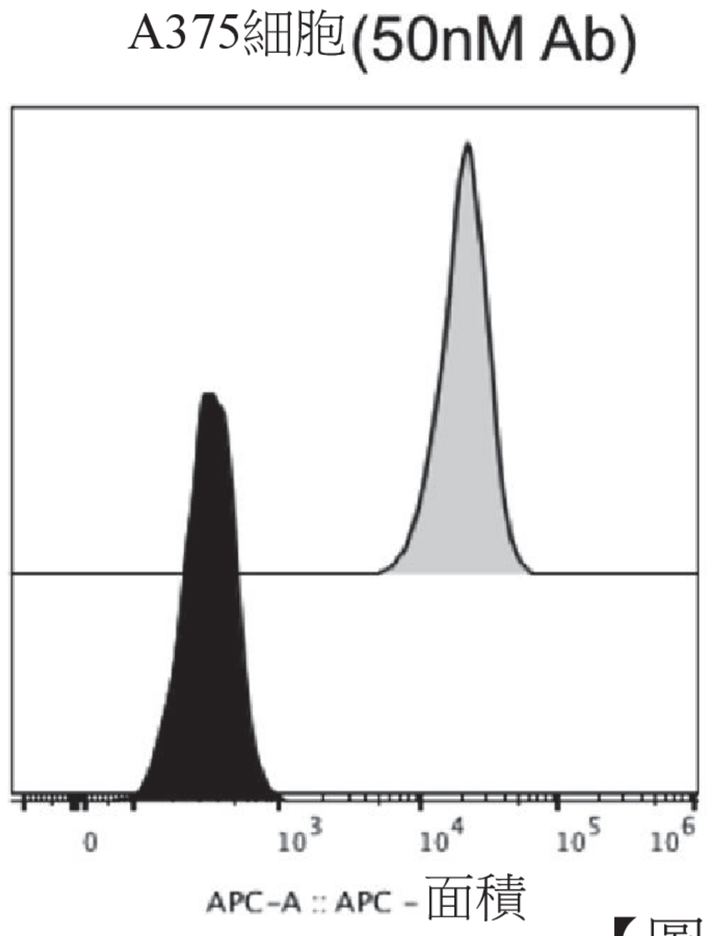
【圖12A】



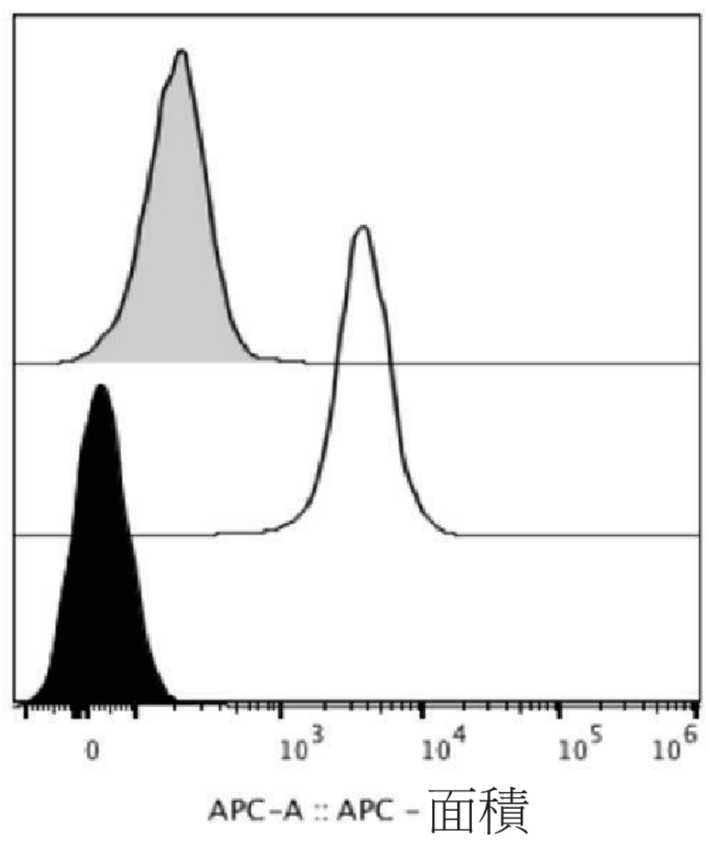
【圖12B】



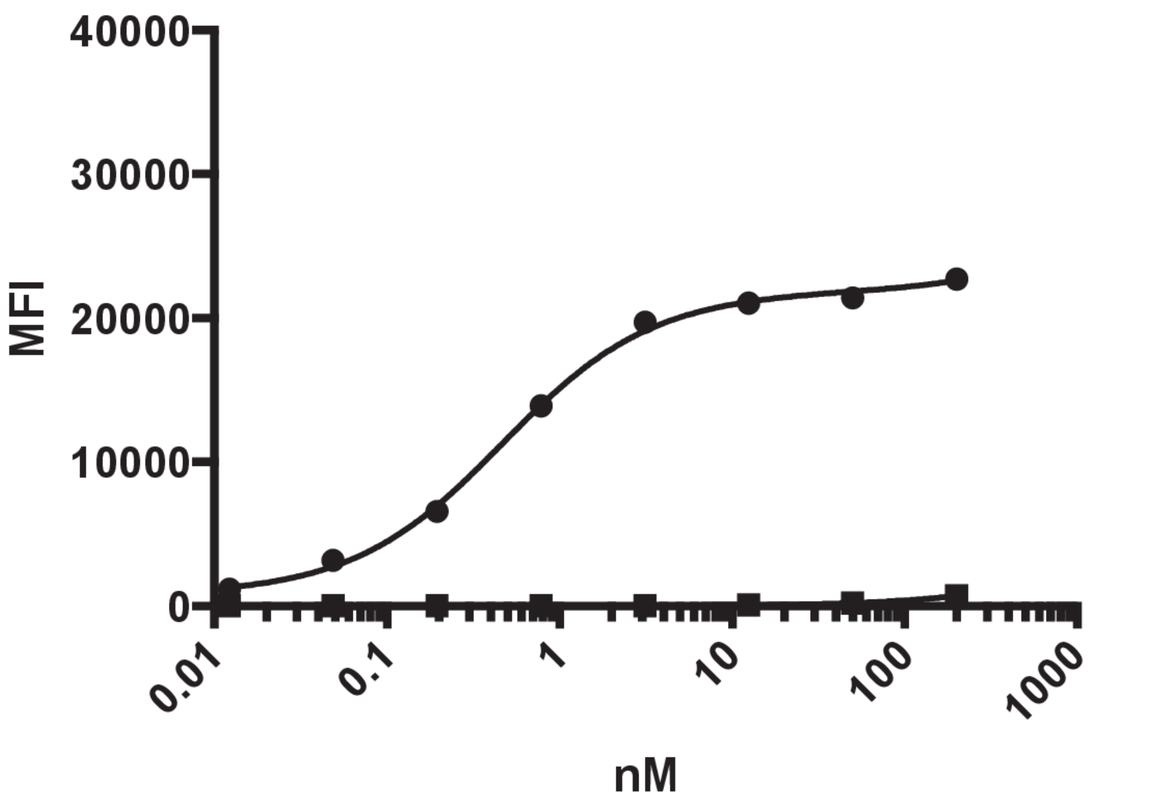
【圖12C】



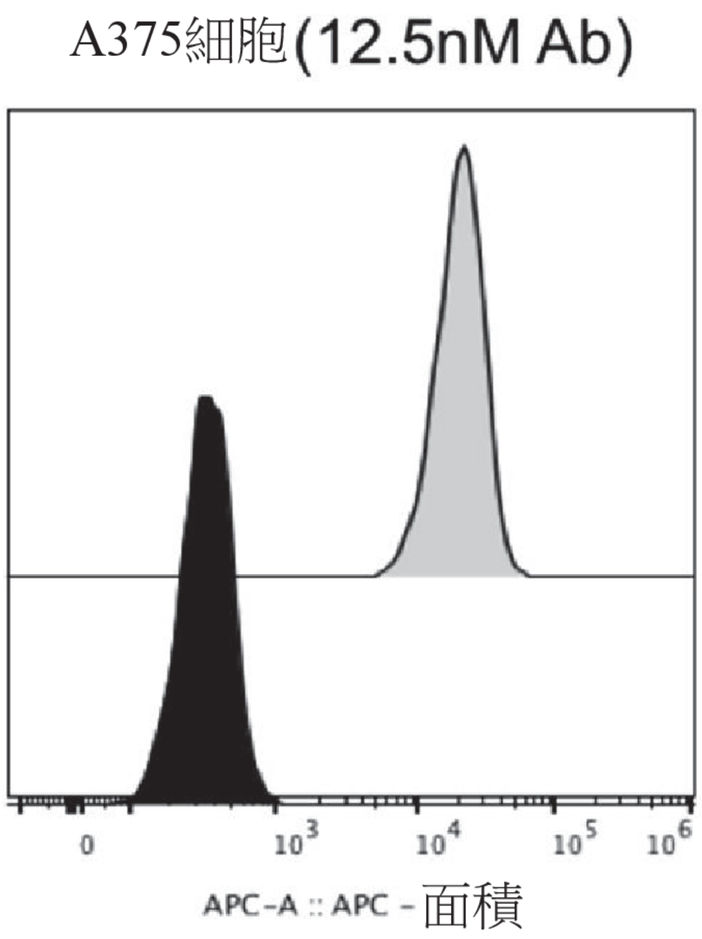
【圖13A】



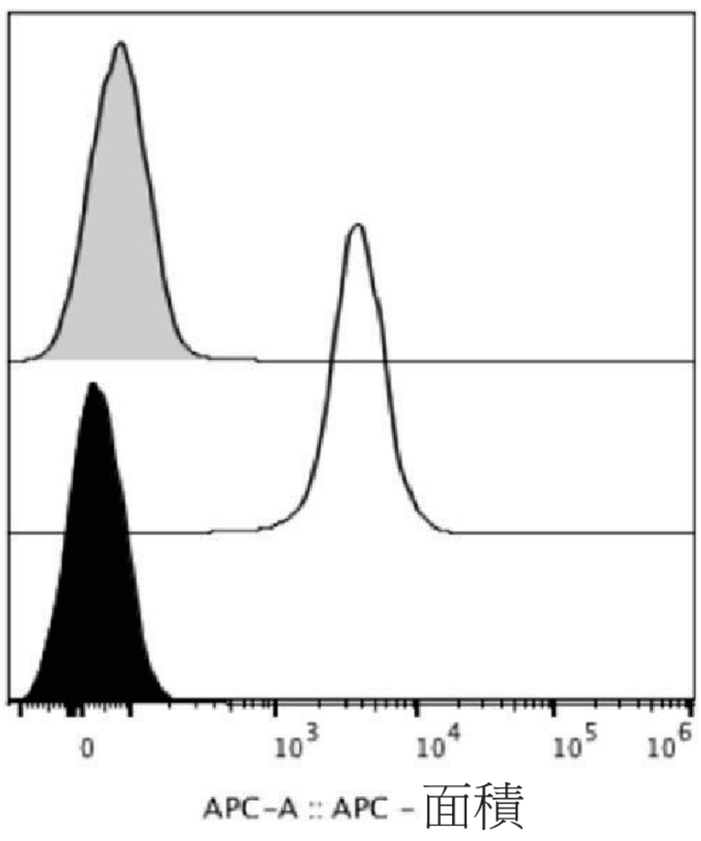
【圖13B】



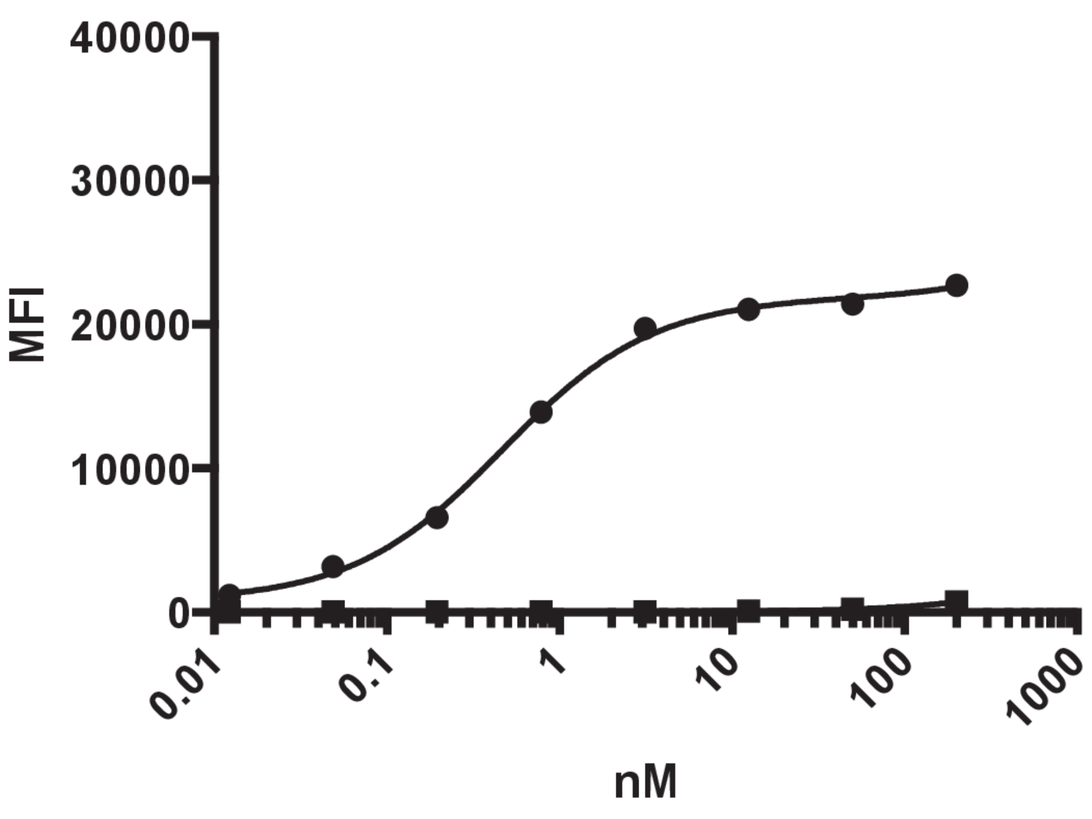
【圖13C】



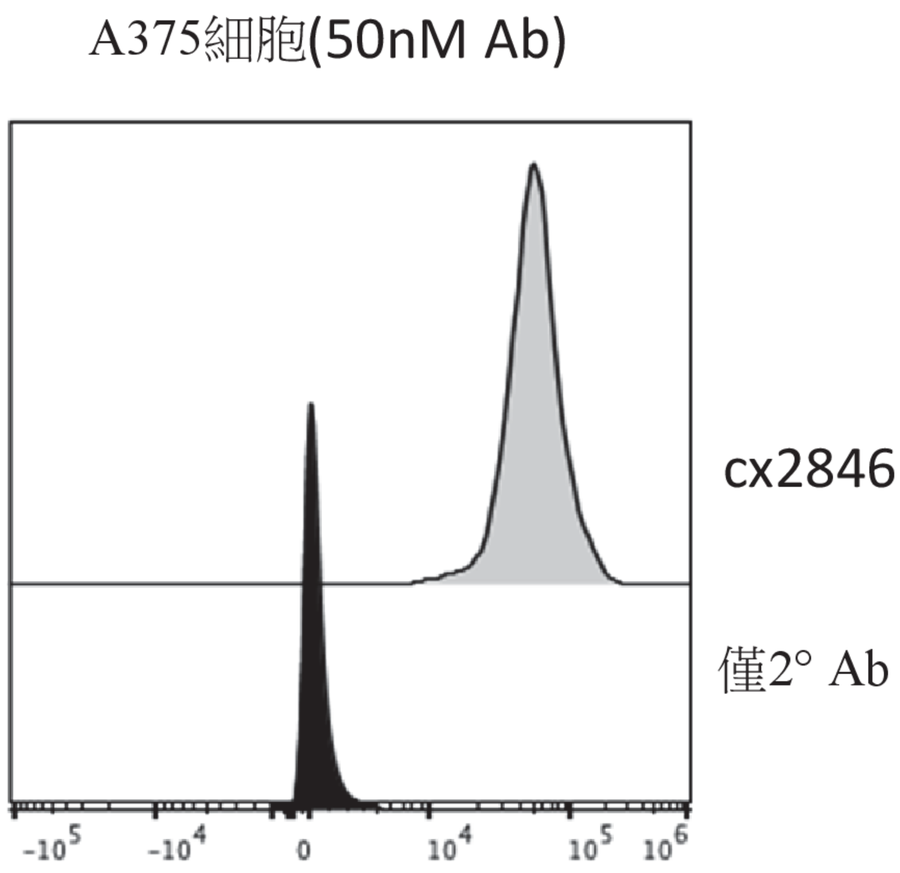
【圖14A】



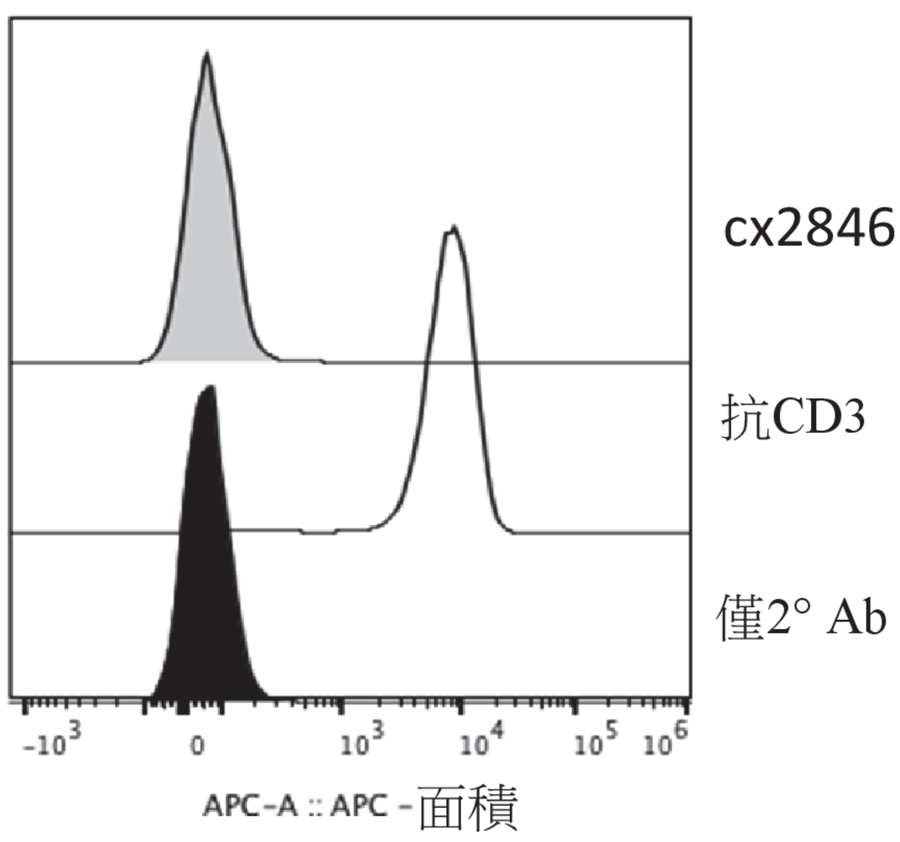
【圖14B】



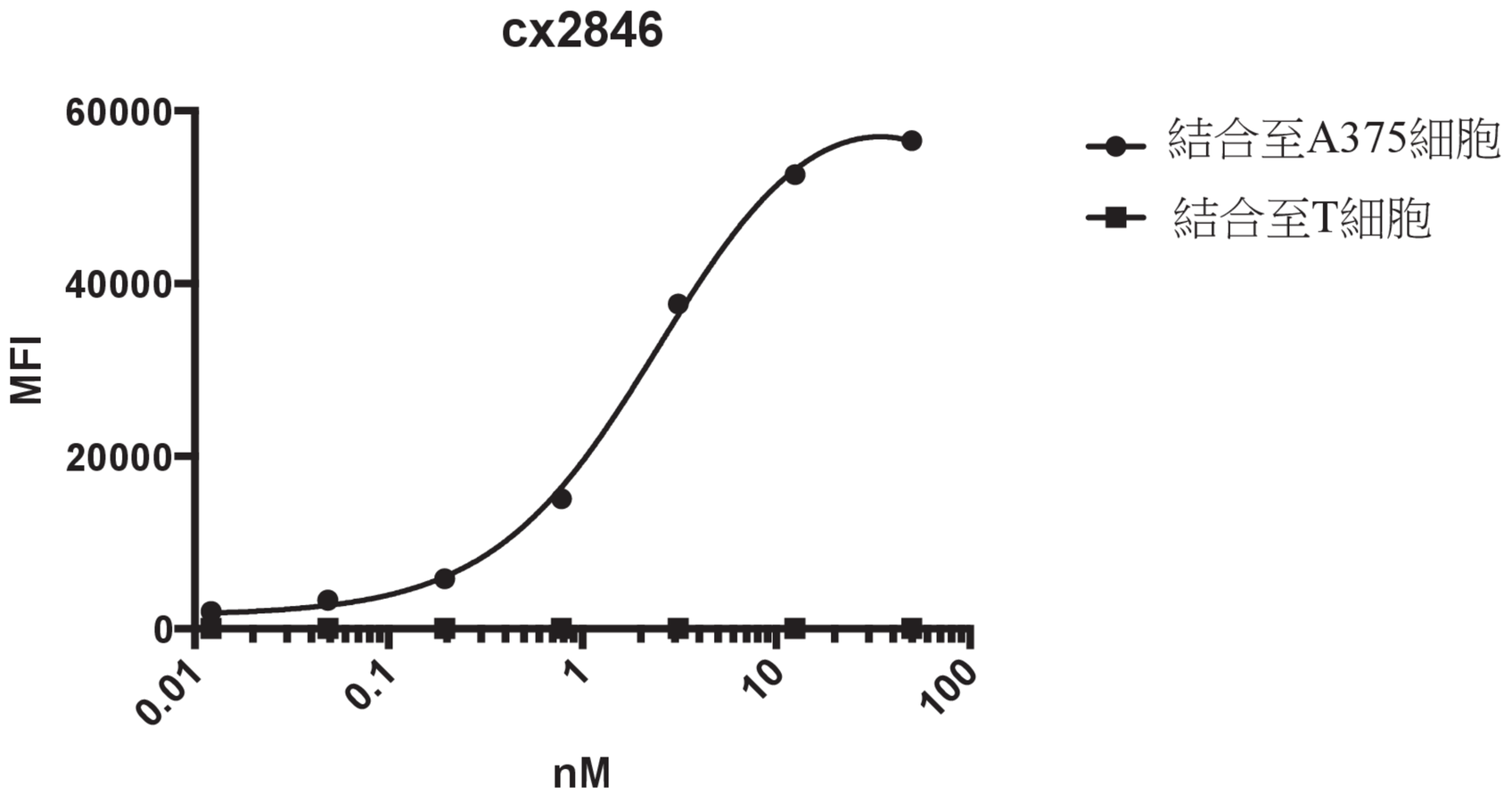
【圖14C】



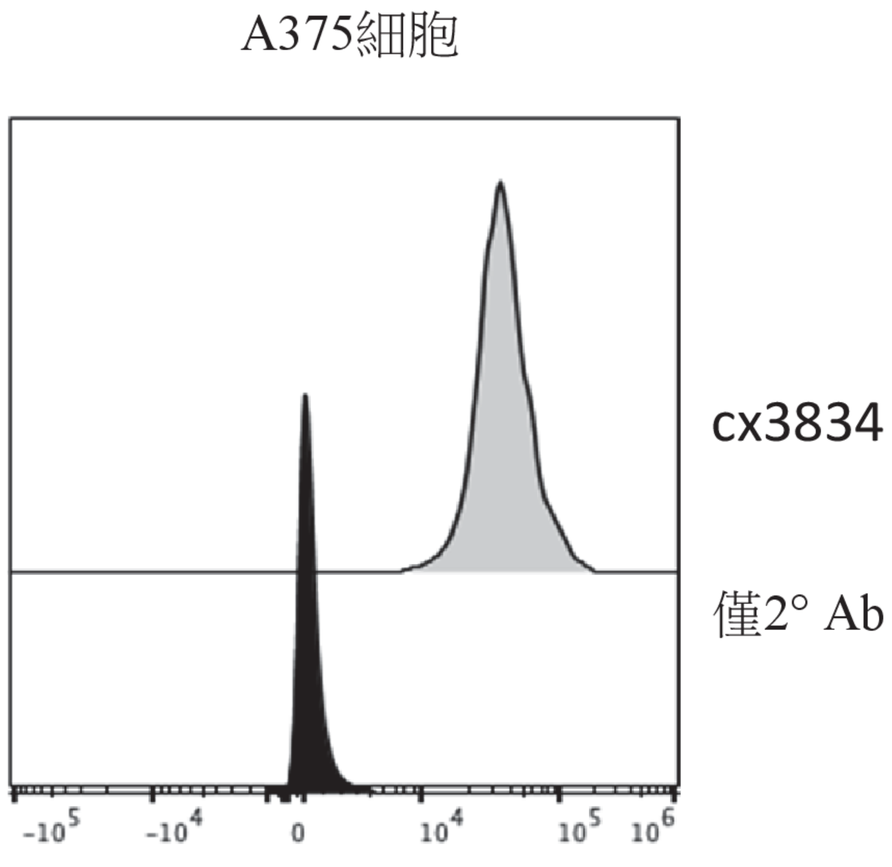
【圖15A】



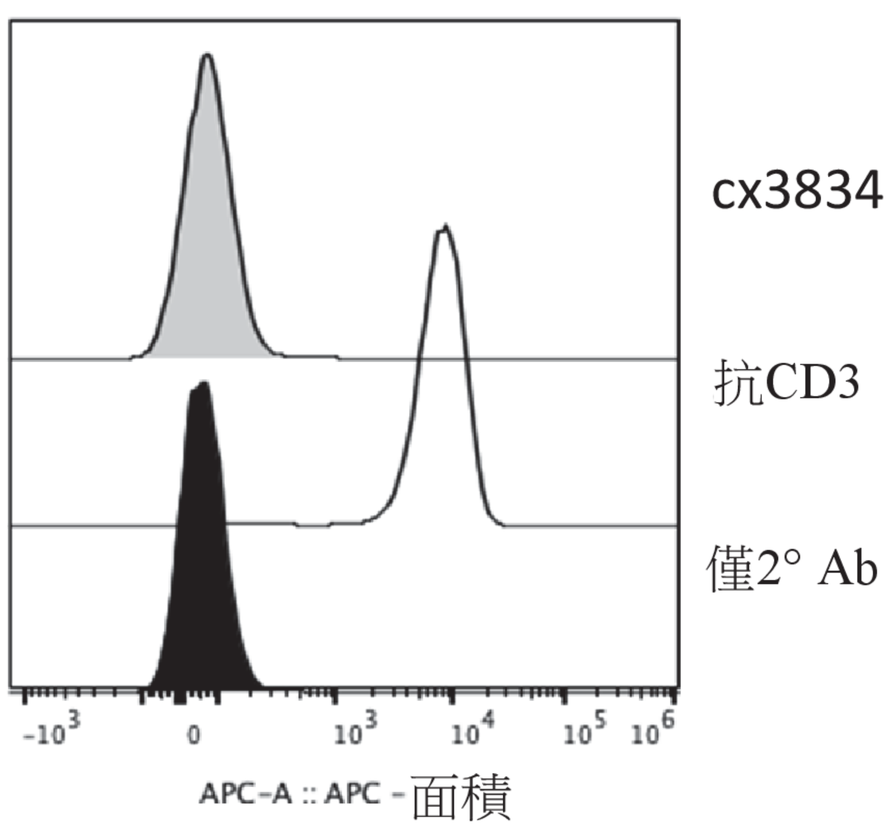
【圖15B】



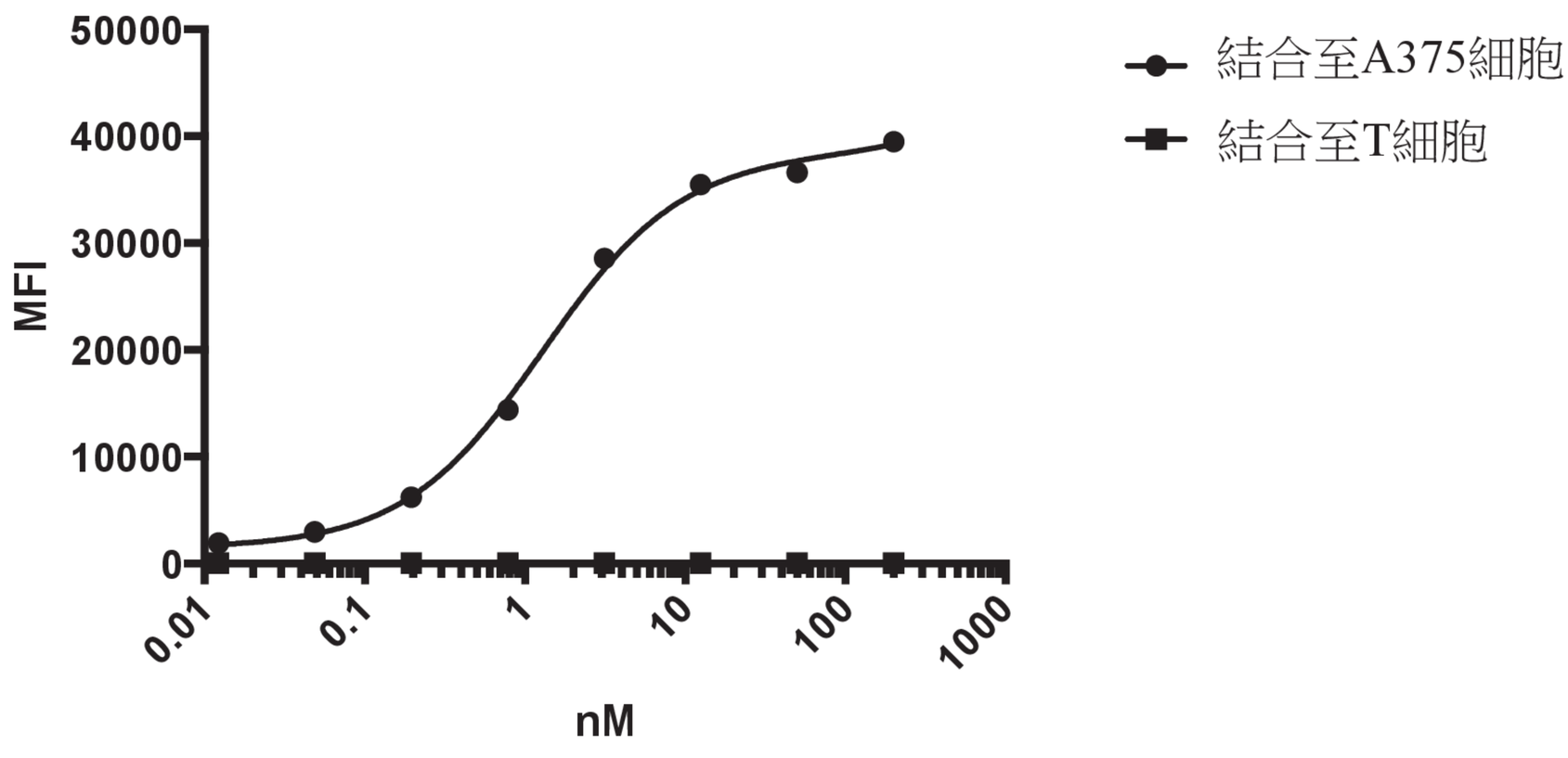
【圖15C】



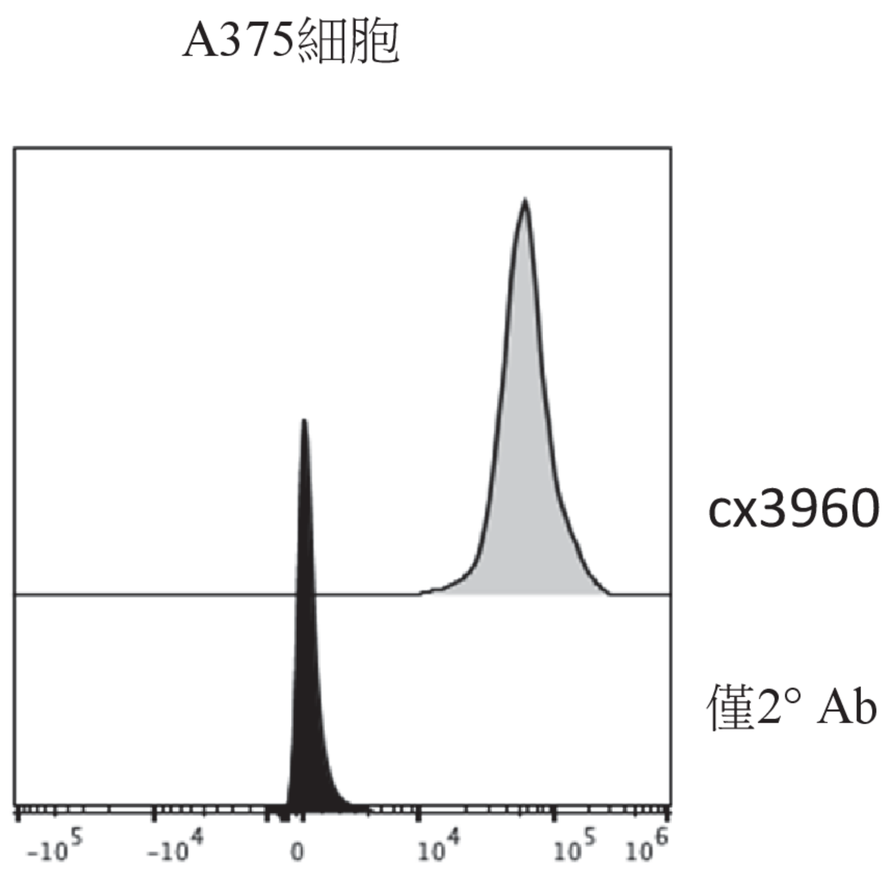
【圖16A】



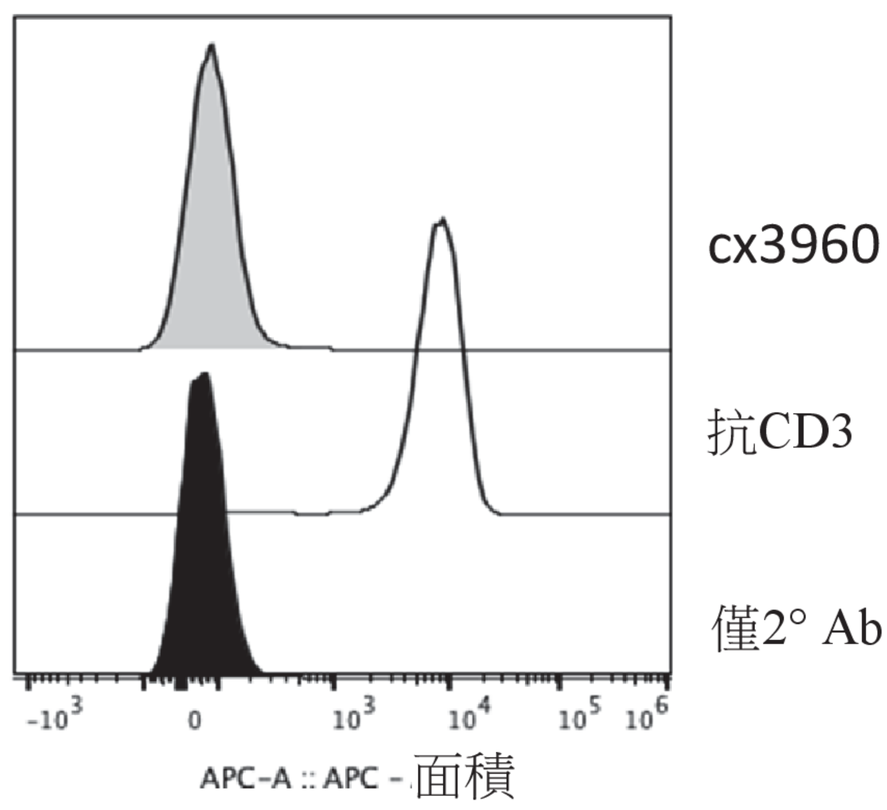
【圖16B】



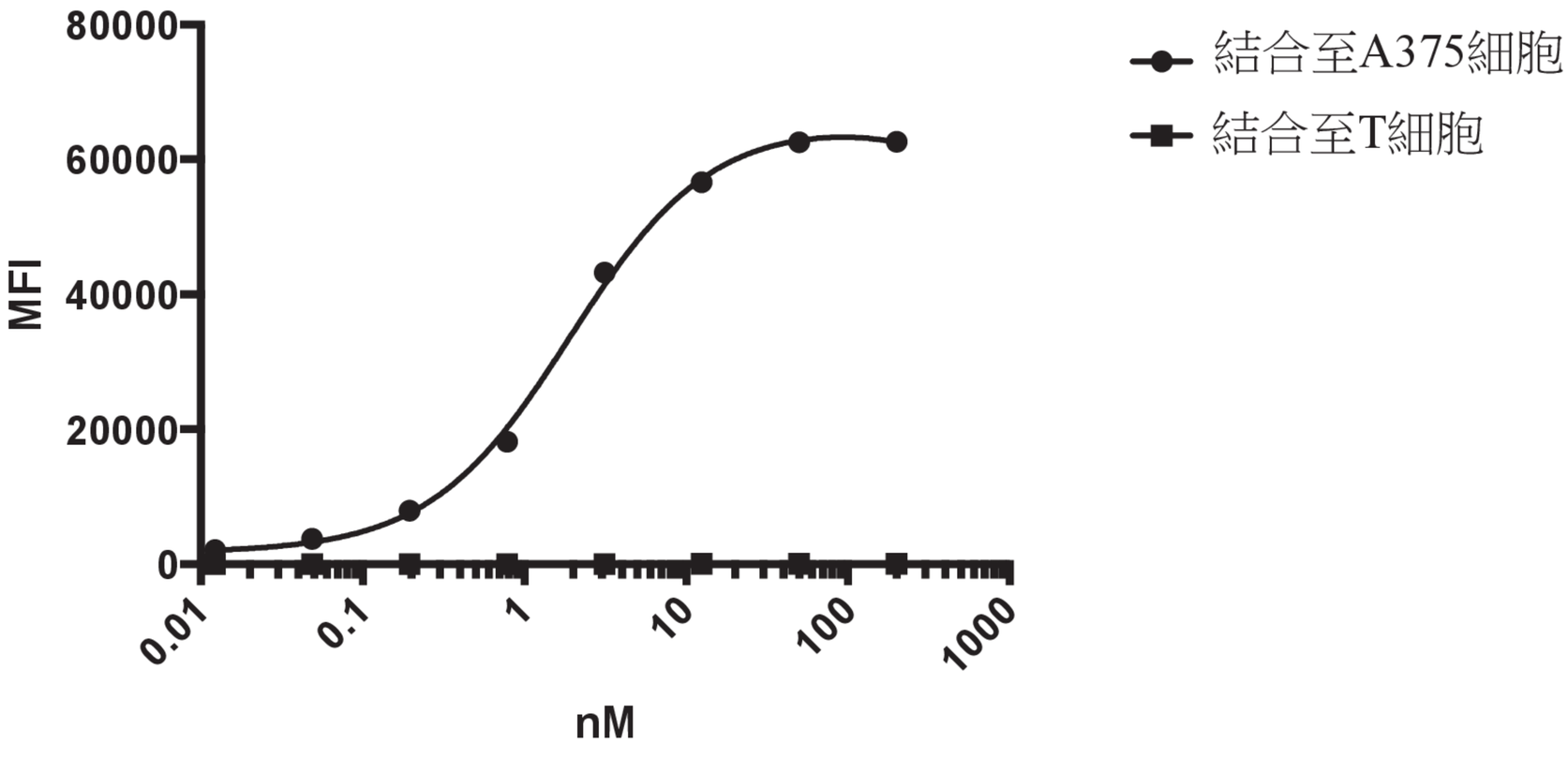
【圖16C】



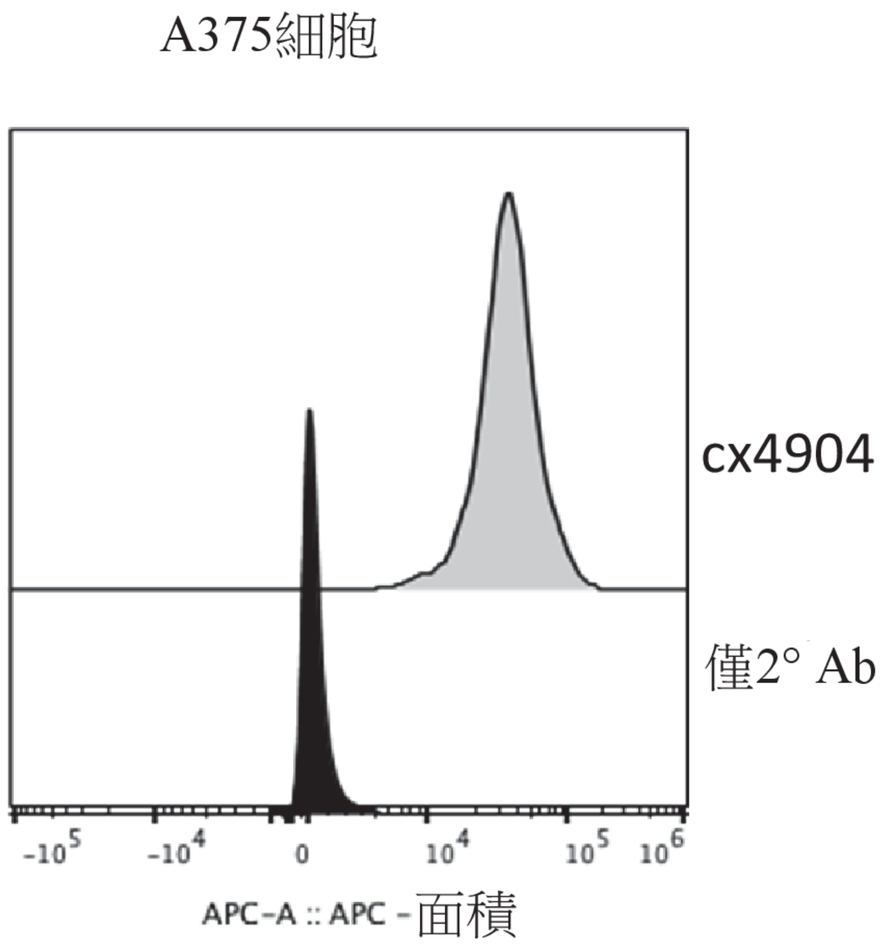
【圖17A】



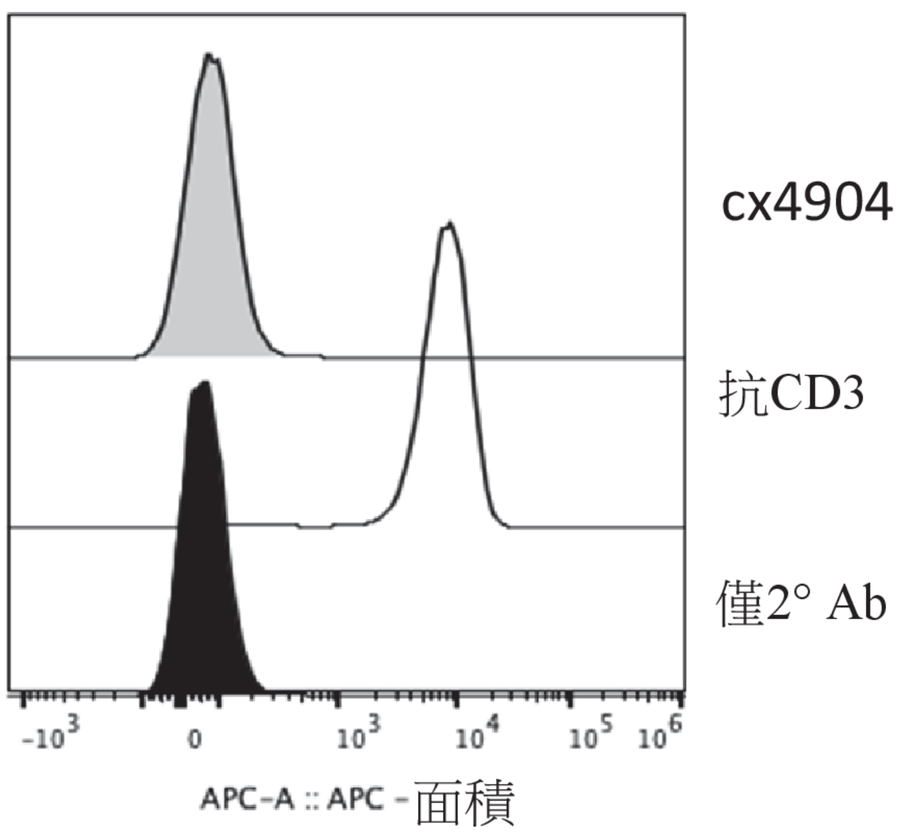
【圖17B】



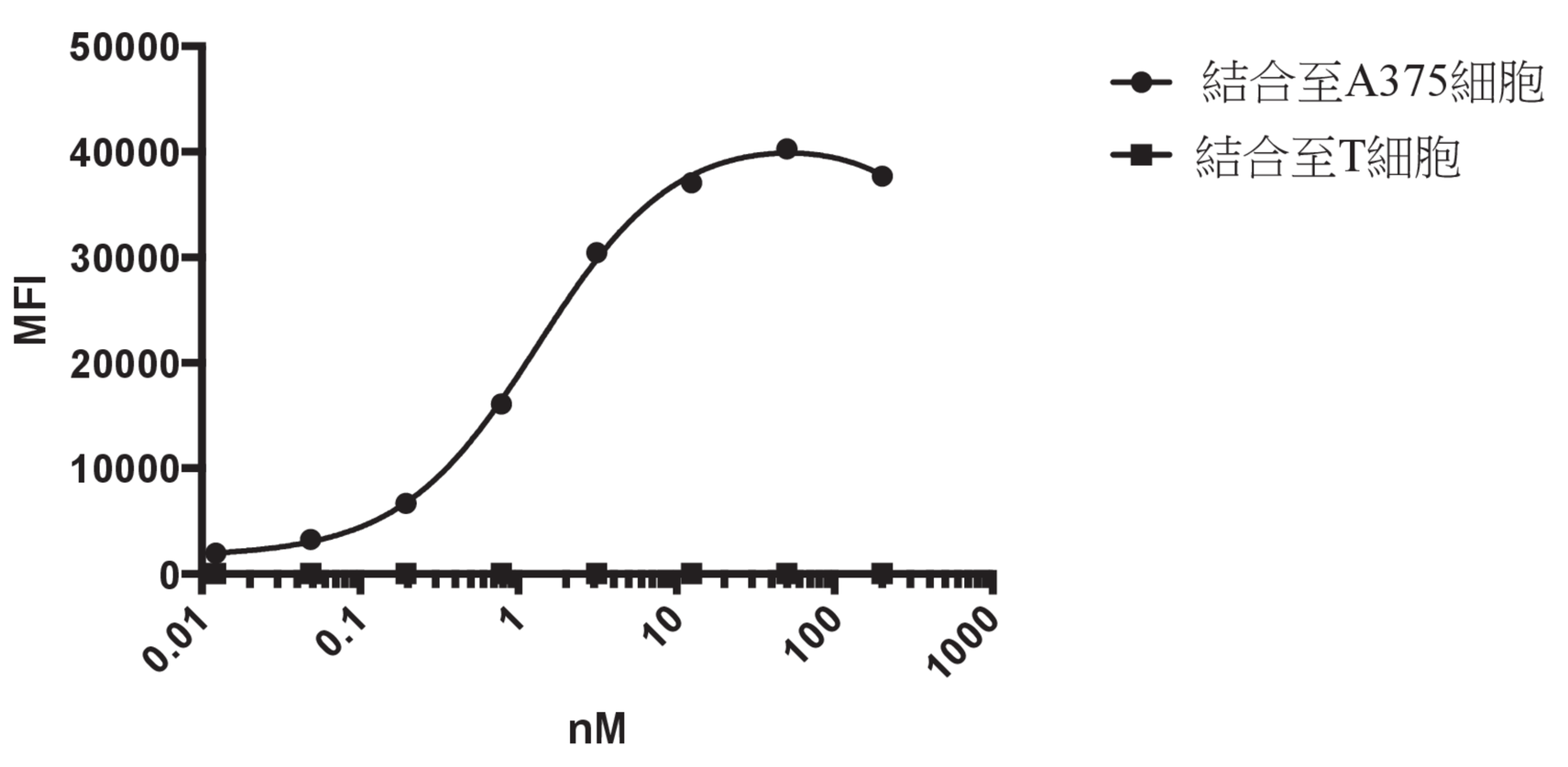
【圖17C】



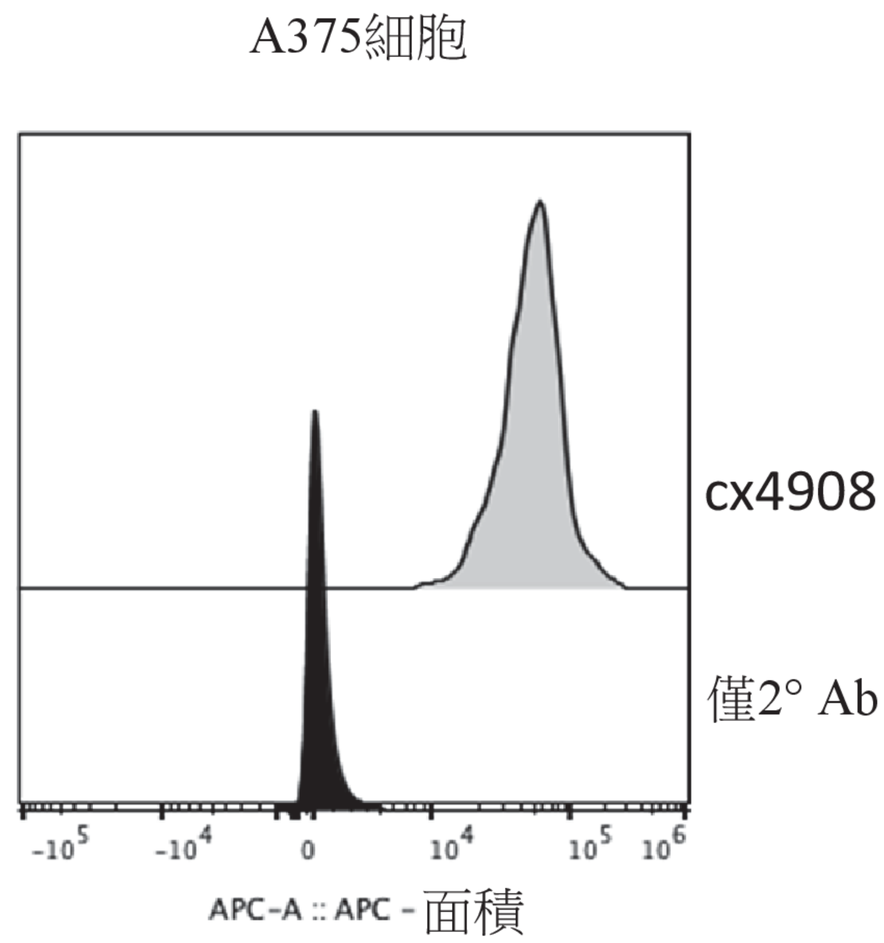
【圖18A】



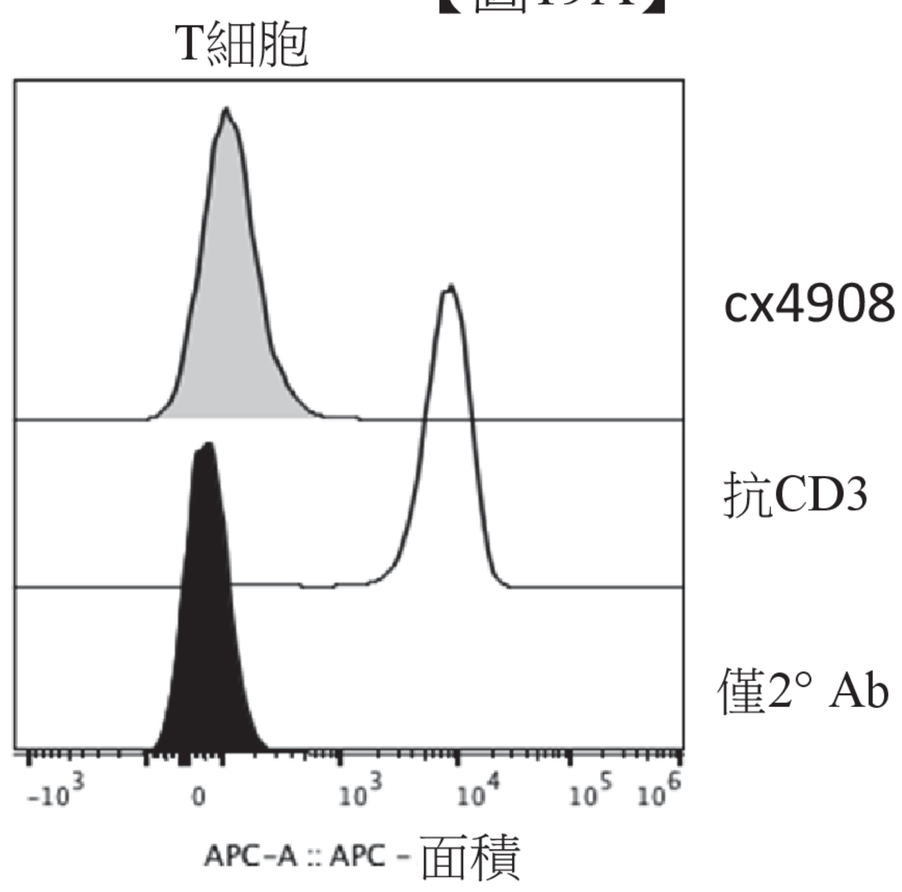
【圖18B】



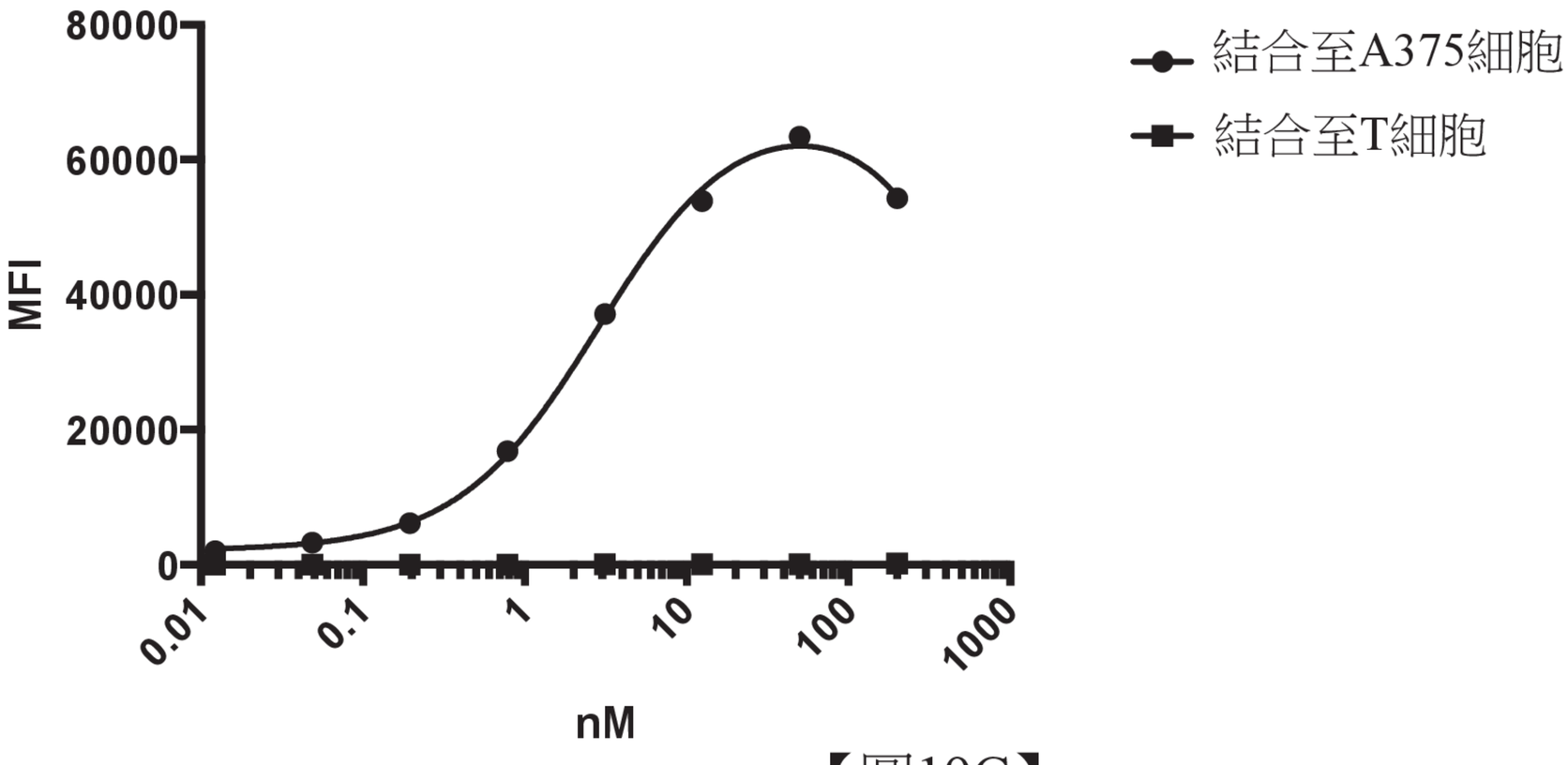
【圖18C】



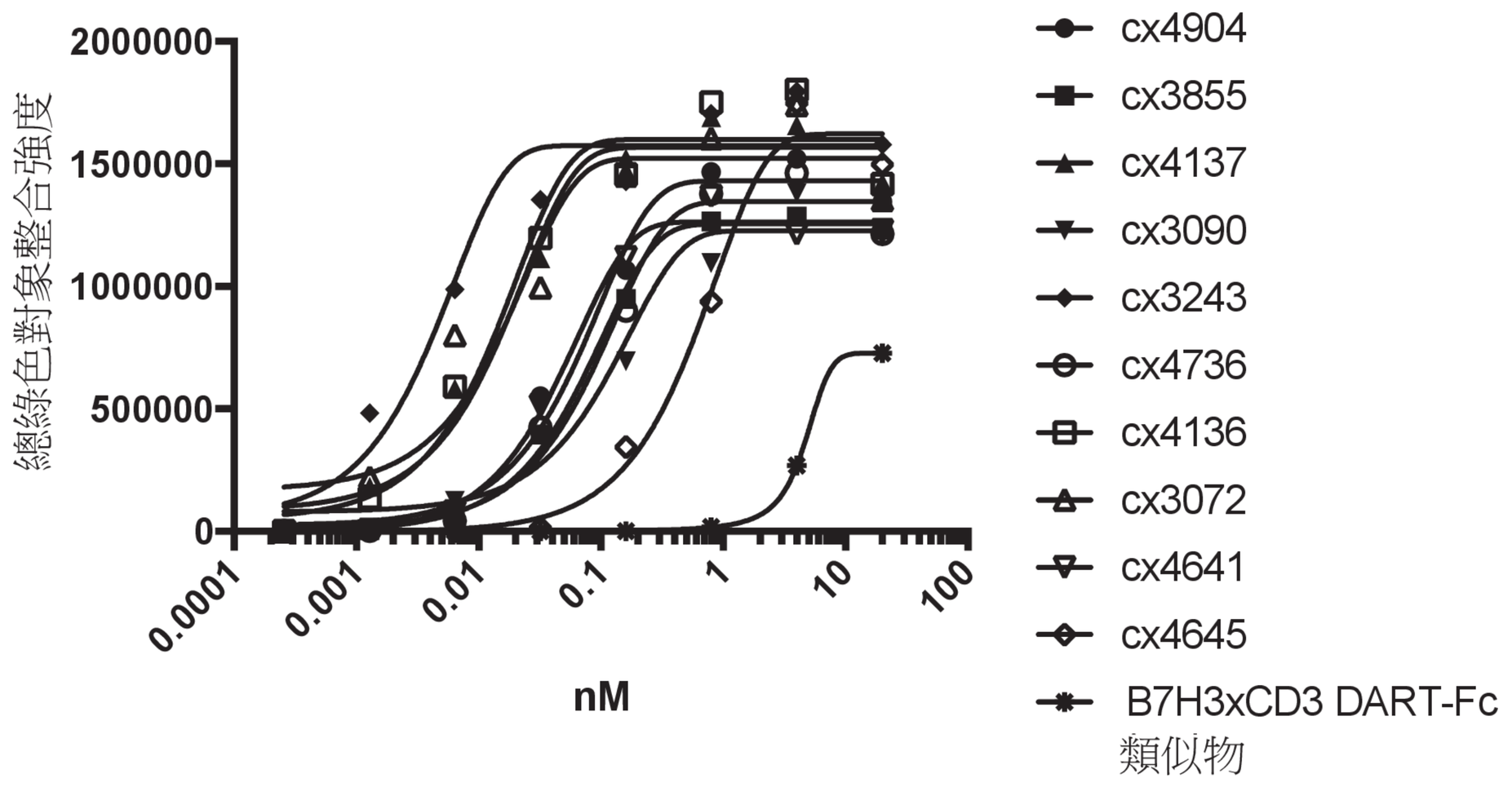
【圖19A】



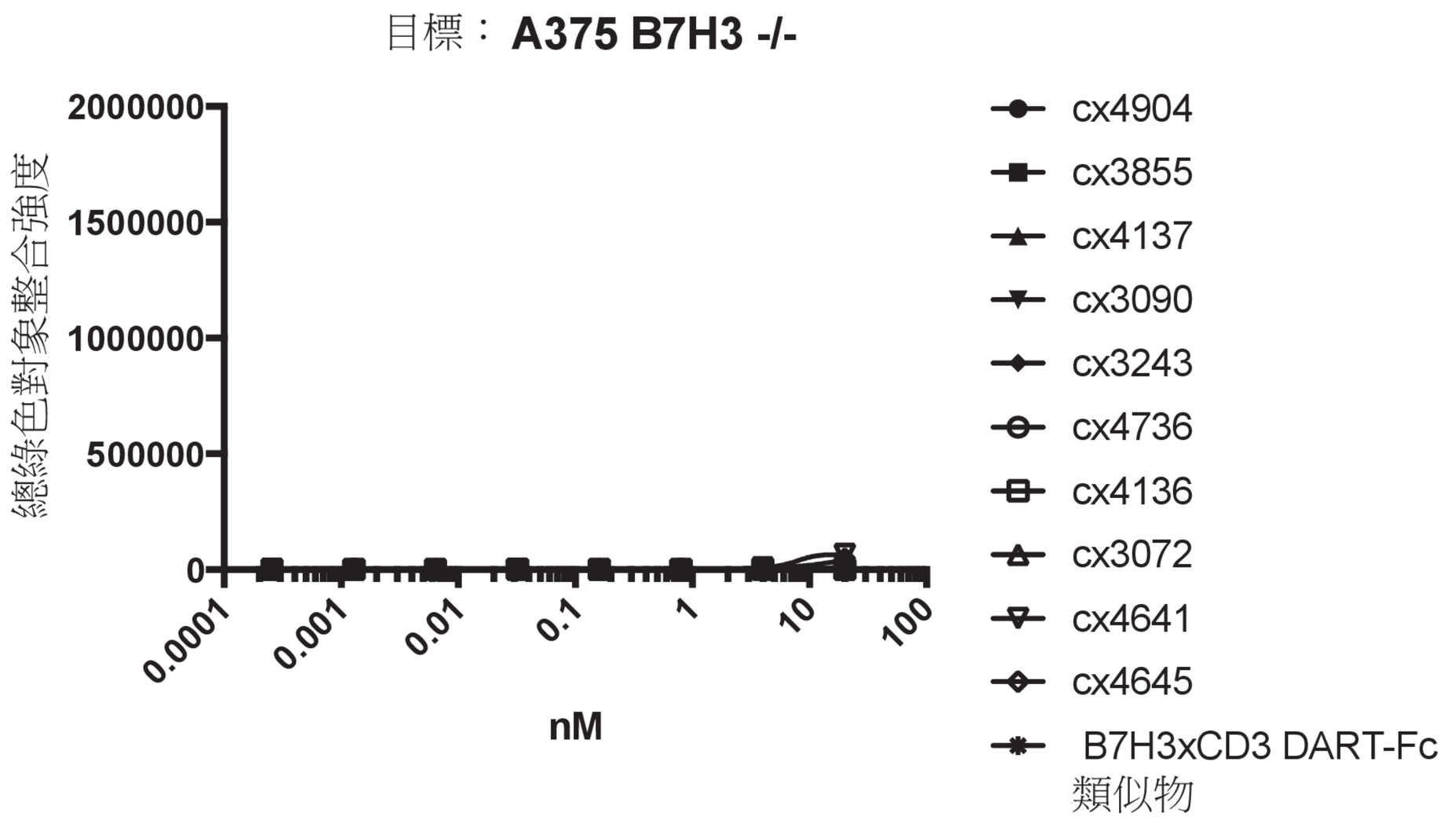
【圖19B】



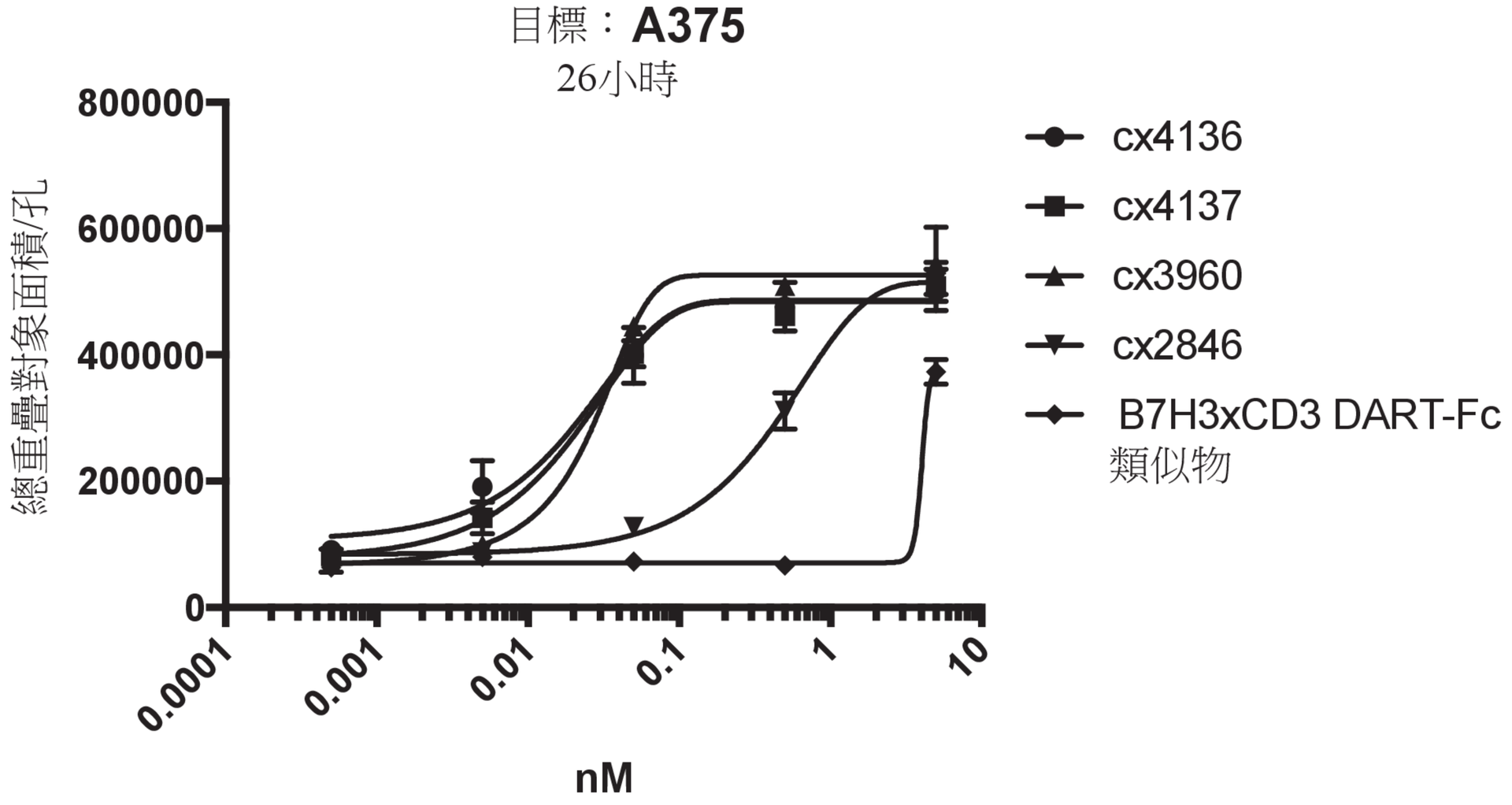
【圖19C】


目標：A375
總綠色對象整合強度
2000000
1500000
1000000
500000
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
nM
cx4904
cx3855
cx4137
cx3090
cx3243
cx4736
cx4136
cx3072
cx4641
cx4645
B7H3xCD3 DART-Fc
類似物

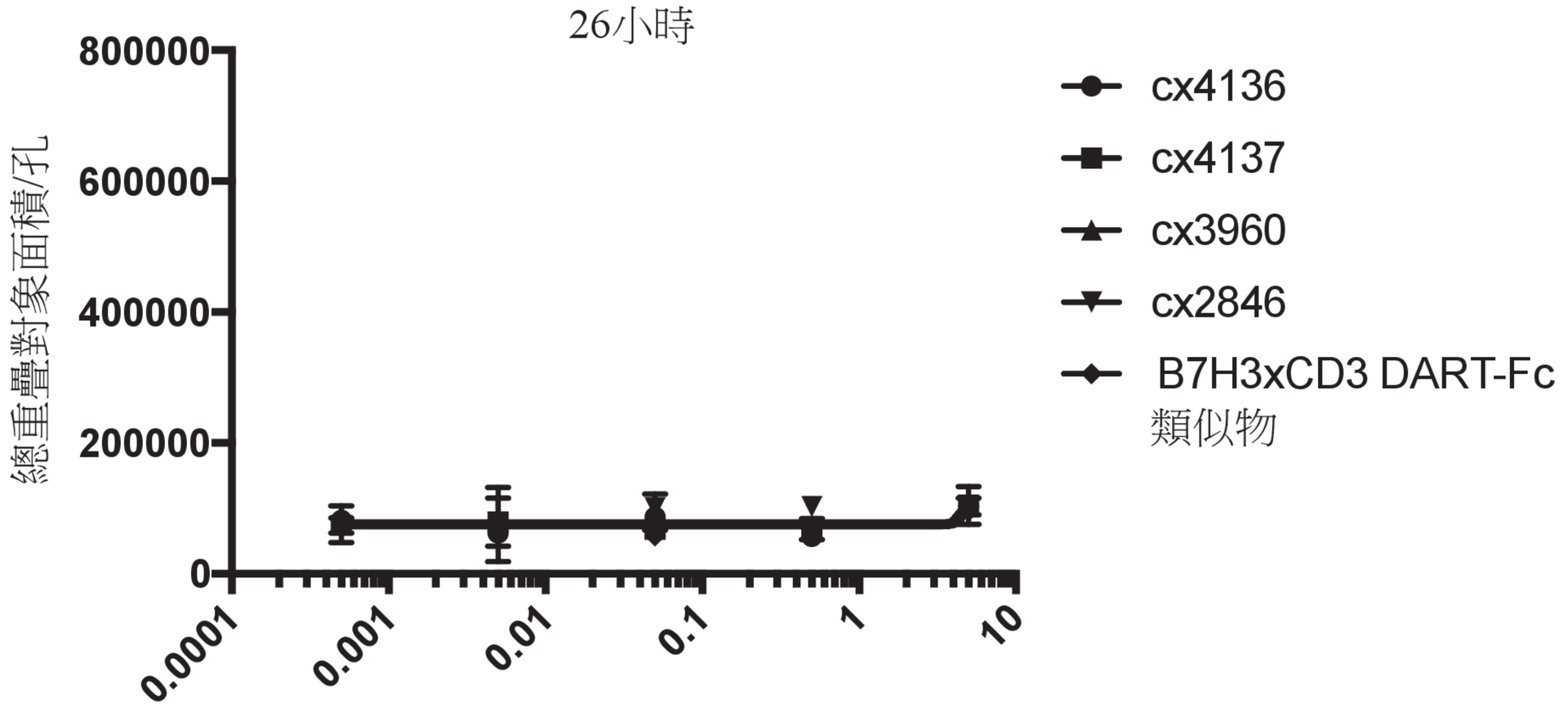
【圖20A】


目標：A375 B7H3 -/-
總綠色對象整合強度
2000000
1500000
1000000
500000
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
nM
cx4904
cx3855
cx4137
cx3090
cx3243
cx4736
cx4136
cx3072
cx4641
cx4645
B7H3xCD3 DART-Fc
類似物

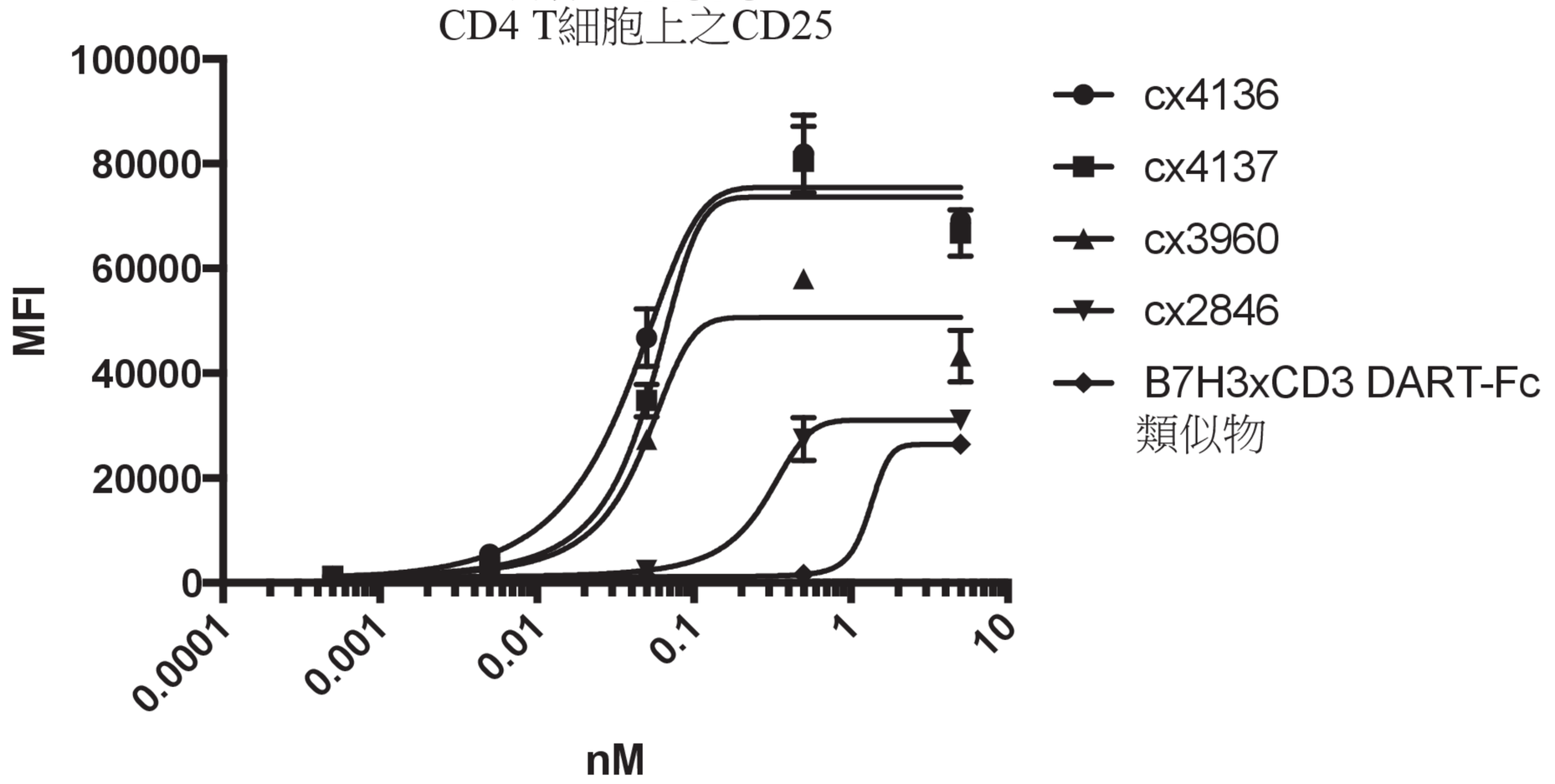
【圖20B】


目標：A375
26小時
總重疊對象面積/孔
800000
600000
400000
200000
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
nM
cx4136
cx4137
cx3960
cx2846
B7H3xCD3 DART-Fc
類似物

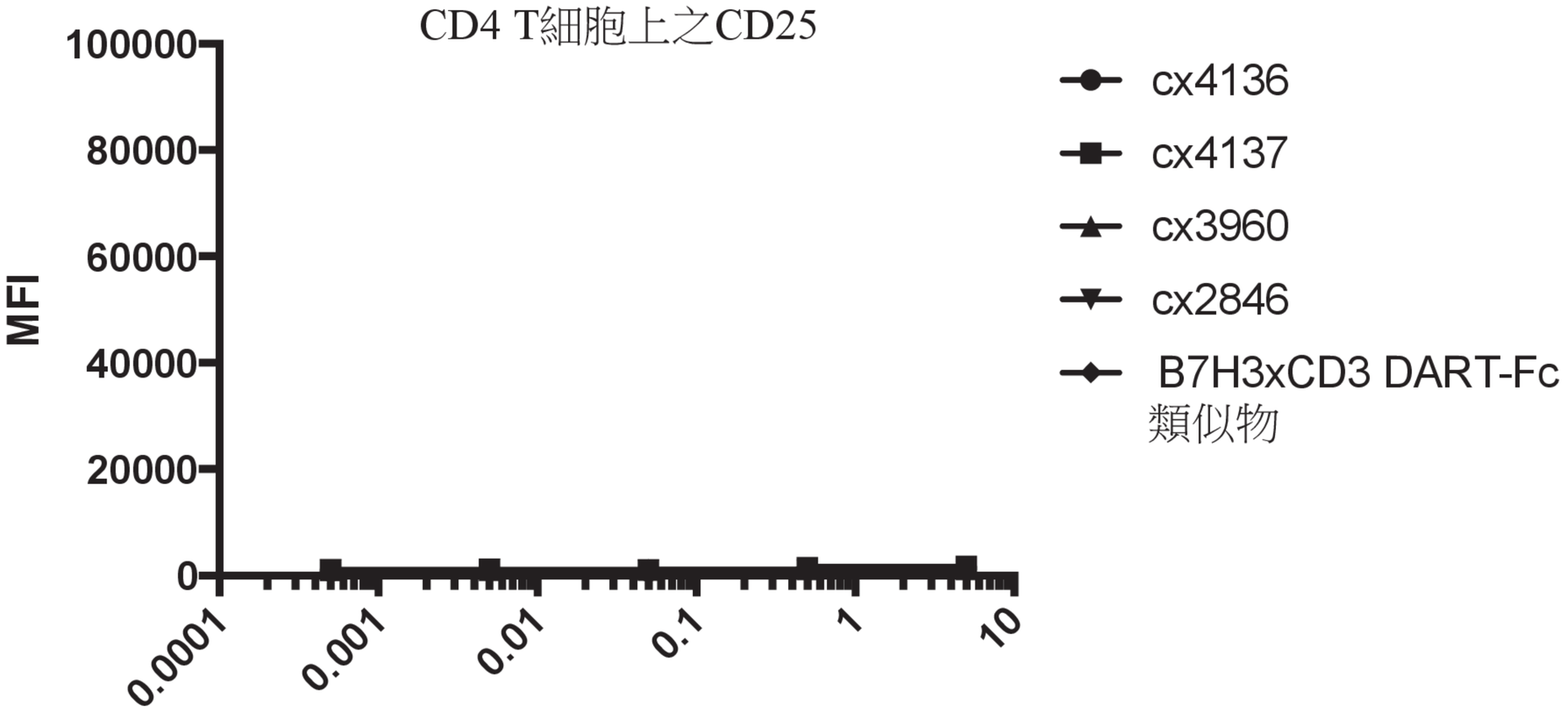
【圖21A】


目標：A375 B7H3 -/-
26小時
總重疊對象面積/孔
800000
600000
400000
200000
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
nM
cx4136
cx4137
cx3960
cx2846
B7H3xCD3 DART-Fc
類似物

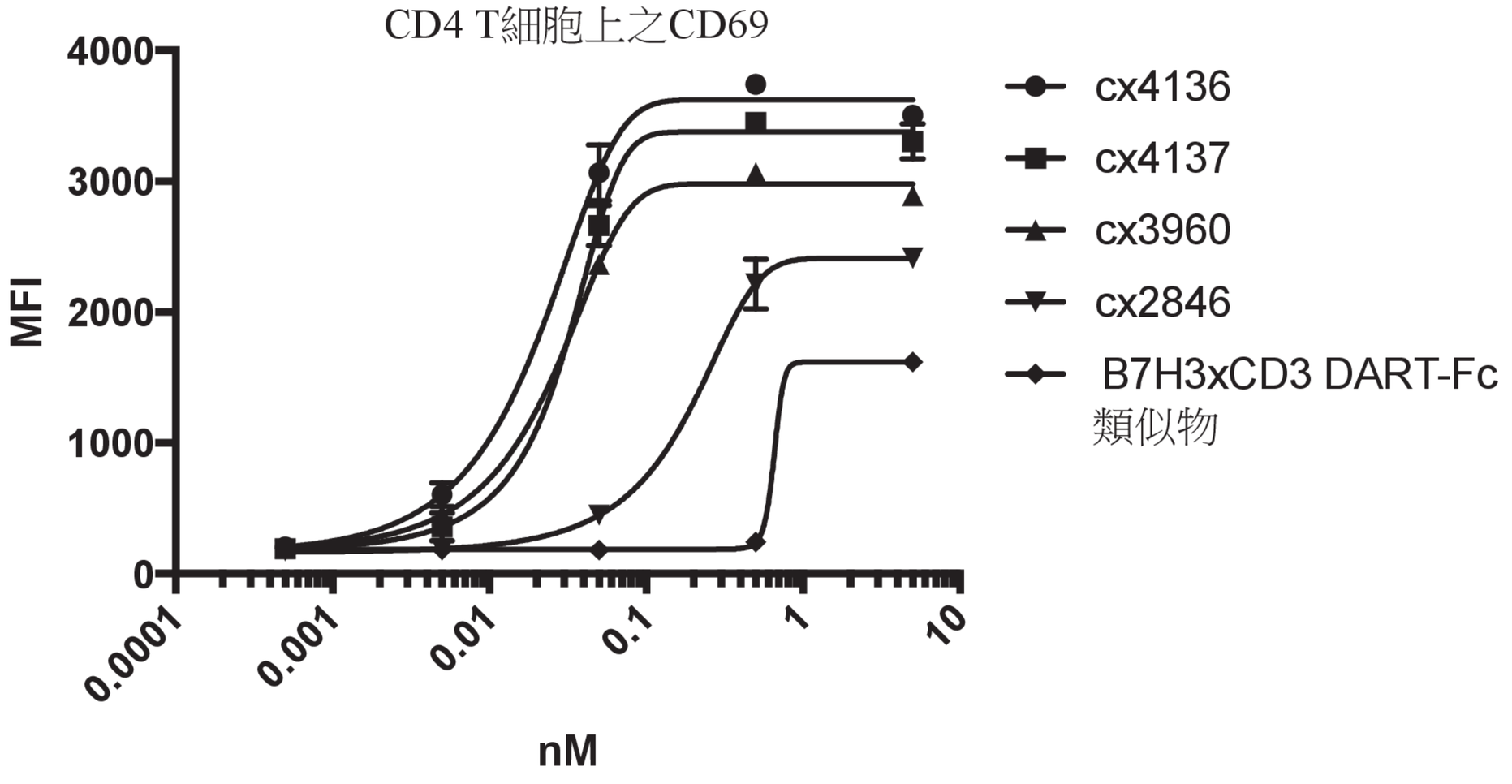
【圖21B】


目標： A375
CD4 T細胞上之CD25
MFI
100000
80000
60000
40000
20000
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
nM
cx4136
cx4137
cx3960
cx2846
B7H3xCD3 DART-Fc
類似物

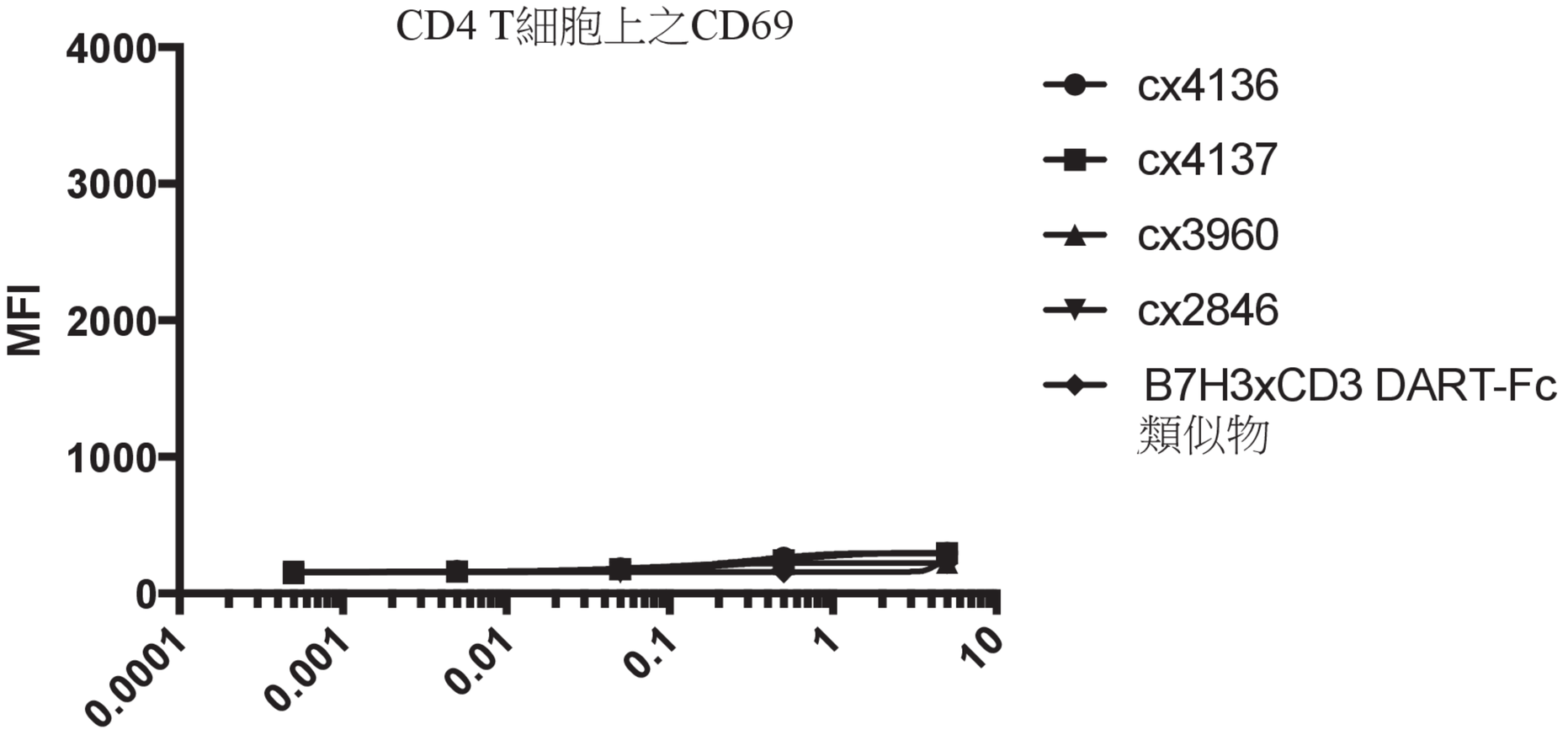
【圖22A】


目標： A375 B7H3 -/-
CD4 T細胞上之CD25
MFI
100000
80000
60000
40000
20000
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
nM
cx4136
cx4137
cx3960
cx2846
B7H3xCD3 DART-Fc
類似物

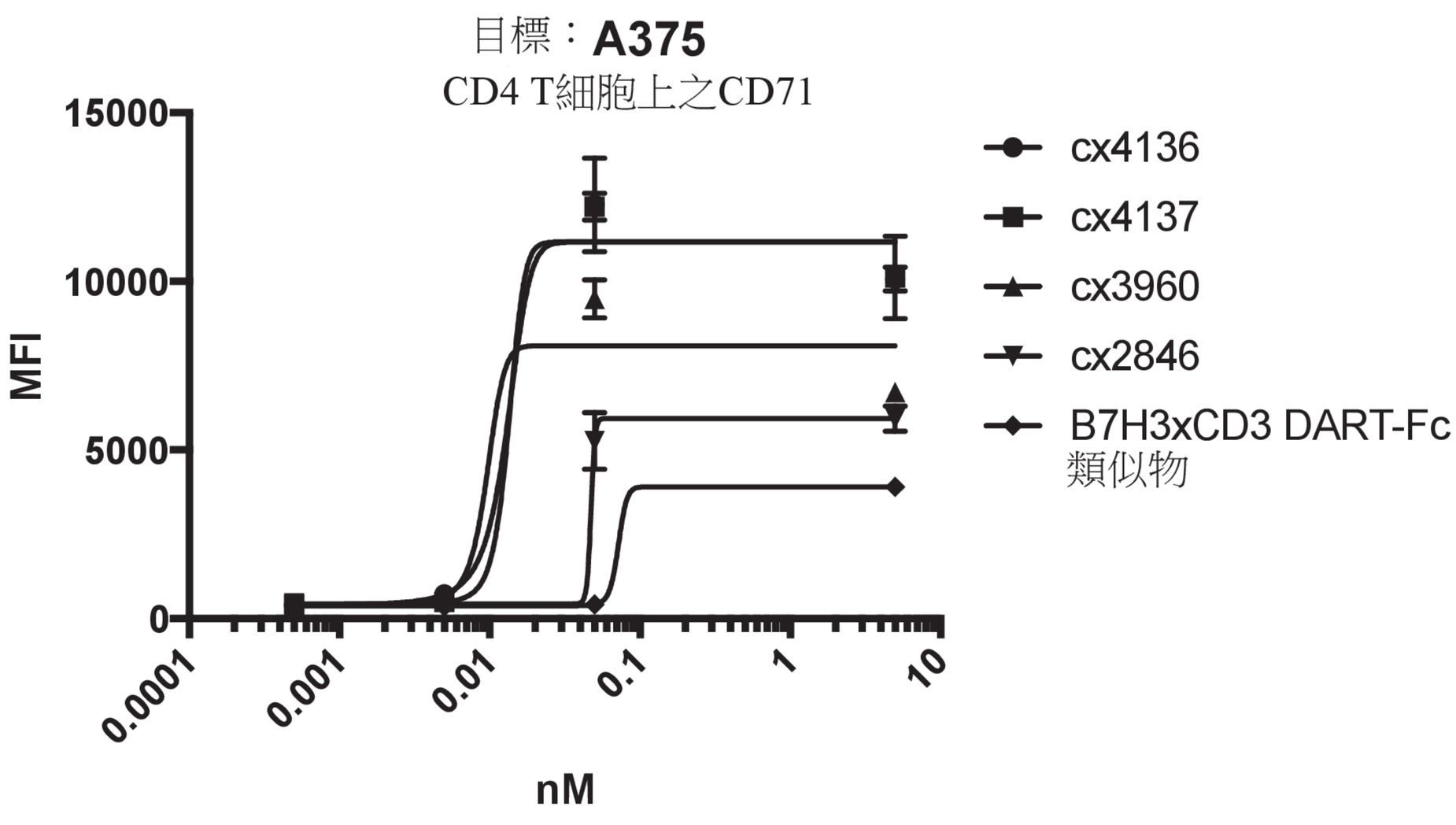
【圖22B】


目標： A375
CD4 T細胞上之CD69
MFI
4000
3000
2000
1000
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
nM
cx4136
cx4137
cx3960
cx2846
B7H3xCD3 DART-Fc
類似物

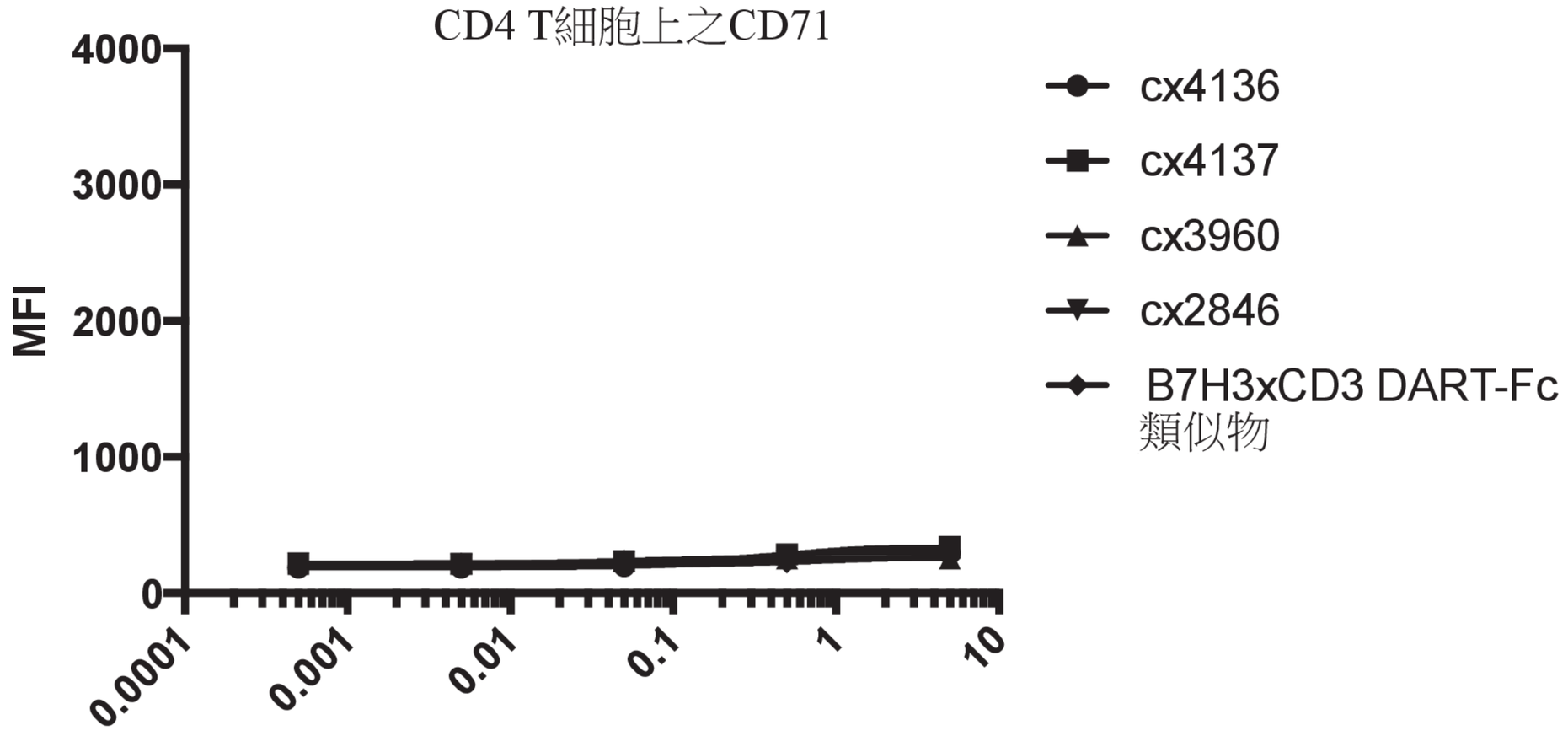
【圖23A】


目標： A375 B7H3 -/-
CD4 T細胞上之CD69
MFI
4000
3000
2000
1000
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
nM
cx4136
cx4137
cx3960
cx2846
B7H3xCD3 DART-Fc
類似物

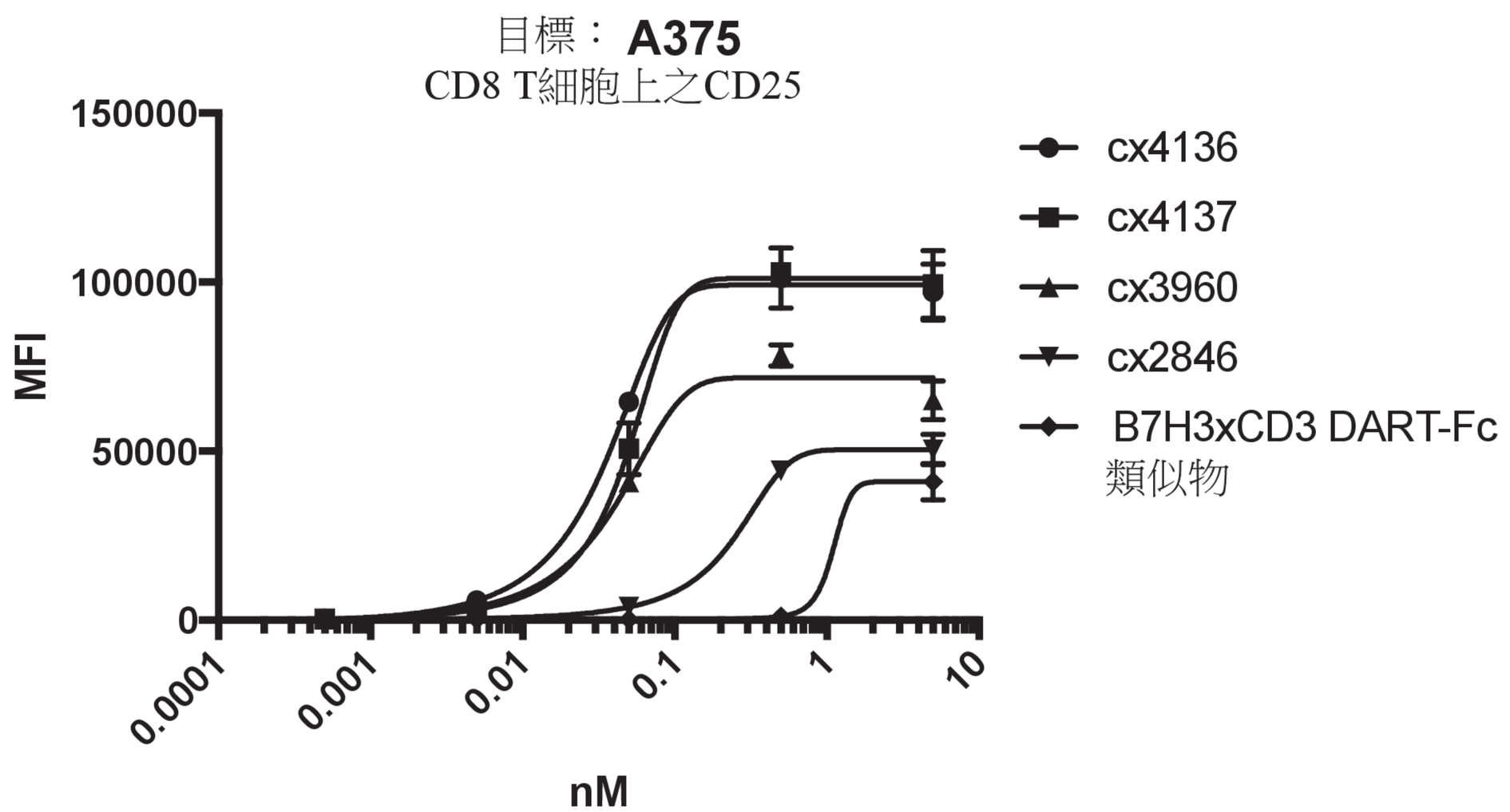
【圖23B】


目標：A375
CD4 T細胞上之CD71
MFI
15000
10000
5000
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
nM
cx4136
cx4137
cx3960
cx2846
B7H3xCD3 DART-Fc
類似物

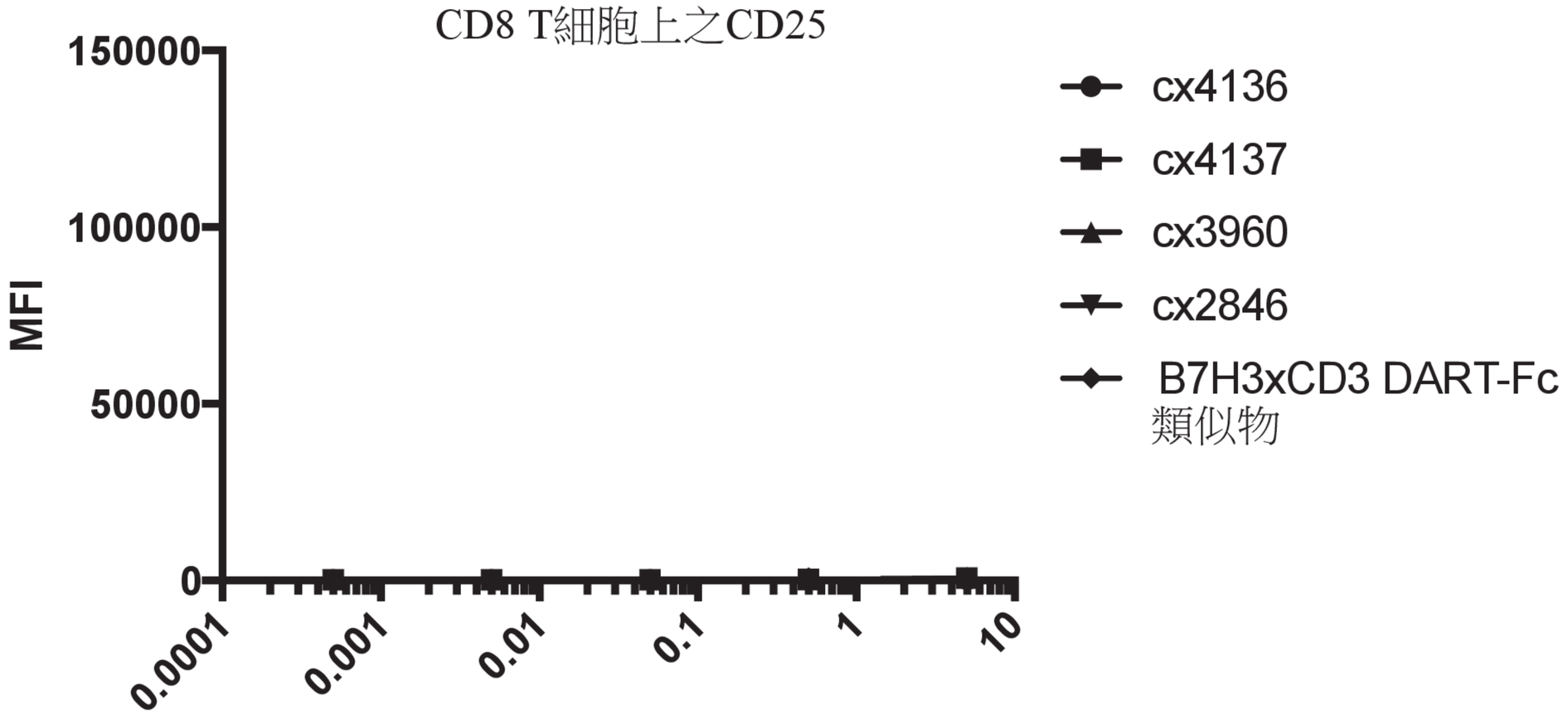
【圖24A】


目標：A375 B7H3 -/-
CD4 T細胞上之CD71
MFI
4000
3000
2000
1000
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
nM
cx4136
cx4137
cx3960
cx2846
B7H3xCD3 DART-Fc
類似物

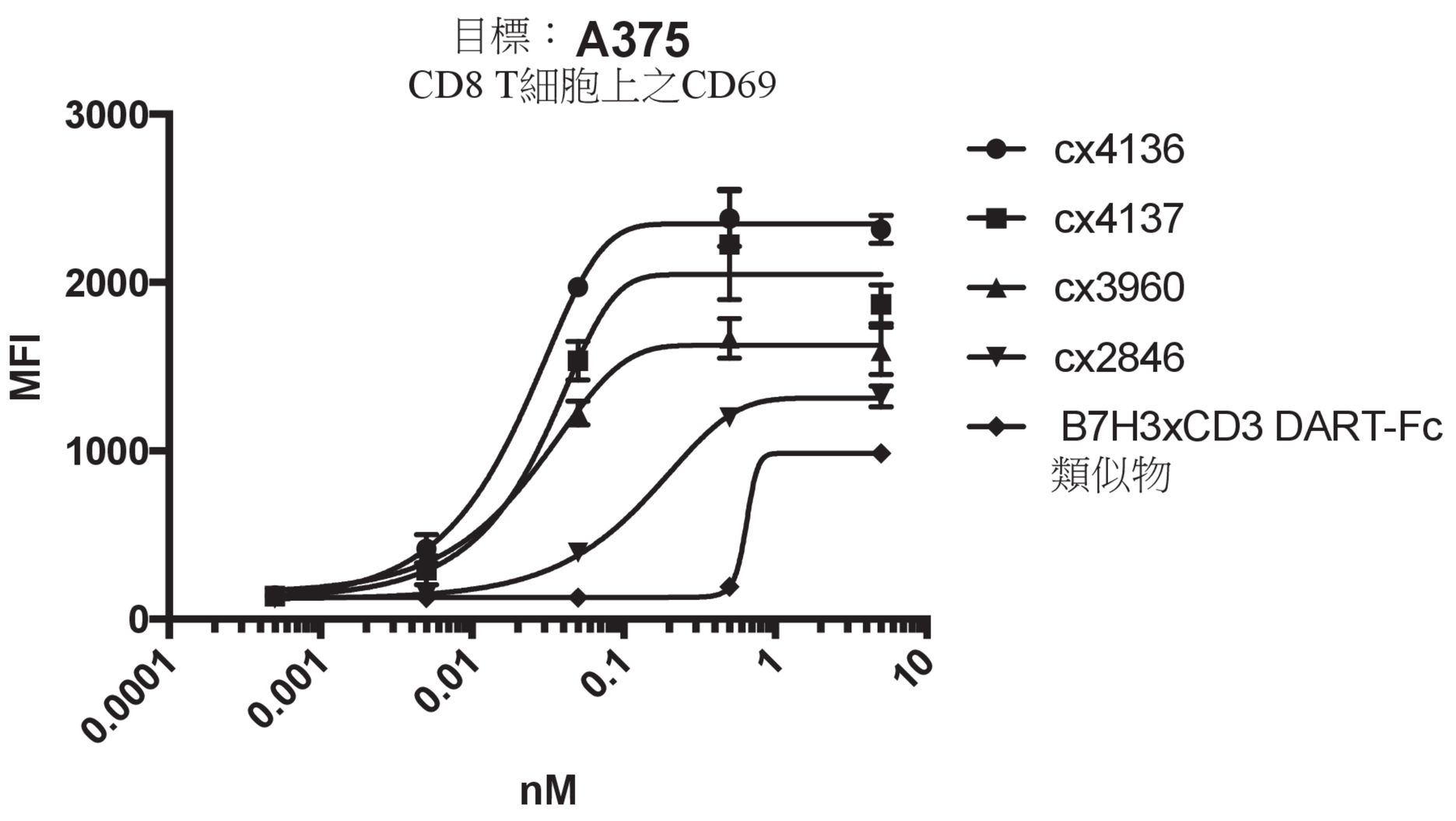
【圖24B】


目標： A375
CD8 T細胞上之CD25
150000
100000
50000
0
MFI
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
nM
cx4136
cx4137
cx3960
cx2846
B7H3xCD3 DART-Fc
類似物

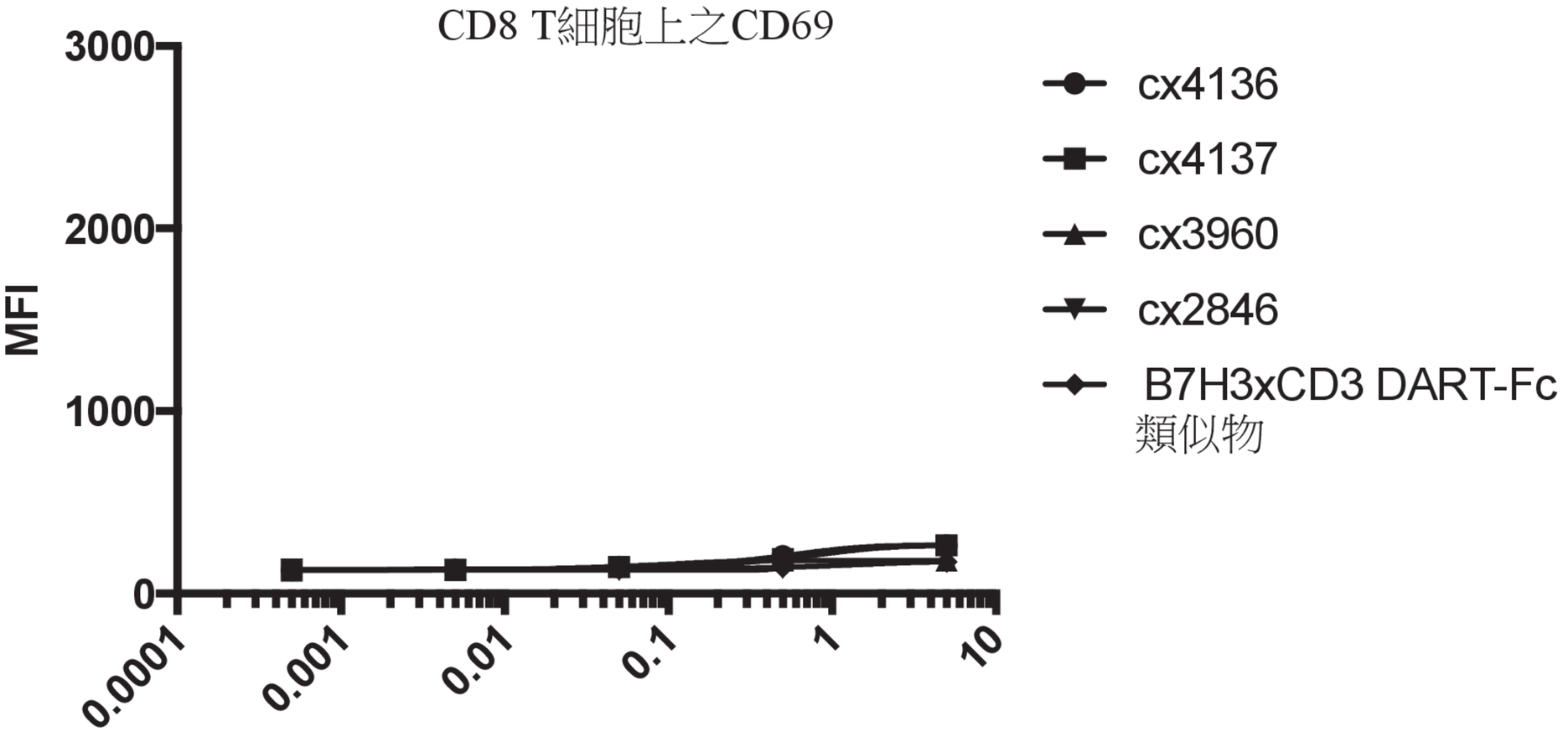
【圖25A】


目標： A375 B7H3 -/-
CD8 T細胞上之CD25
150000
100000
50000
0
MFI
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
nM
cx4136
cx4137
cx3960
cx2846
B7H3xCD3 DART-Fc
類似物

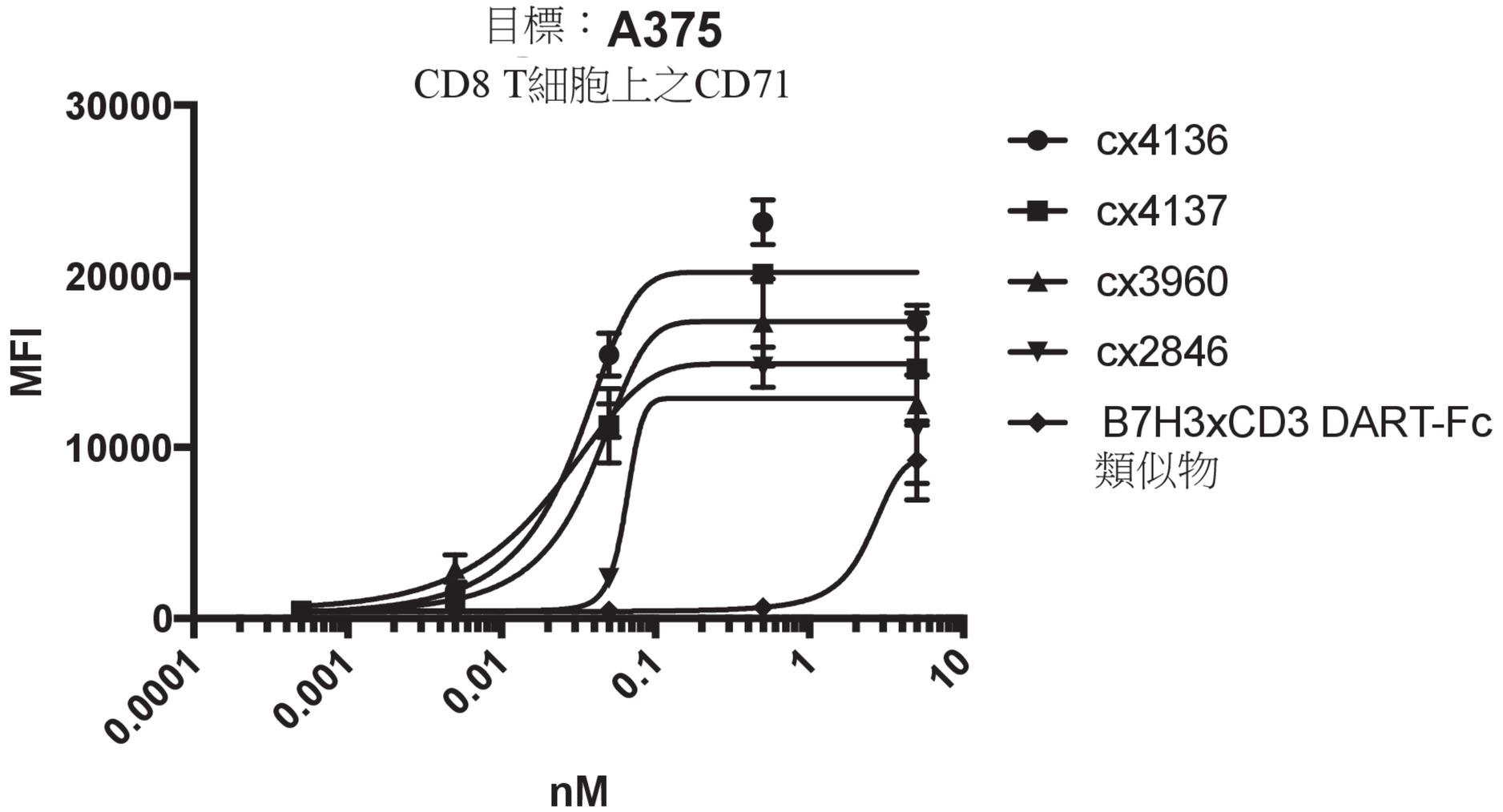
【圖25B】


目標：A375
CD8 T細胞上之CD69
MFI
3000
2000
1000
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
nM
cx4136
cx4137
cx3960
cx2846
B7H3xCD3 DART-Fc
類似物

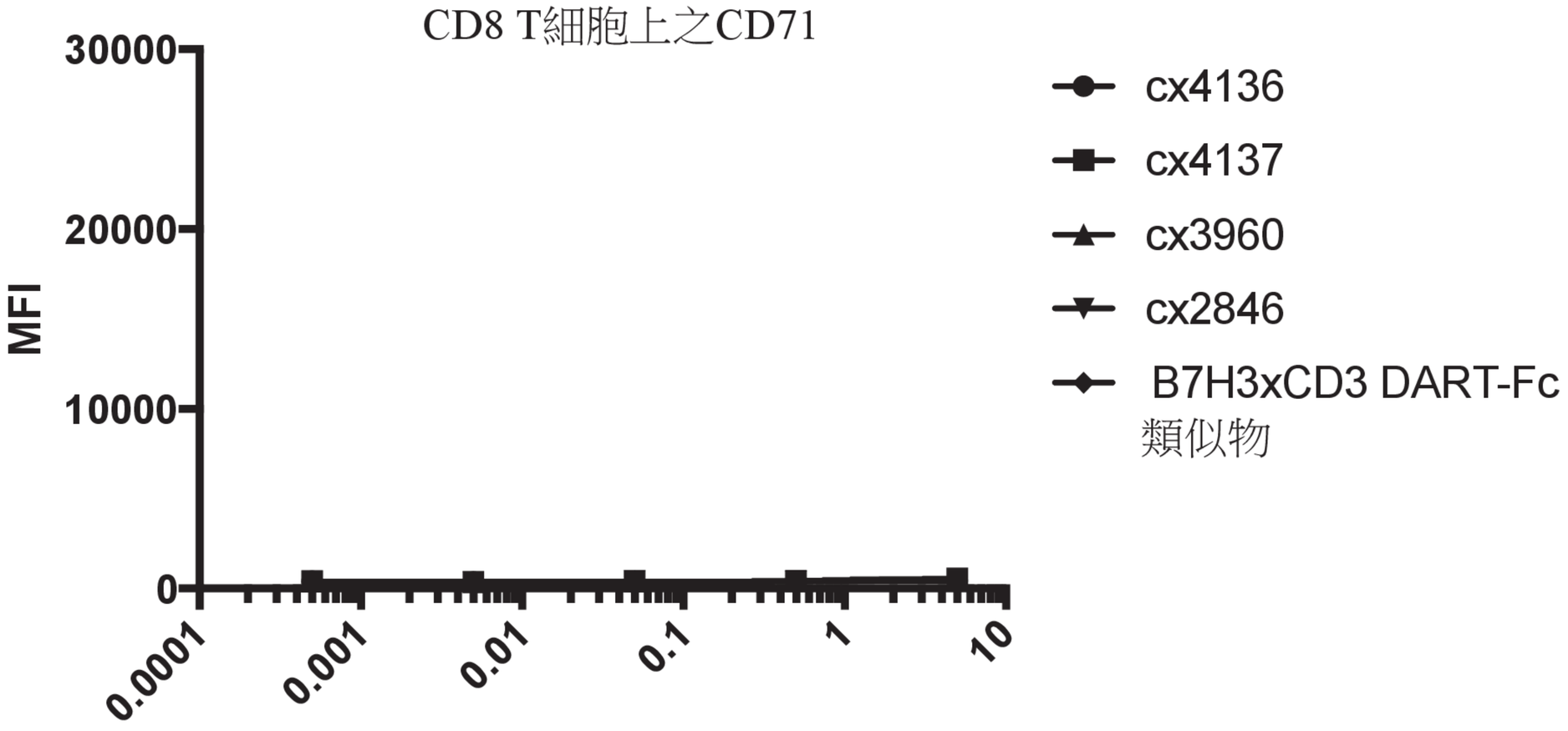
【圖26A】


目標： A375 B7H3 -/-
CD8 T細胞上之CD69
MFI
3000
2000
1000
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
nM
cx4136
cx4137
cx3960
cx2846
B7H3xCD3 DART-Fc
類似物

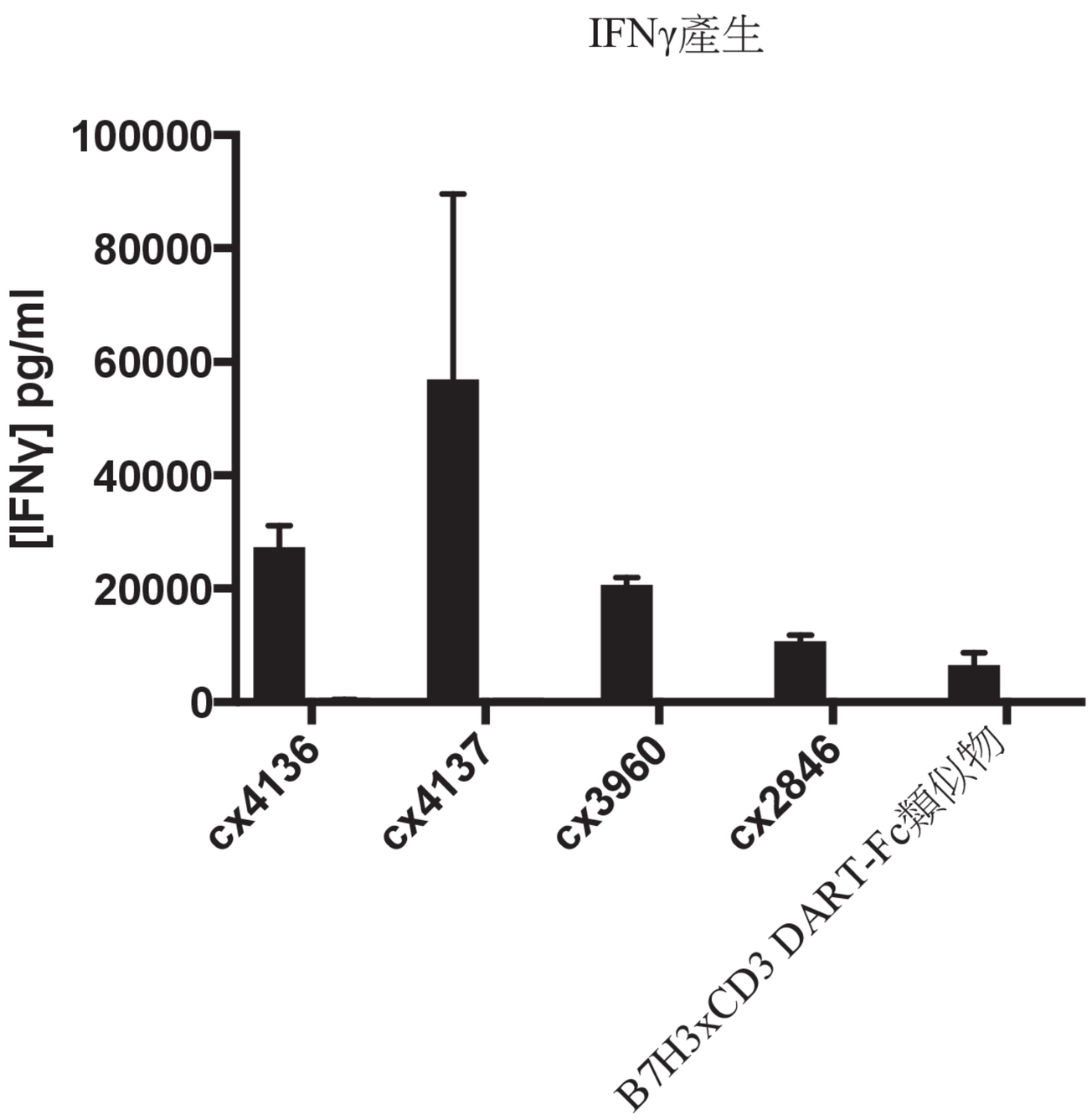
【圖26B】


目標：A375
CD8 T細胞上之CD71
30000
20000
10000
0
MFI
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
nM
cx4136
cx4137
cx3960
cx2846
B7H3xCD3 DART-Fc
類似物

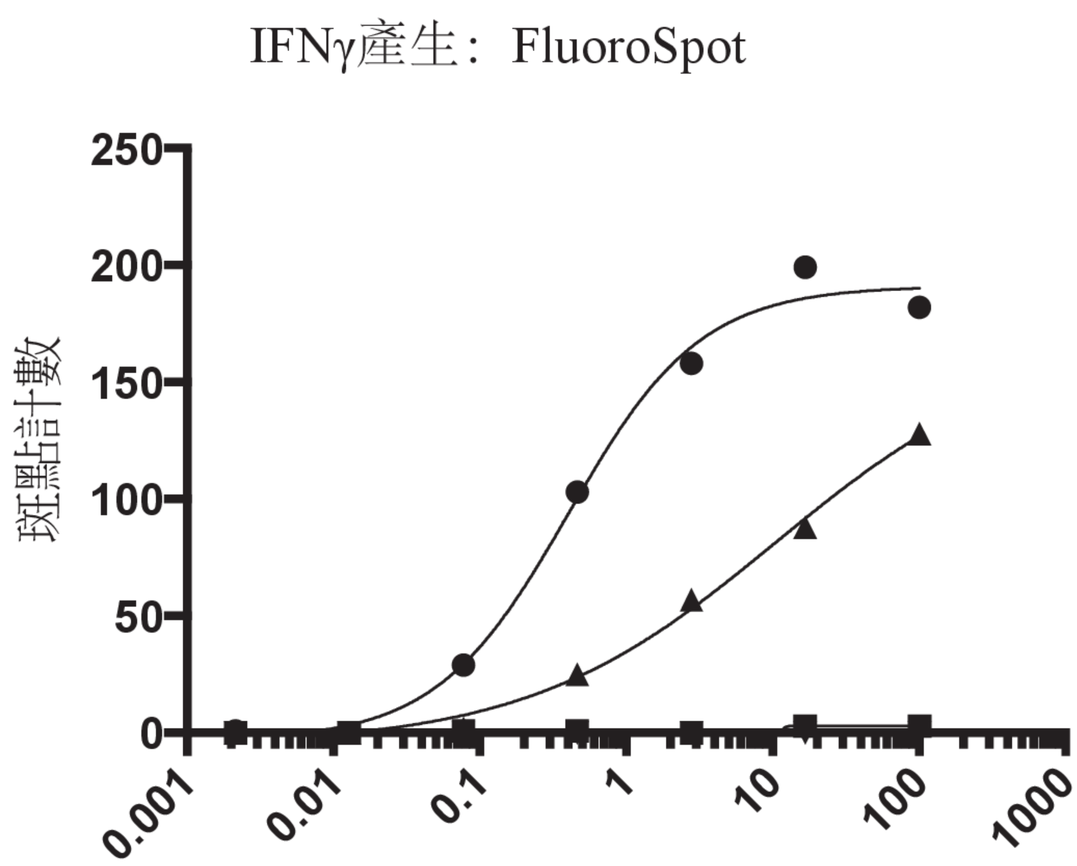
【圖27A】


目標：A375 B7H3 -/-
CD8 T細胞上之CD71
30000
20000
10000
0
MFI
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
nM
cx4136
cx4137
cx3960
cx2846
B7H3xCD3 DART-Fc
類似物

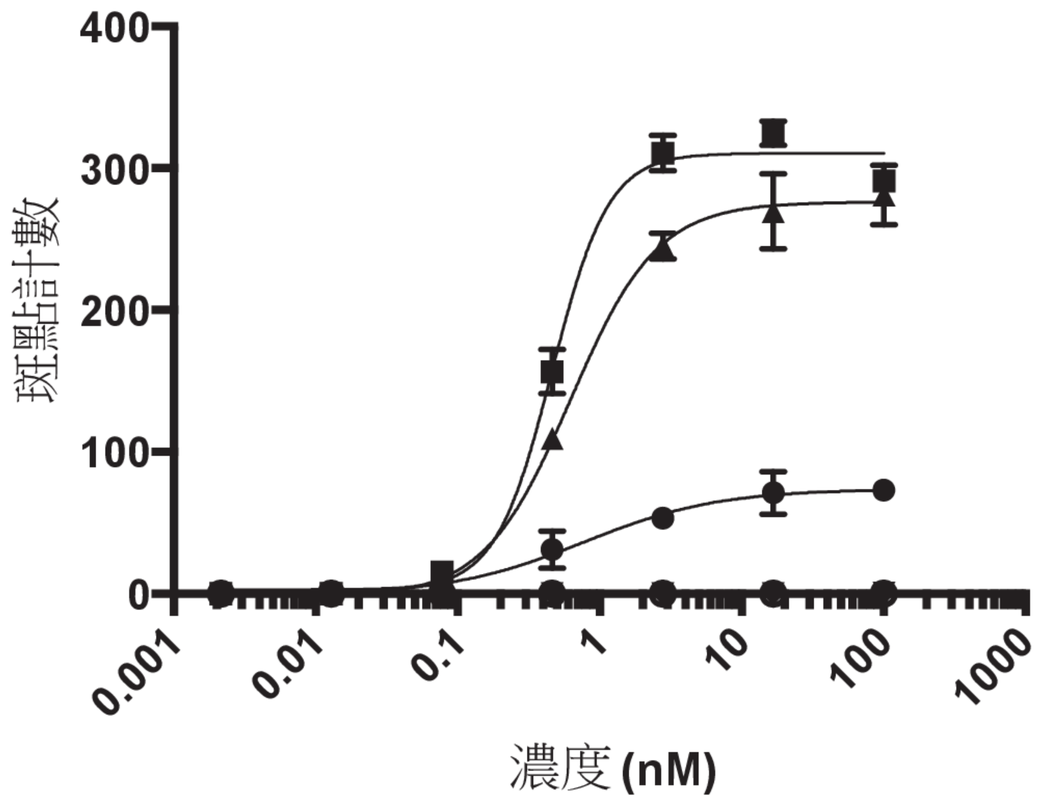
【圖27B】


IFNγ產生
[IFNγ] pg/ml
100000
80000
60000
40000
20000
0
cx4136
cx4137
cx3960
cx2846
B7H3xCD3 DART-Fc類似物
A375
目標： A375 B7H3 -/-

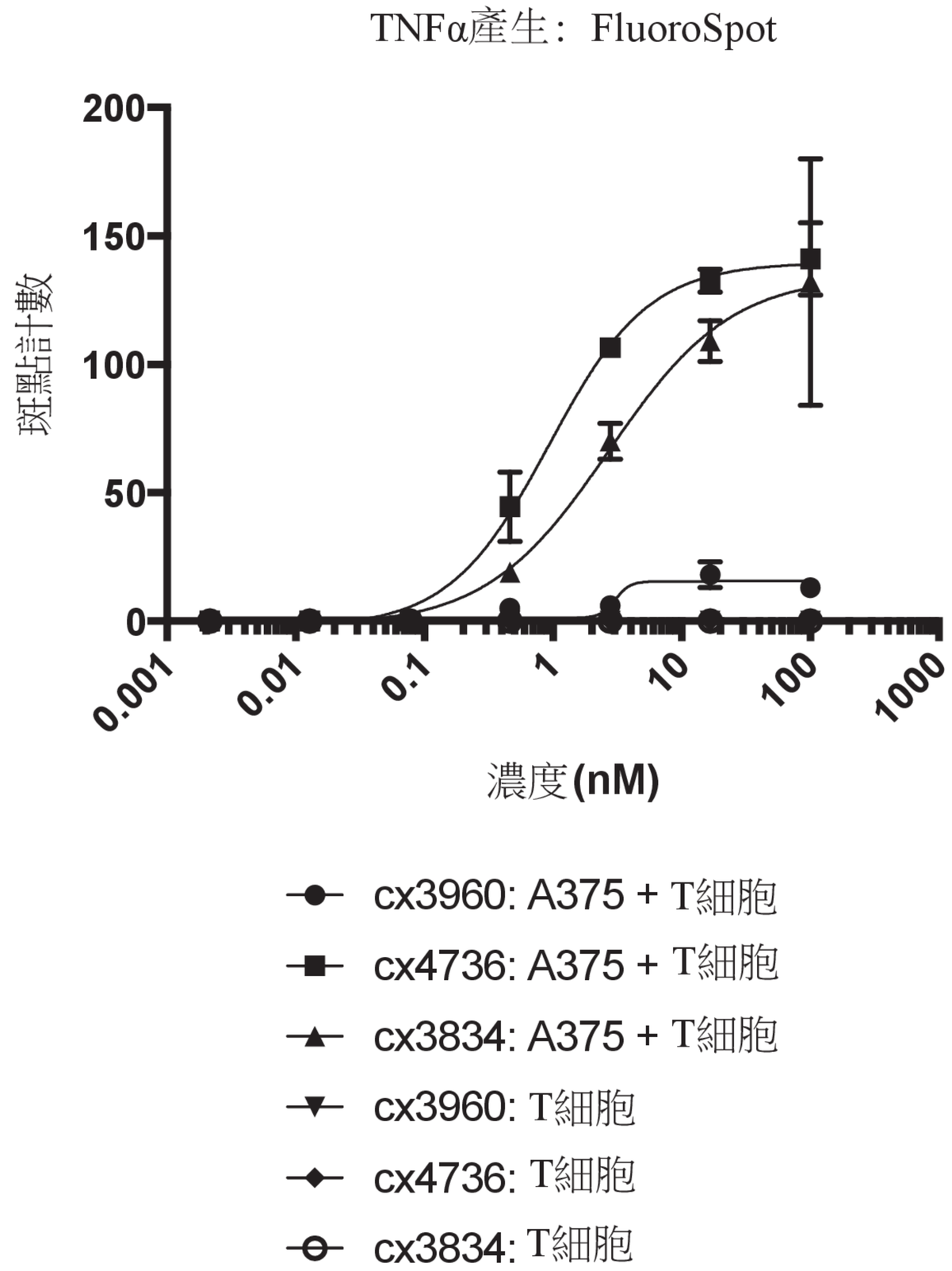
【圖28A】


IFNγ產生： FluoroSpot
斑點計數
250
200
150
100
50
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
[Ab] (nM)
cx3854：A375細胞、PBMC
cx3854：僅僅PBMC
cx3854：A375細胞、T細胞
cx3854：僅僅T細胞

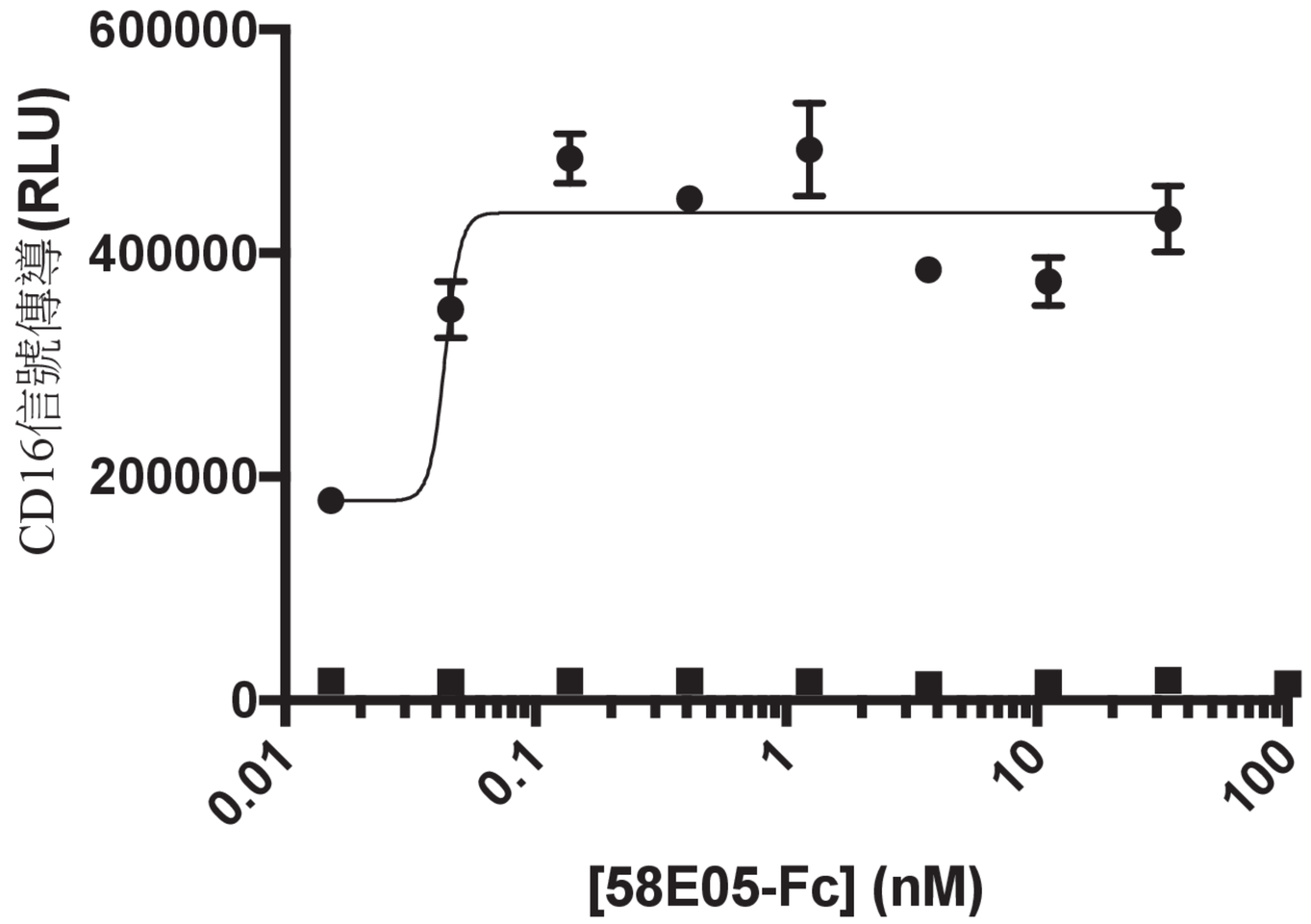
【圖28B】


IFNγ產生： FluoroSpot
斑點計數
400
300
200
100
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
濃度 (nM)
cx3960: A375 + T細胞
cx4736: A375 + T細胞
cx3834: A375 + T細胞
cx3960: T細胞
cx4736: T細胞
cx3834: T細胞

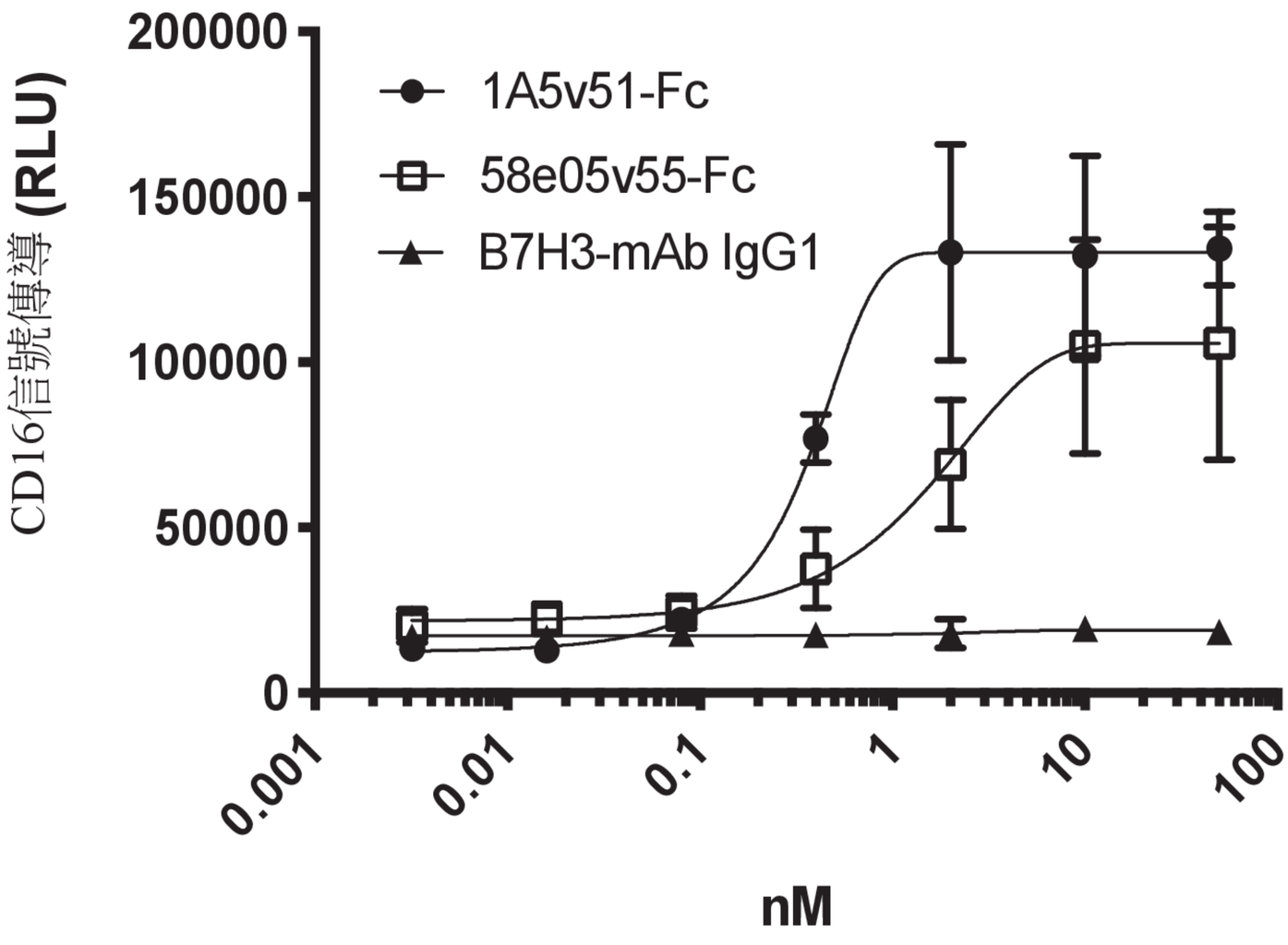
【圖28C】


TNFα產生： FluoroSpot
200
150
100
50
0
斑點計數
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
濃度(nM)
cx3960: A375 + T細胞
cx4736: A375 + T細胞
cx3834: A375 + T細胞
cx3960: T細胞
cx4736: T細胞
cx3834: T細胞

【圖28D】

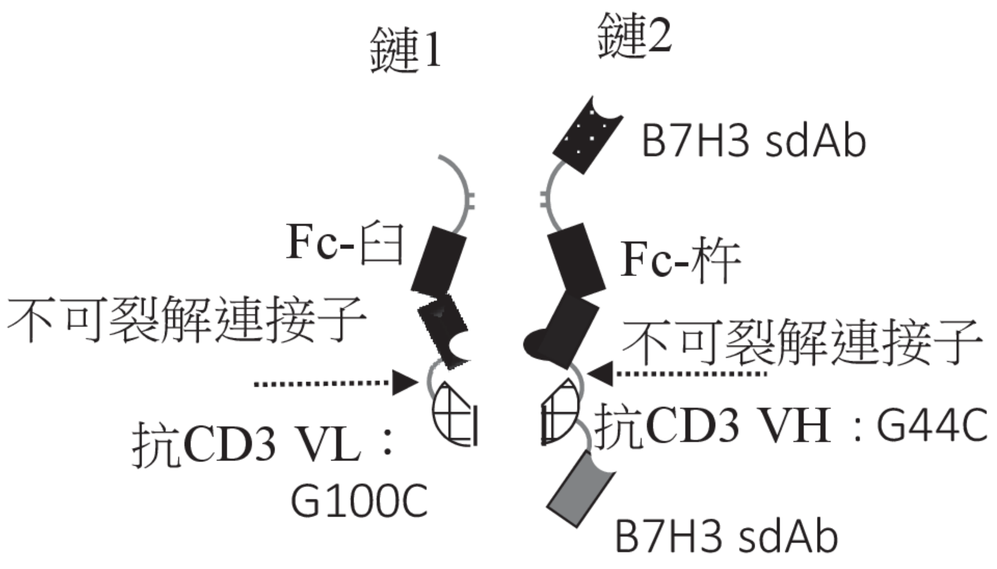

600000
400000
200000
0
CD16信號傳導 (RLU)
0.01
0.1
1
10
100
[58E05-Fc] (nM)
58E05-Fc: A375 + ADCC報導體
58E05-Fc: 僅僅ADCC報導體

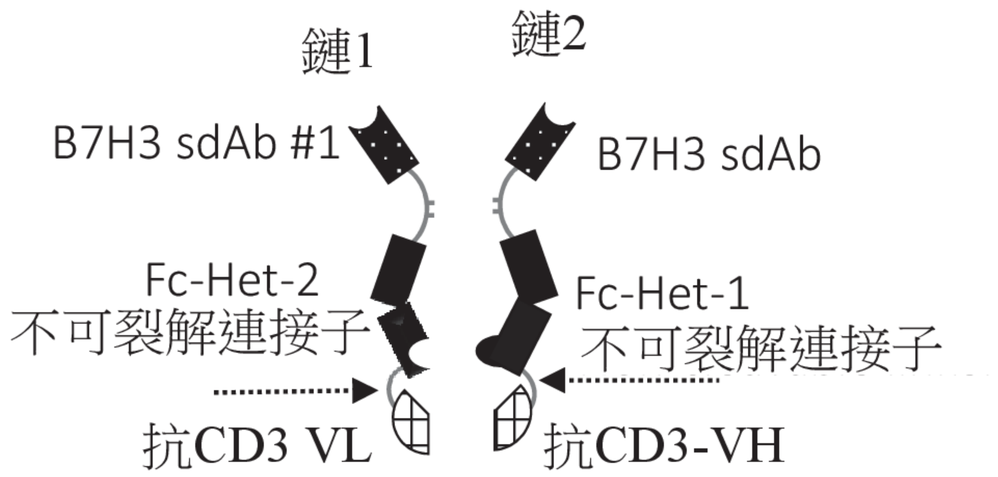
【圖29A】

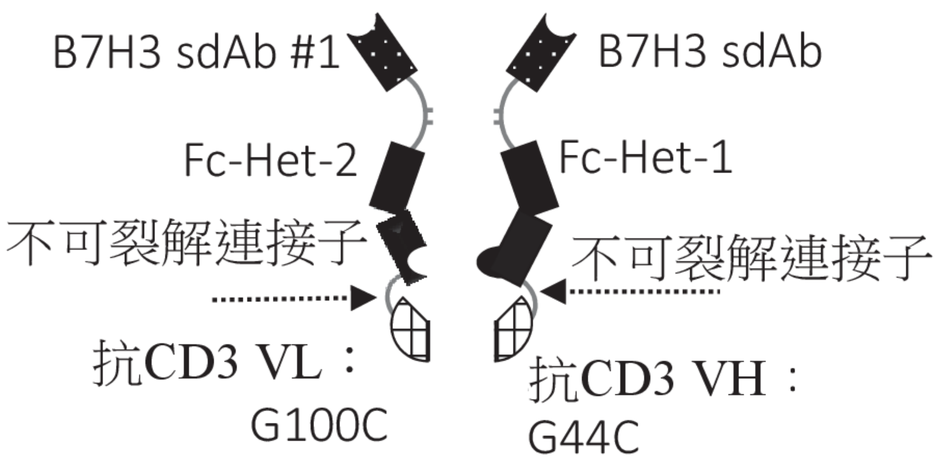

200000
150000
100000
50000
0
CD16信號傳導 (RLU)
1A5v51-Fc
58e05v55-Fc
B7H3-mAb IgG1
0.001
0.01
0.1
1
10
100
nM

【圖29B】

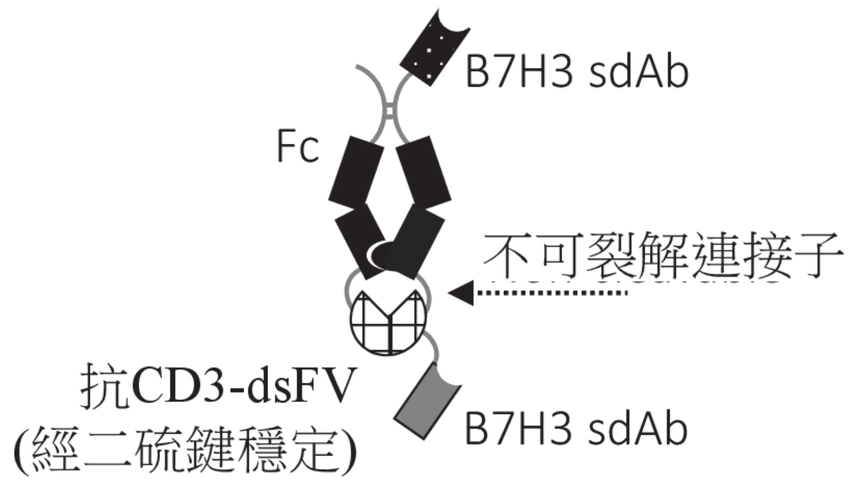
202028246



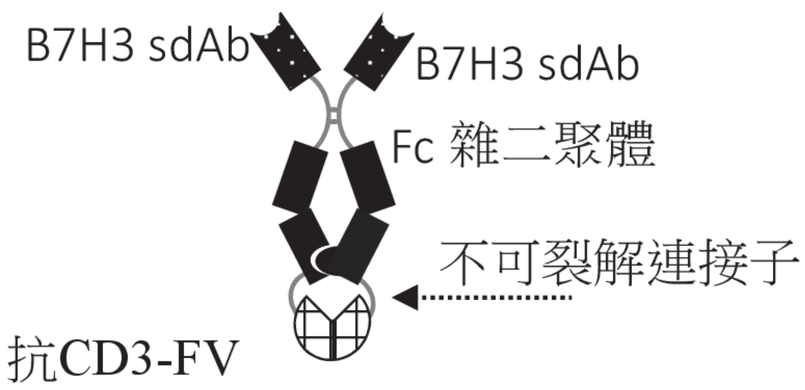




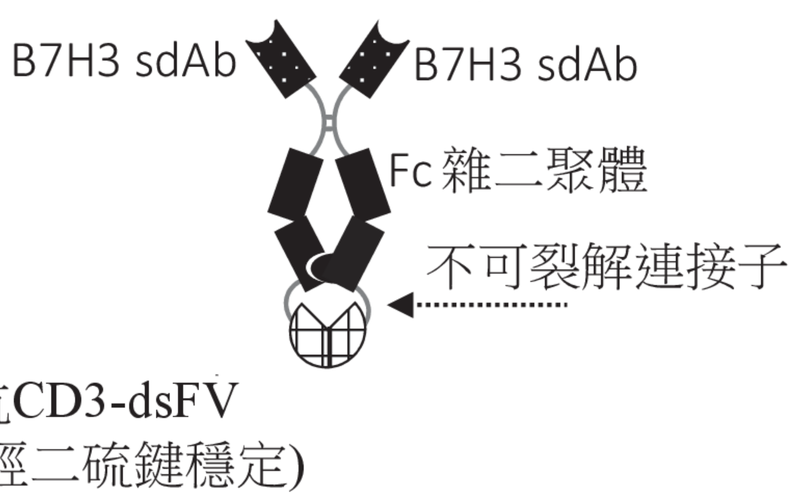
sdAb-Fc-dsFV-sdAb: cx3072, cx5952



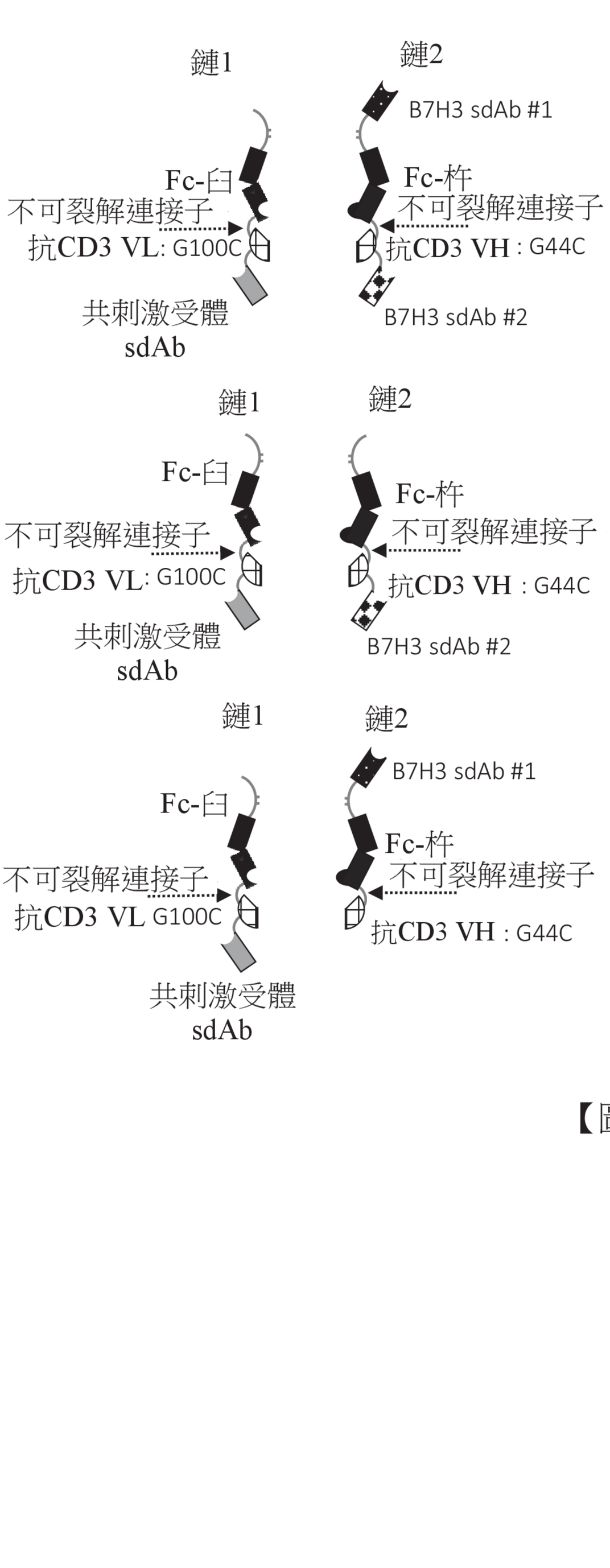
sdAb-Fc-FV: cx6079



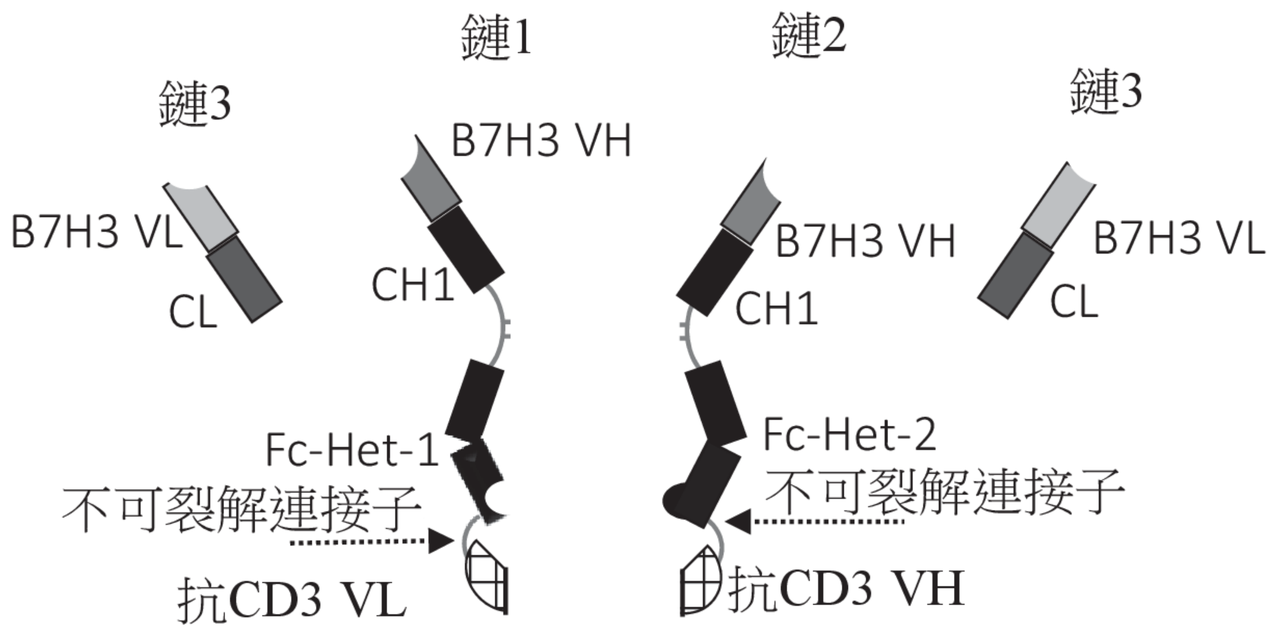
sdAb-Fc-dsFV: cx6080, cx6081

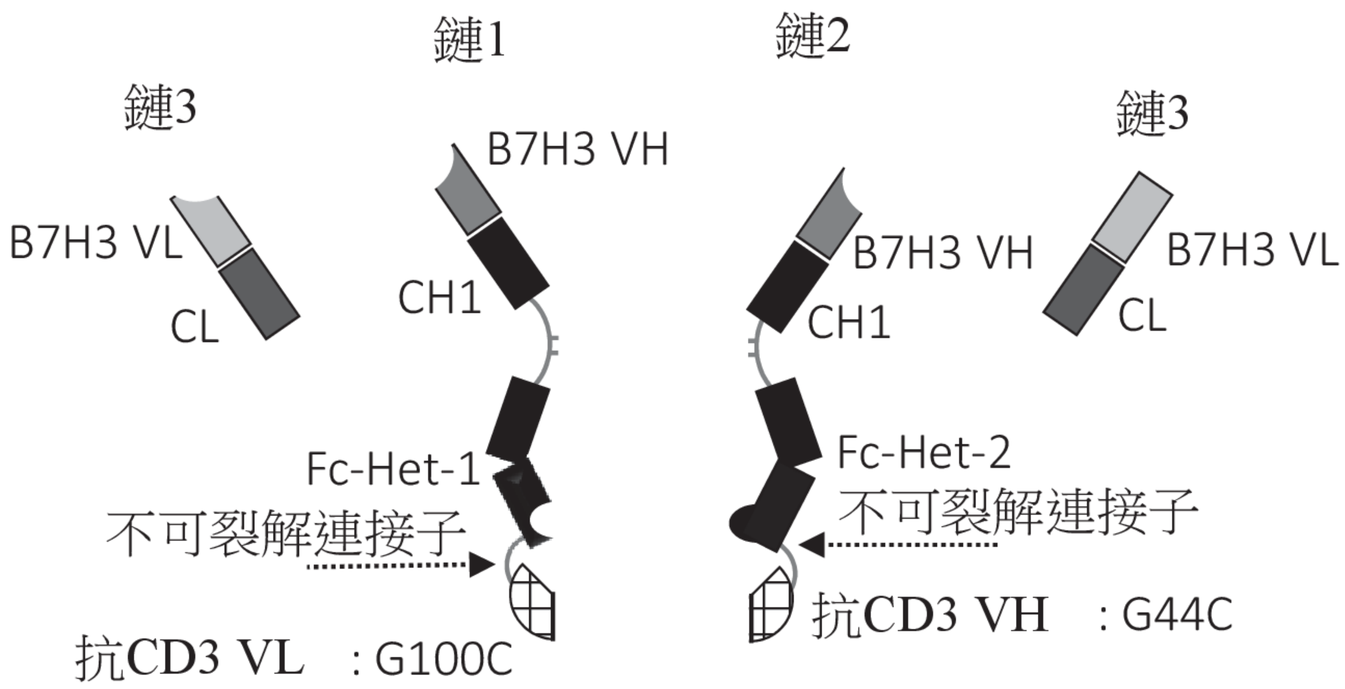


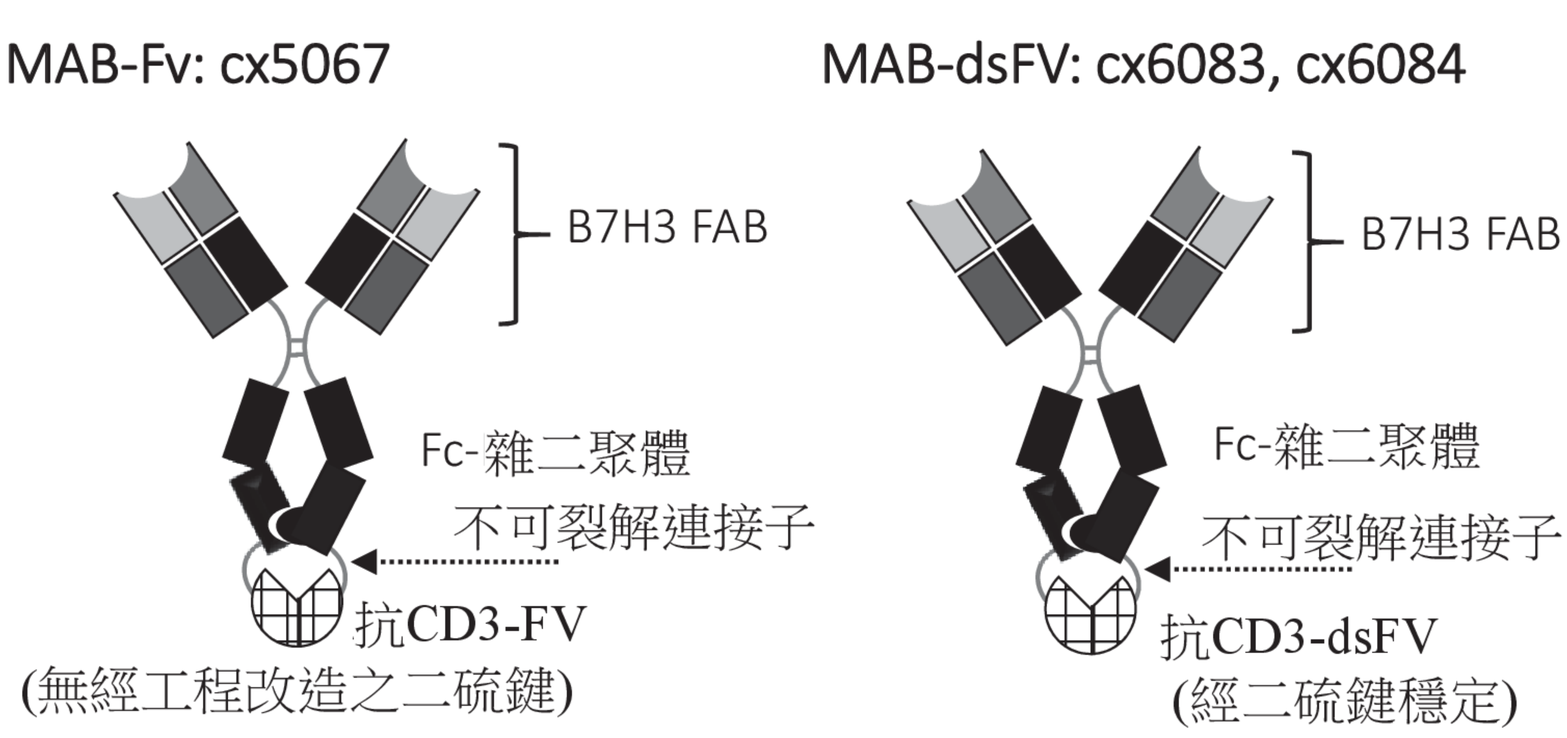
【圖30A】


鏈1
Fc-臼
不可裂解連接子
抗CD3 VL: G100C
共刺激受體
sdAb
鏈2
B7H3 sdAb #1
Fc-杵
不可裂解連接子
抗CD3 VH : G44C
B7H3 sdAb #2
鏈1
Fc-臼
不可裂解連接子
抗CD3 VL: G100C
共刺激受體
sdAb
鏈2
Fc-杵
不可裂解連接子
抗CD3 VH : G44C
B7H3 sdAb #2
鏈1
Fc-臼
不可裂解連接子
抗CD3 VL G100C
共刺激受體
sdAb
鏈2
B7H3 sdAb #1
Fc-杵
不可裂解連接子
抗CD3 VH : G44C
cx5823: B7H3 sdAb N端及C端
B7H3 sdAb #1
Fc
抗CD3-dsFV
(經二硫鍵穩定)
不可裂解連接子
3胺基酸至18胺基酸
之GS連接子
共刺激受體
sdAb
B7H3 sdAb #2
cx5873: 僅僅B7H3 sdAb C端
Fc
抗CD3-dsFV
(經二硫鍵穩定)
不可裂解連接子
3胺基酸至18胺基酸
之GS連接子
共刺激受體
sdAb
B7H3 sdAb #2
cx5965: 僅僅B7H3 sdAb N端
B7H3 sdAb #1
Fc
抗CD3-dsFV
(經二硫鍵穩定)
不可裂解連接子
3胺基酸至18胺基酸
之GS連接子
共刺激受體
sdAb

【圖30B】


鏈1
鏈2
鏈3
鏈3
B7H3 VH
B7H3 VL
CL
CH1
B7H3 VH
CH1
B7H3 VL
CL
Fc-Het-1
不可裂解連接子
抗CD3 VL
Fc-Het-2
不可裂解連接子
抗CD3 VH

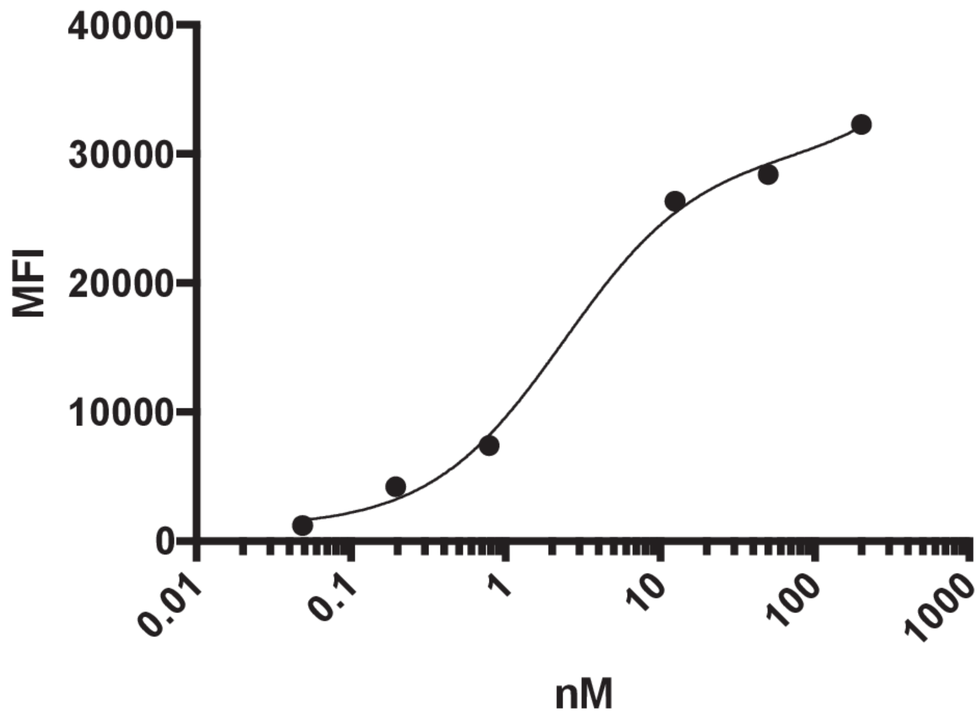

鏈1
鏈2
鏈3
鏈3
B7H3 VH
B7H3 VL
CL
CH1
B7H3 VH
CH1
B7H3 VL
CL
Fc-Het-1
不可裂解連接子
抗CD3 VL : G100C
Fc-Het-2
不可裂解連接子
抗CD3 VH : G44C


MAB-Fv: cx5067
MAB-dsFV: cx6083, cx6084
B7H3 FAB
B7H3 FAB
Fc-雜二聚體
不可裂解連接子
抗CD3-FV
(無經工程改造之二硫鍵)
Fc-雜二聚體
不可裂解連接子
抗CD3-dsFV
(經二硫鍵穩定)

【圖30C】

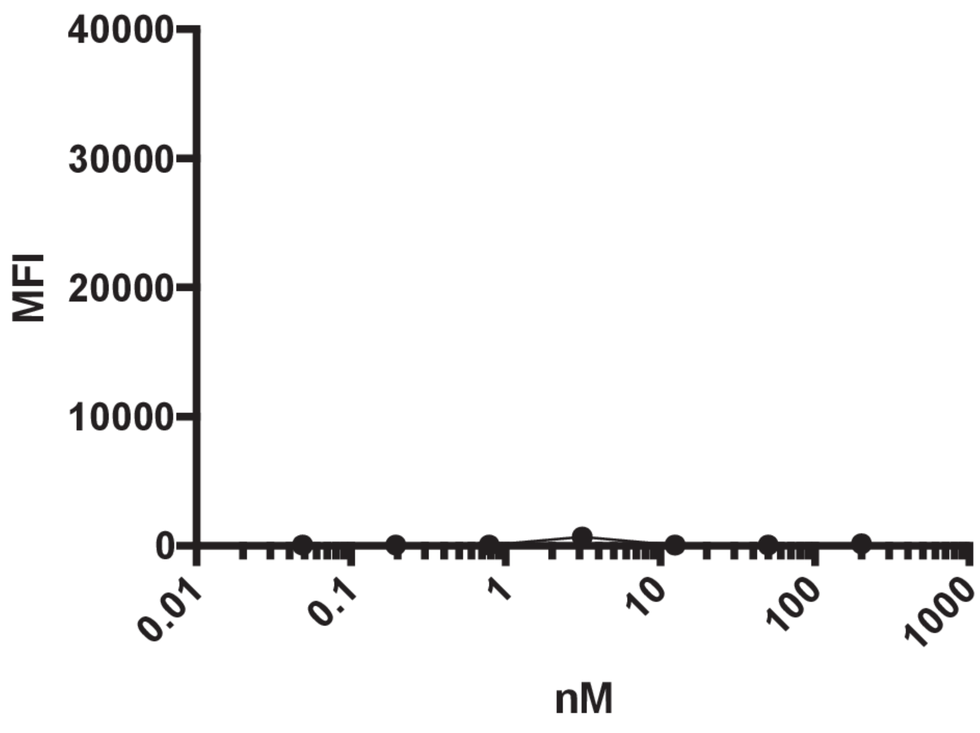
【圖31A】

cx3072結合：A375

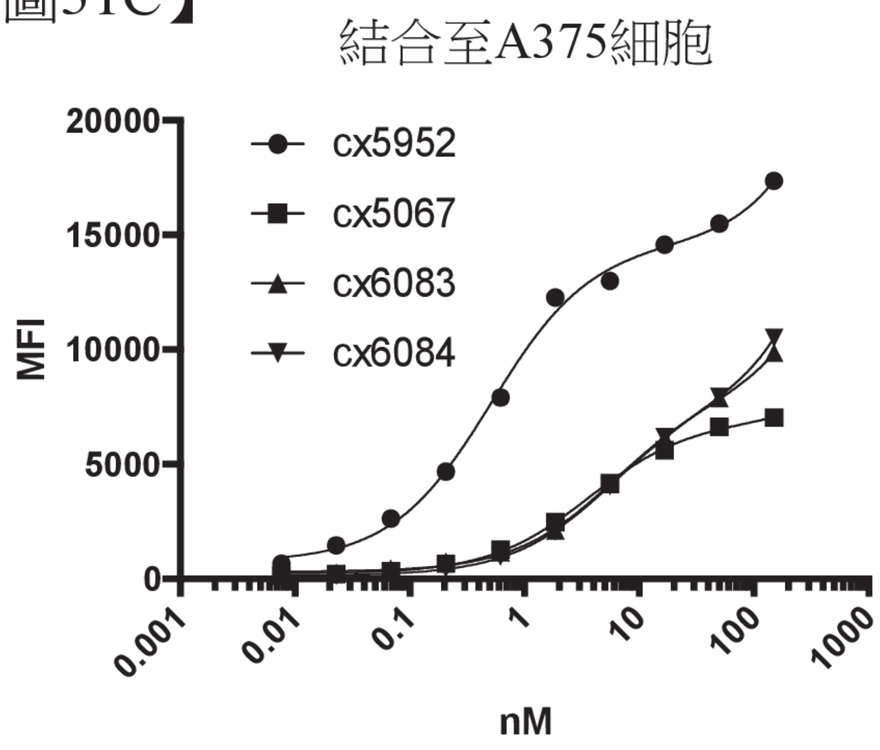


【圖31B】

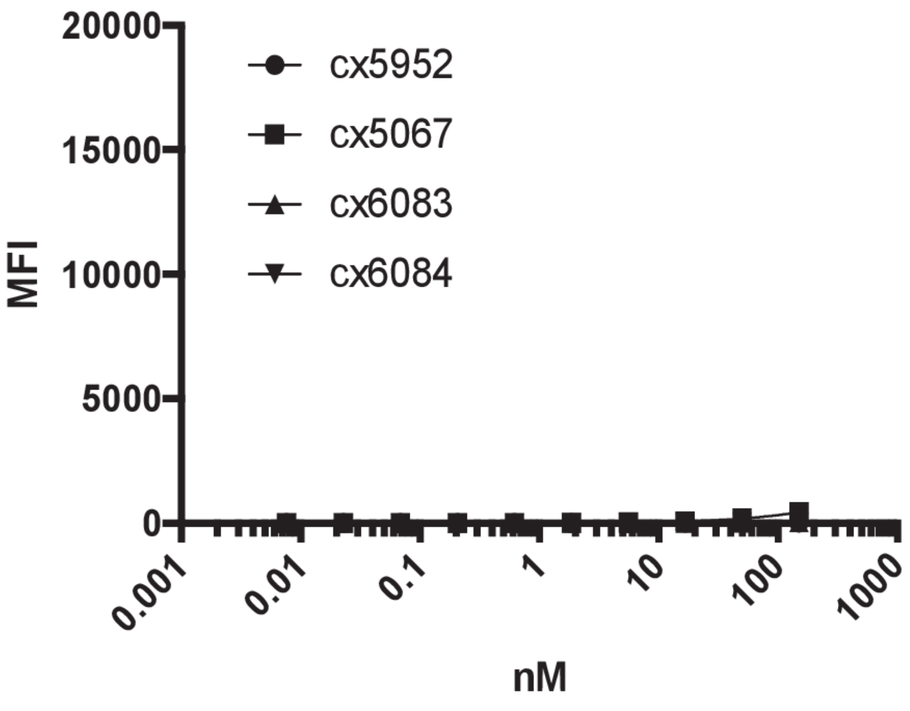
cx3072結合：T細胞



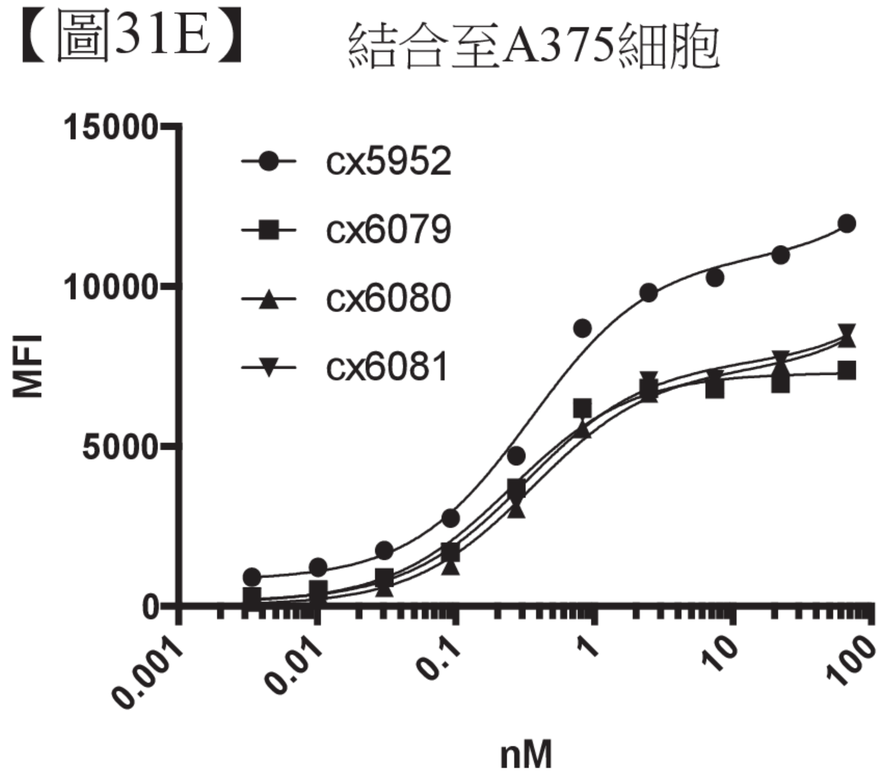
【圖31C】



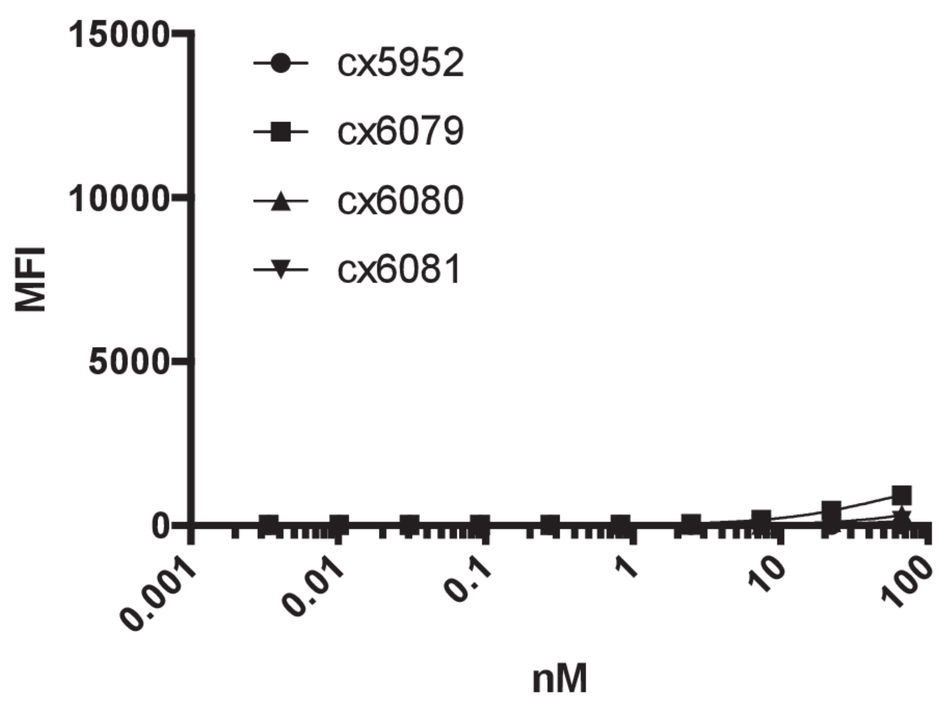
【圖31D】



【圖31E】

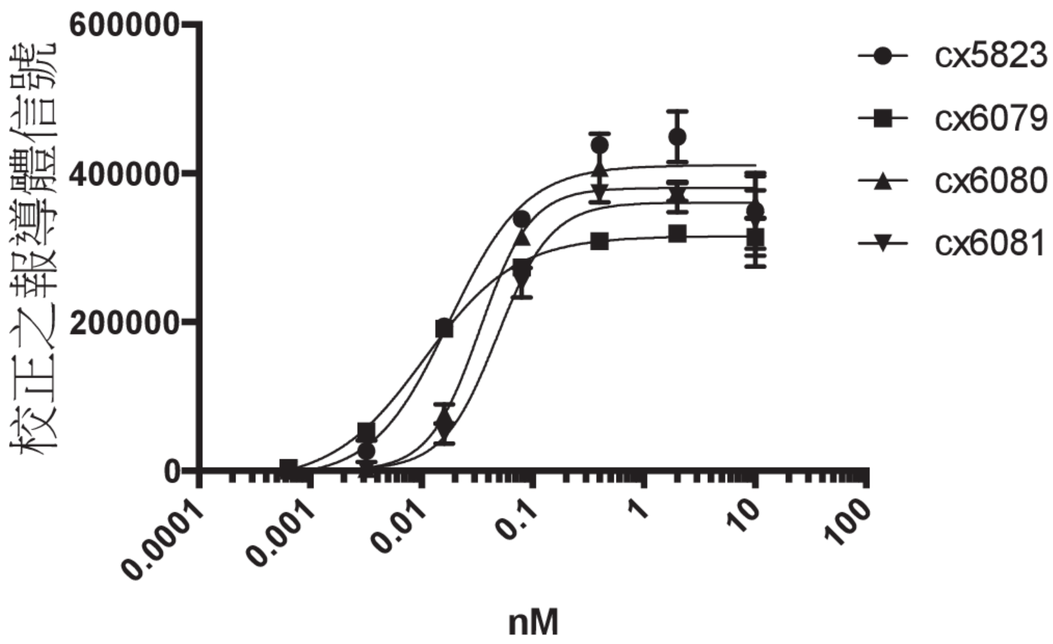


【圖31F】

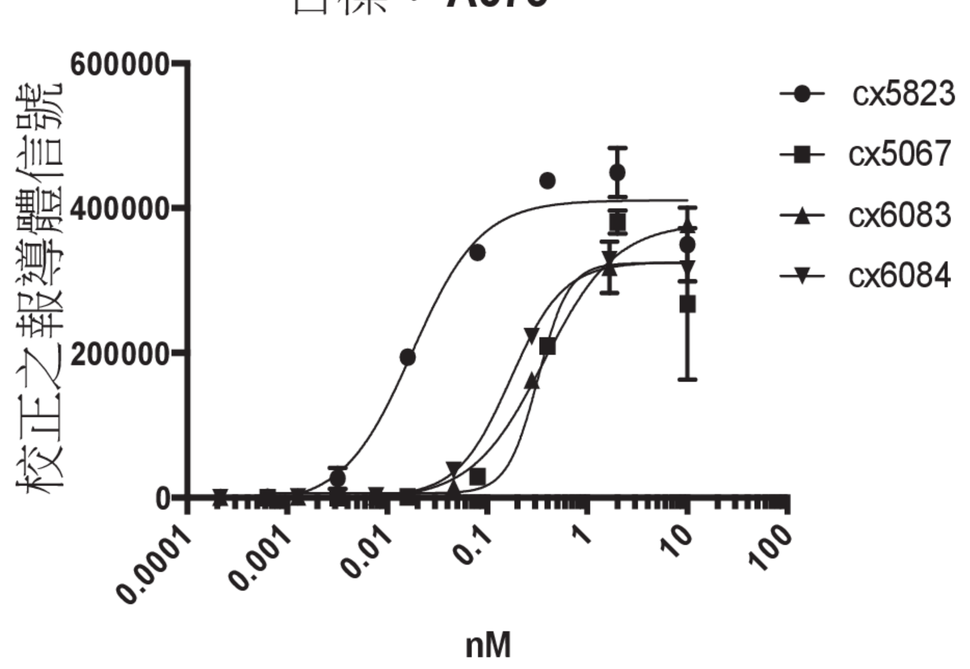


202028246

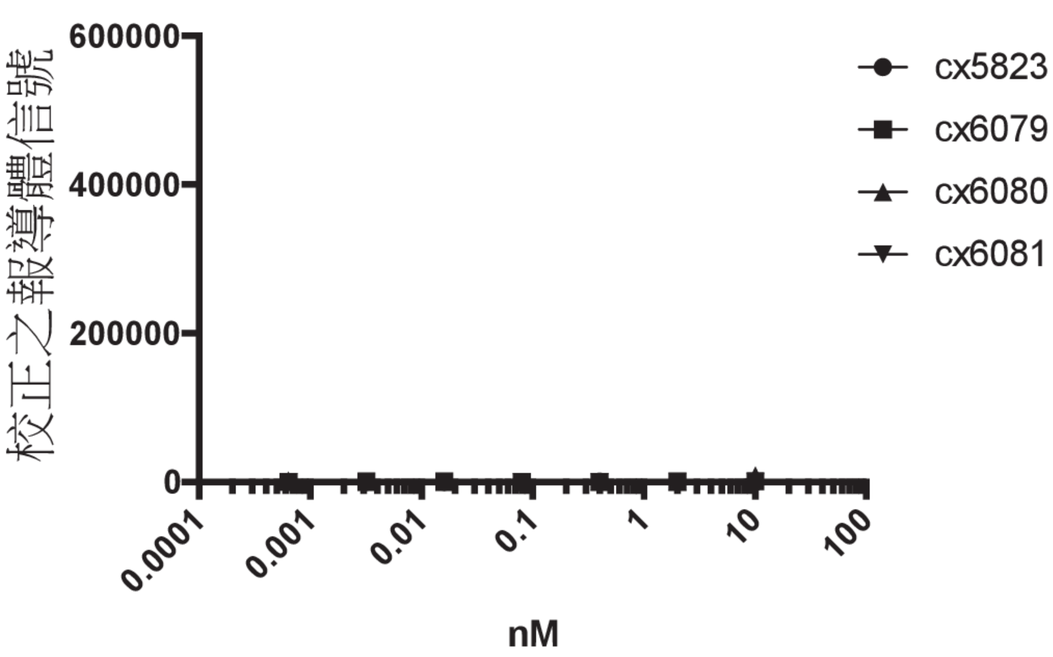
【圖32A】



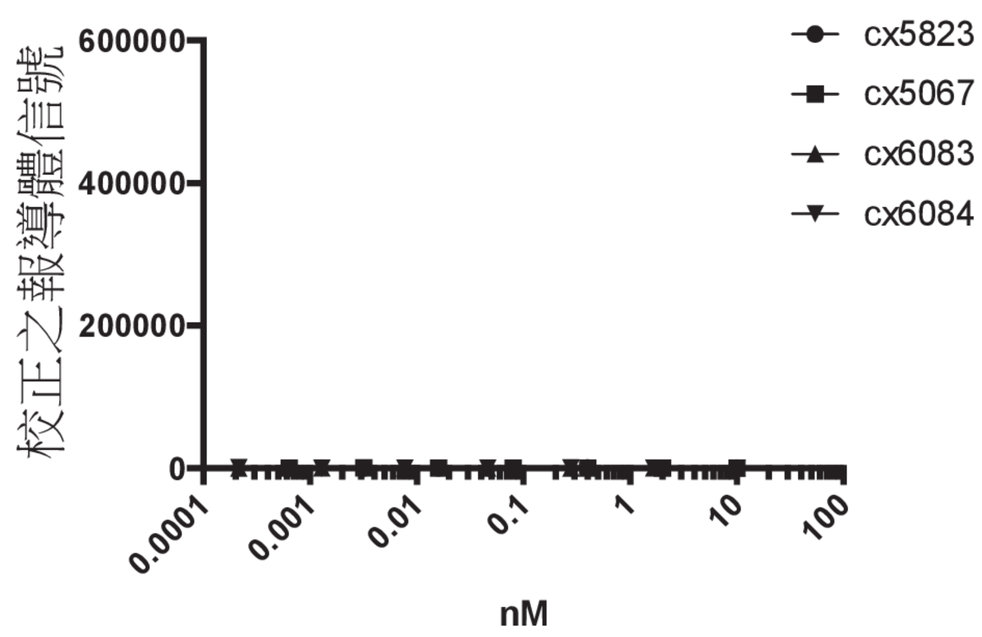
【圖32C】

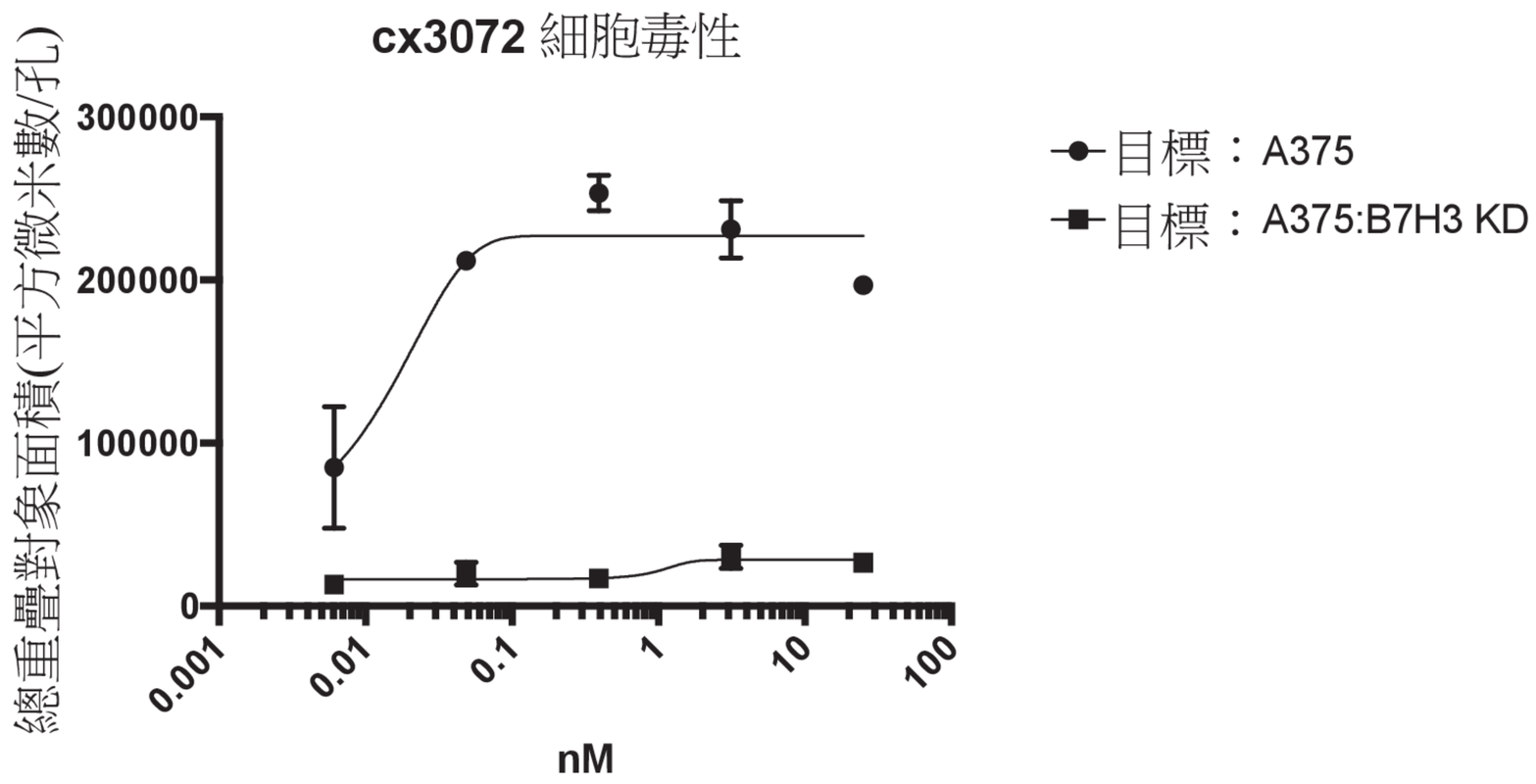


【圖32B】

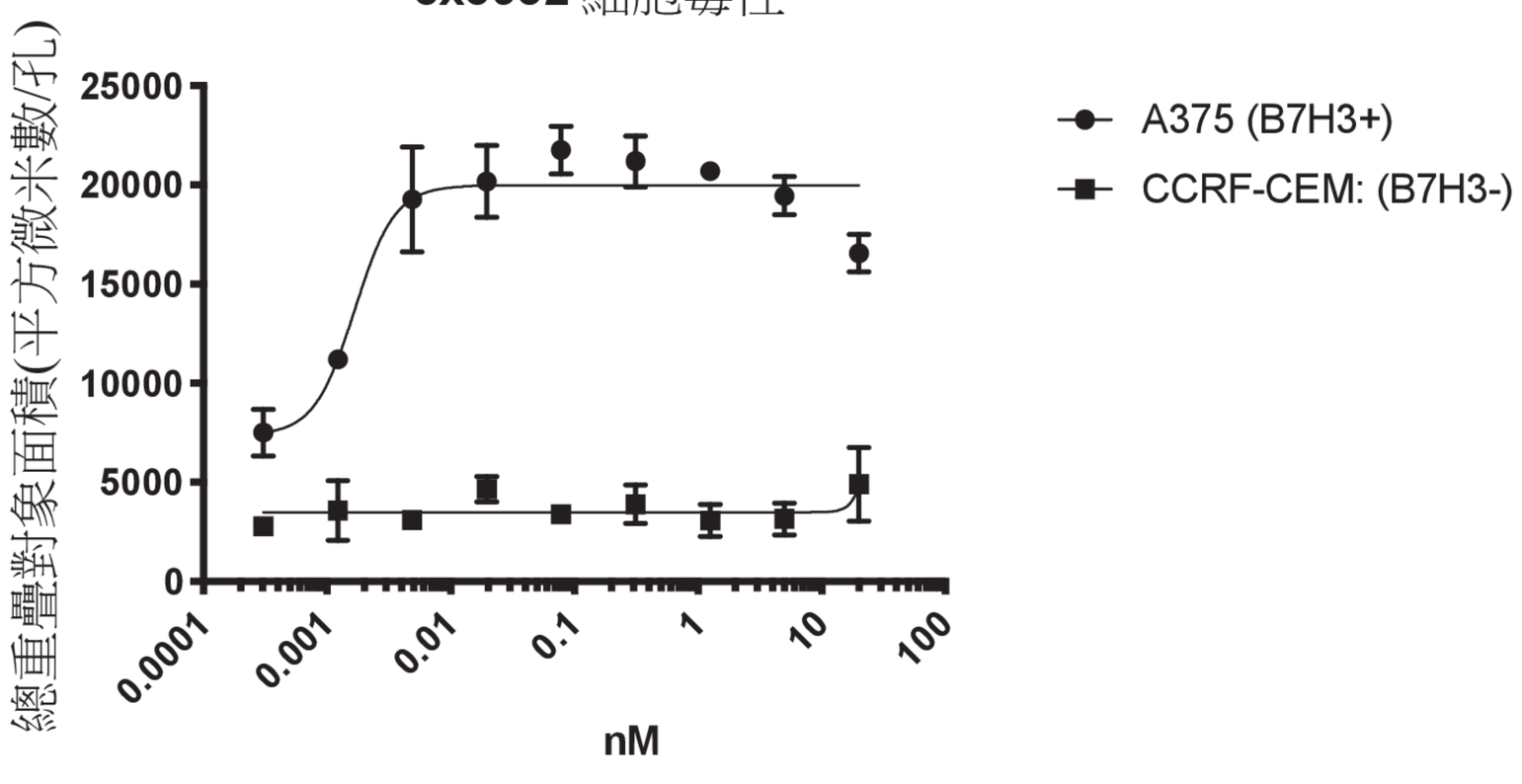


【圖32D】

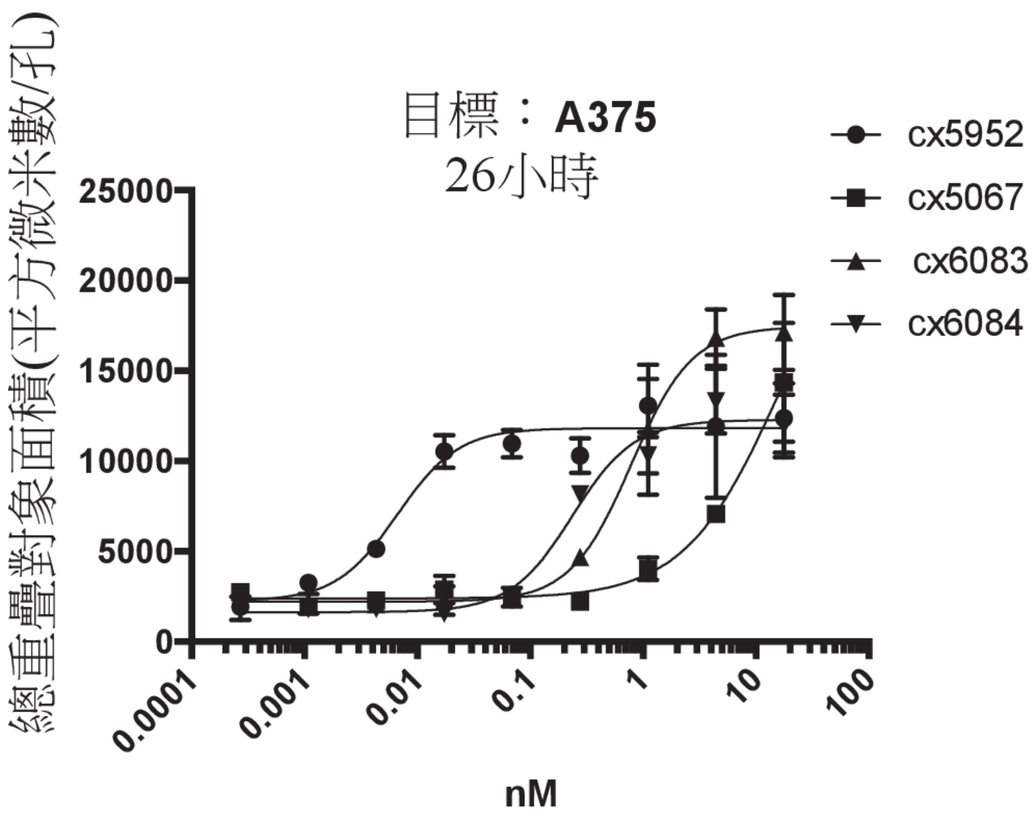



cx3072 細胞毒性
總重疊對象面積(平方微米數/孔)
300000
200000
100000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
nM
目標： A375
目標： A375:B7H3 KD

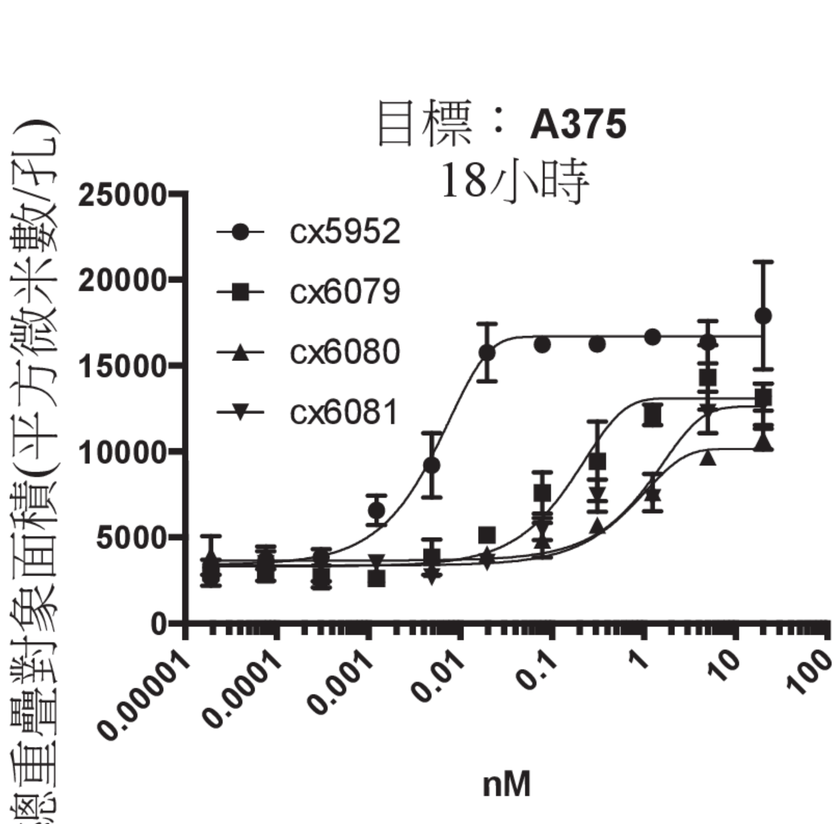
【圖33A】


cx5952 細胞毒性
總重疊對象面積(平方微米數/孔)
25000
20000
15000
10000
5000
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
nM
A375 (B7H3+)
CCRF-CEM: (B7H3-)

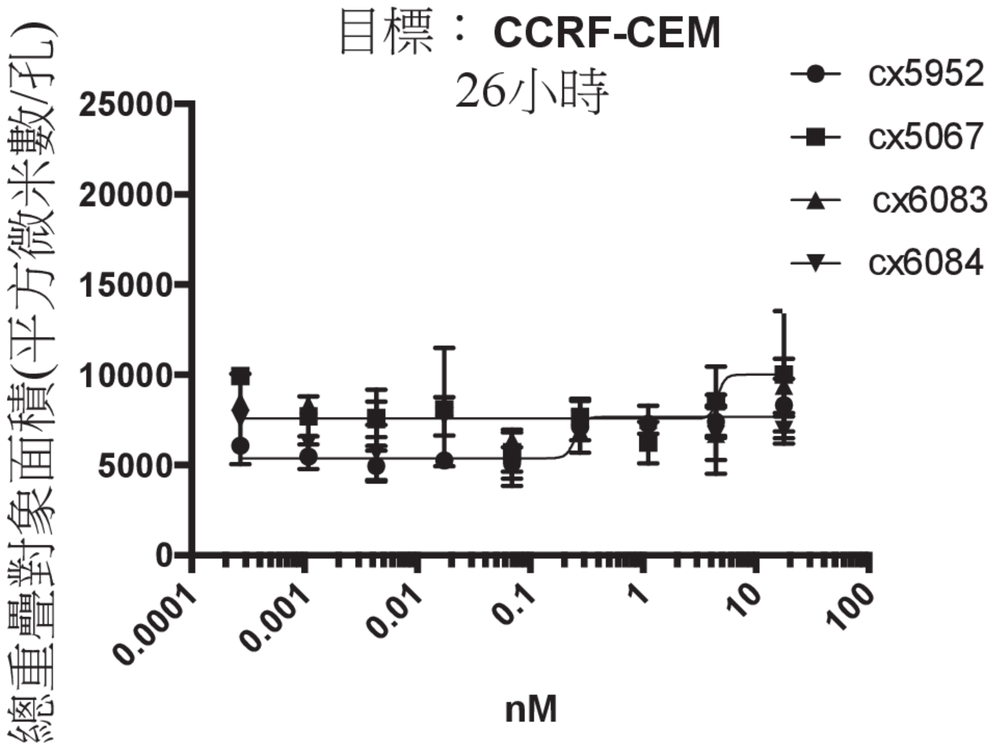
【圖33B】



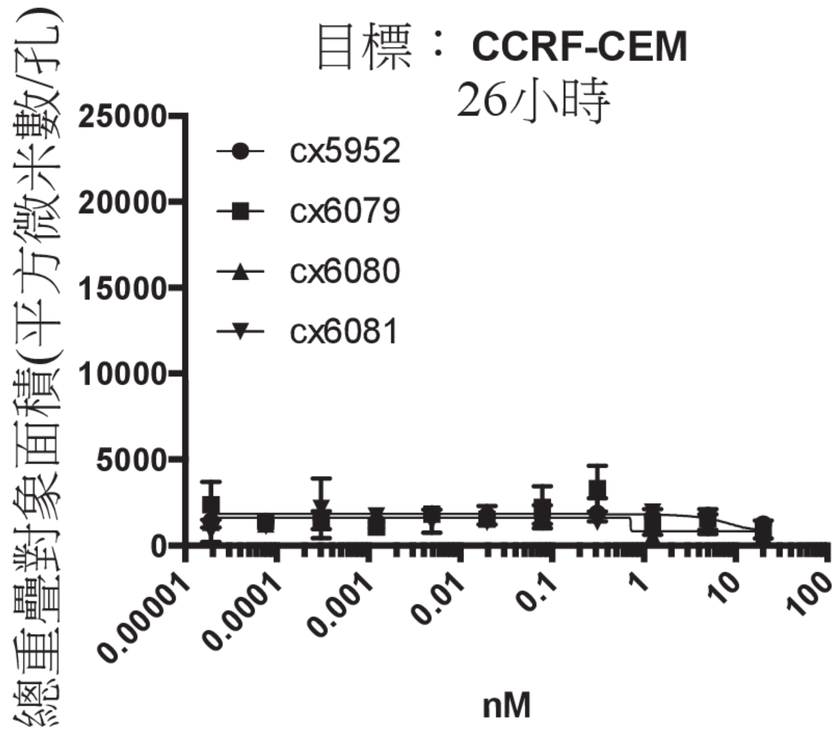
【圖34A】



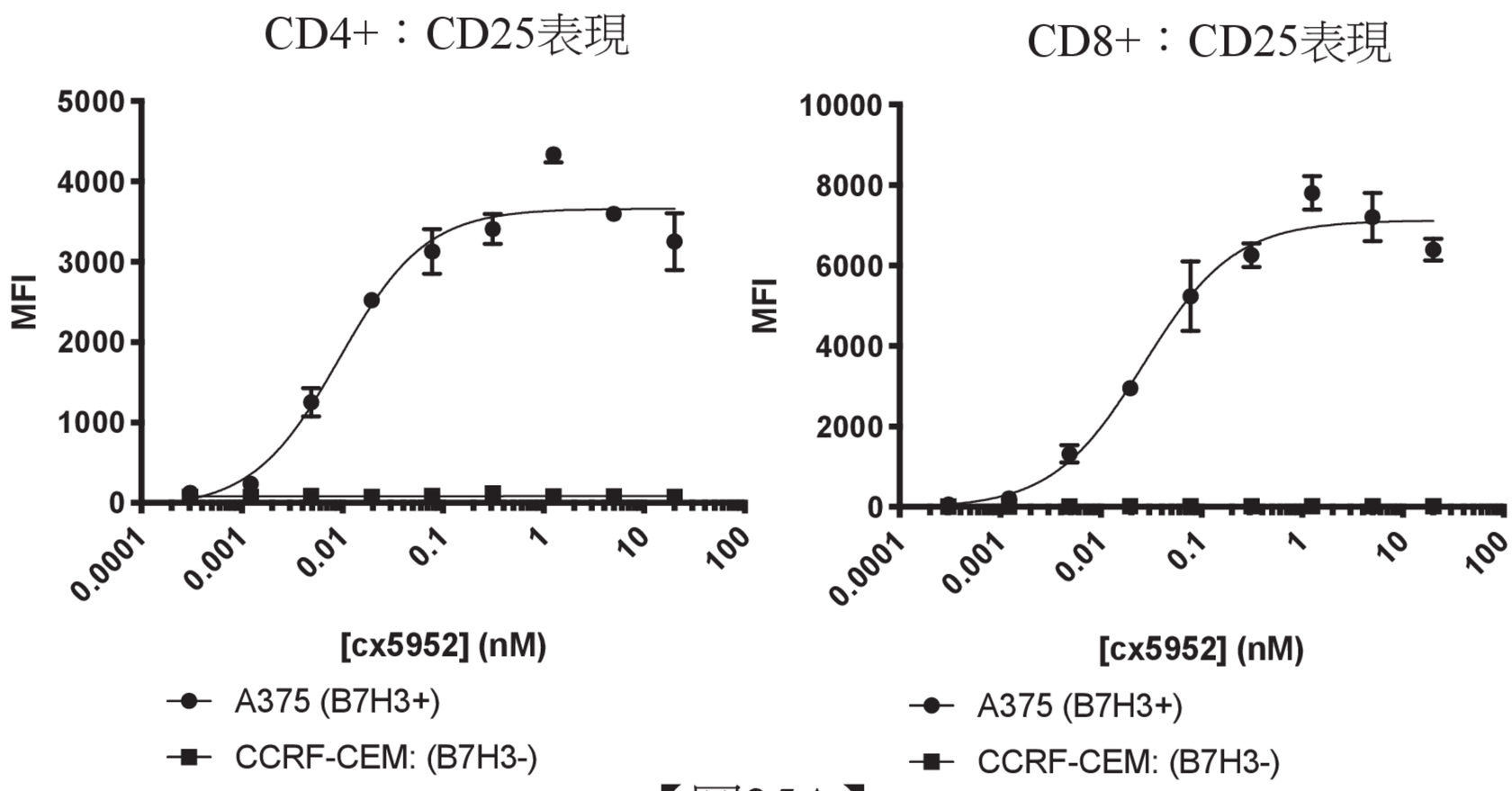
【圖34C】



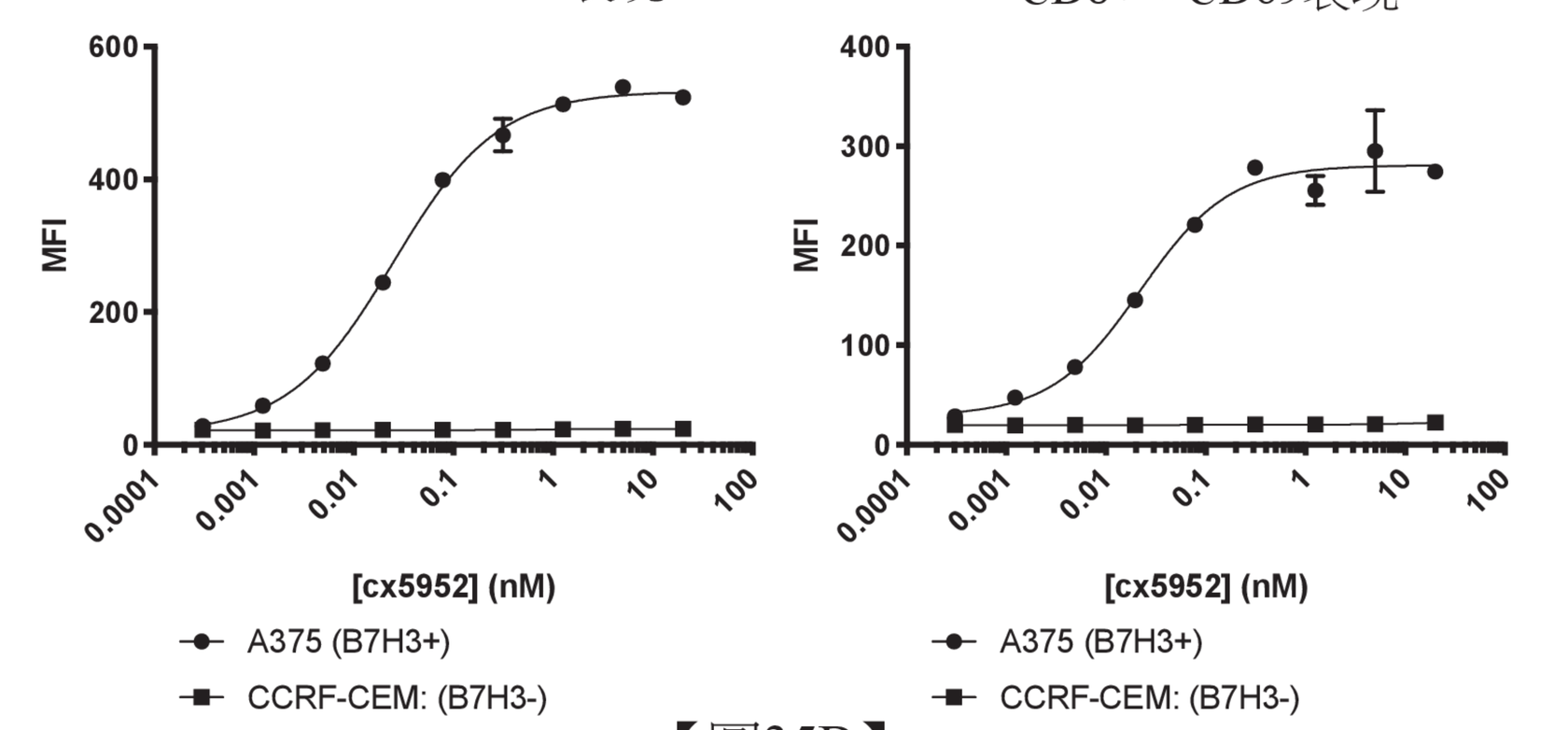
【圖34B】



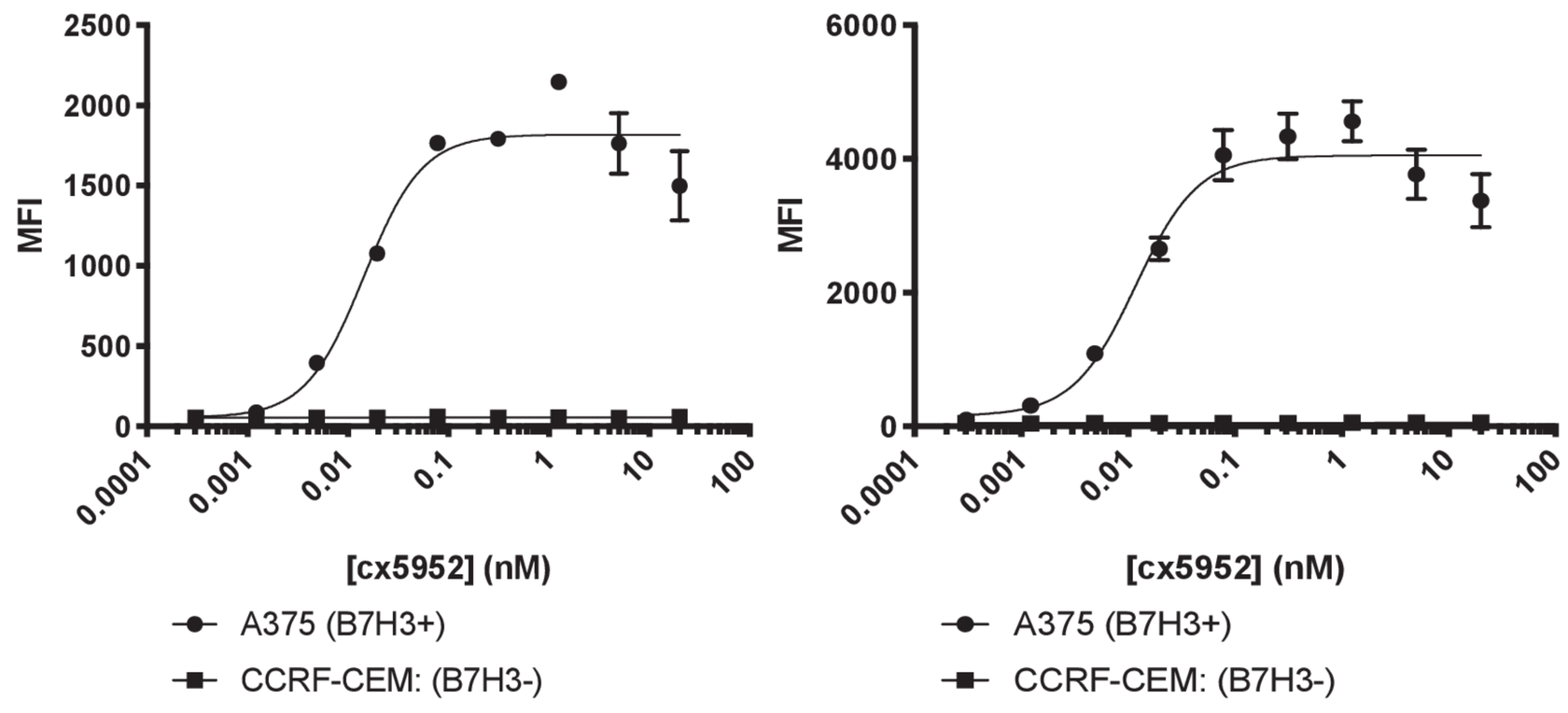
【圖34D】



【圖35A】

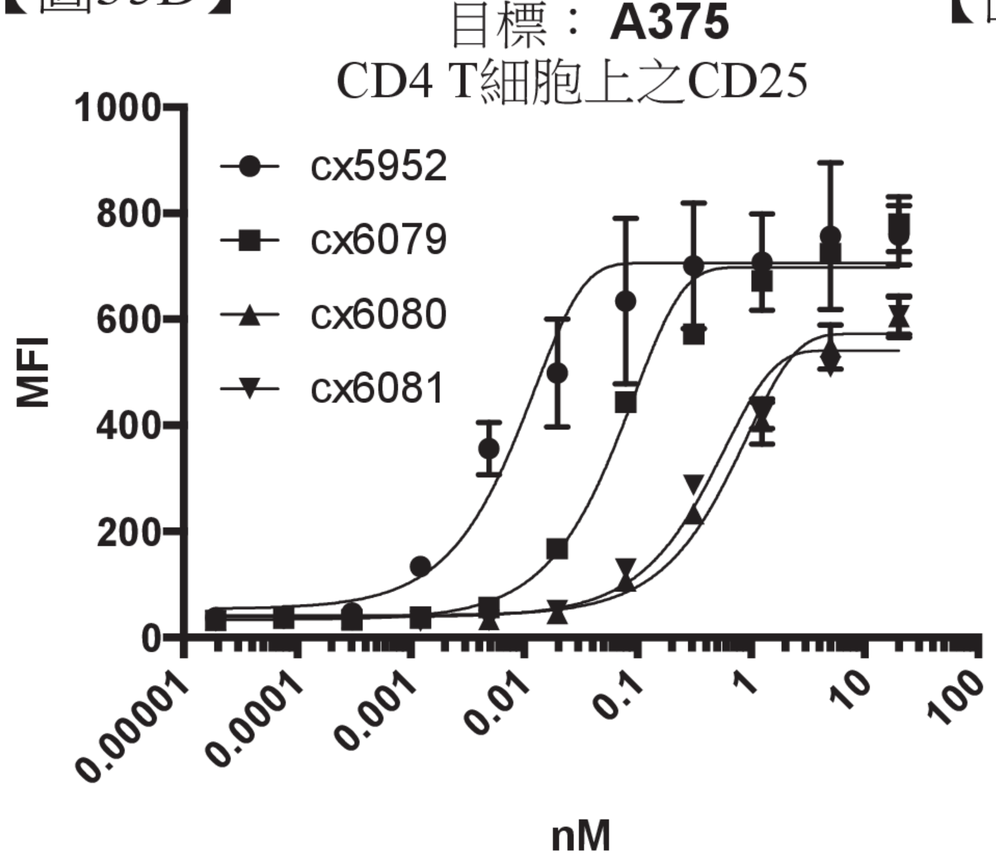


【圖35B】

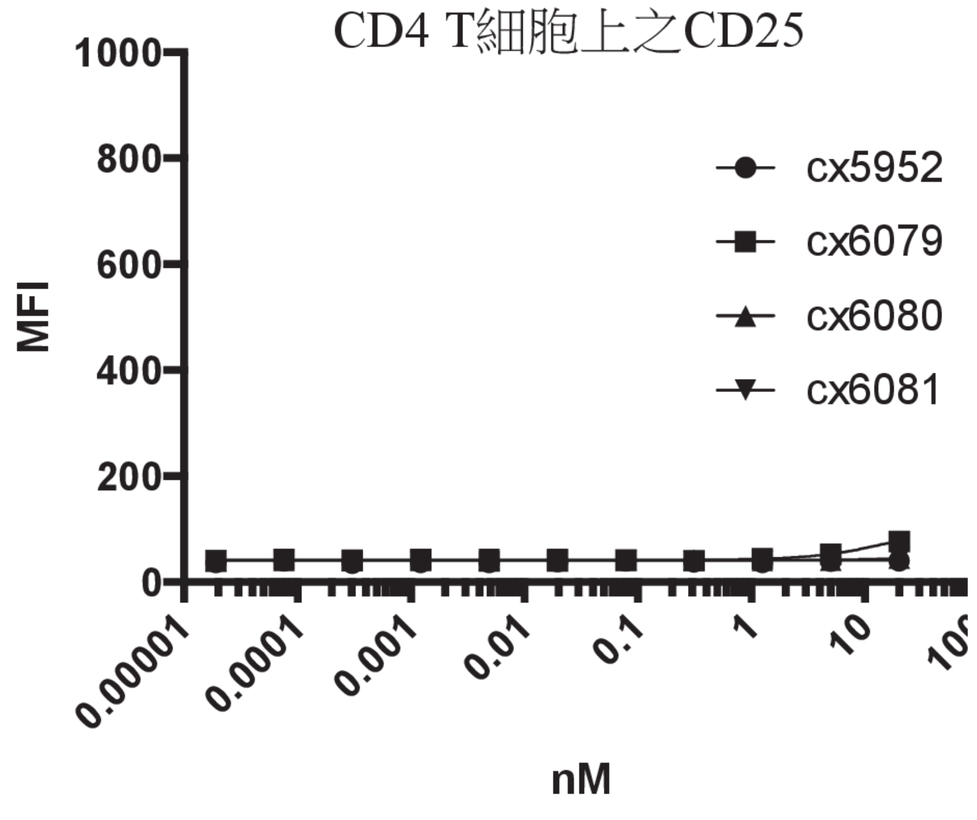


【圖35C】

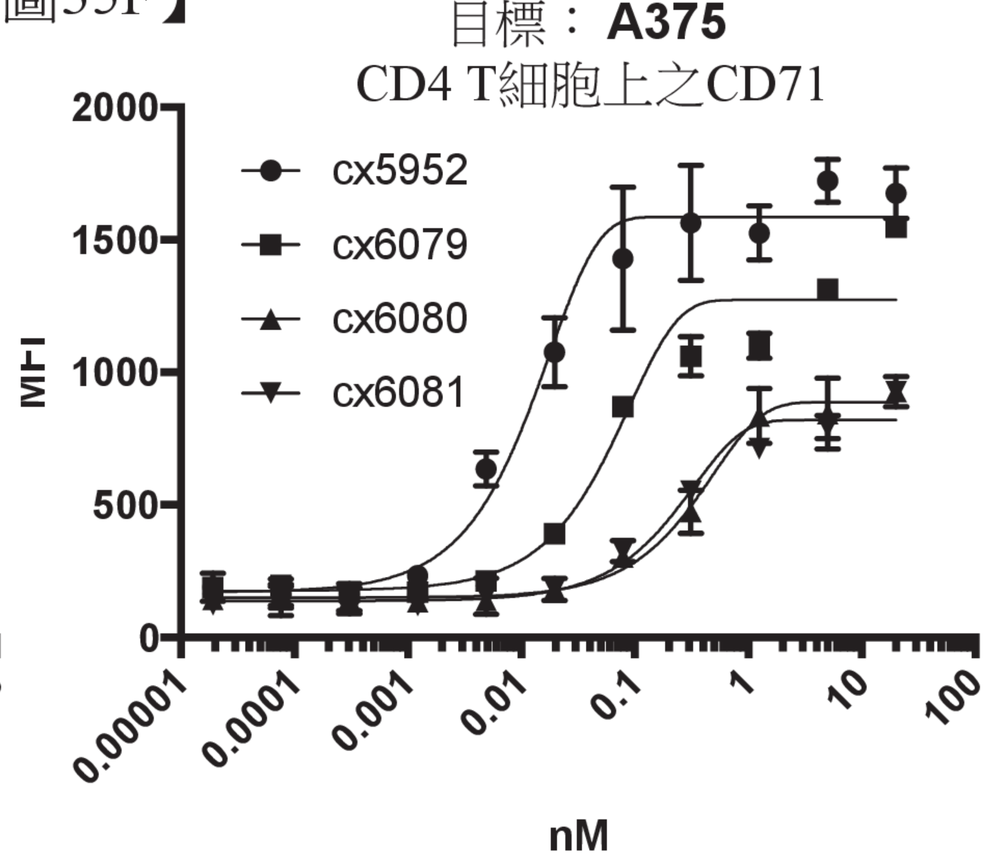
【圖35D】



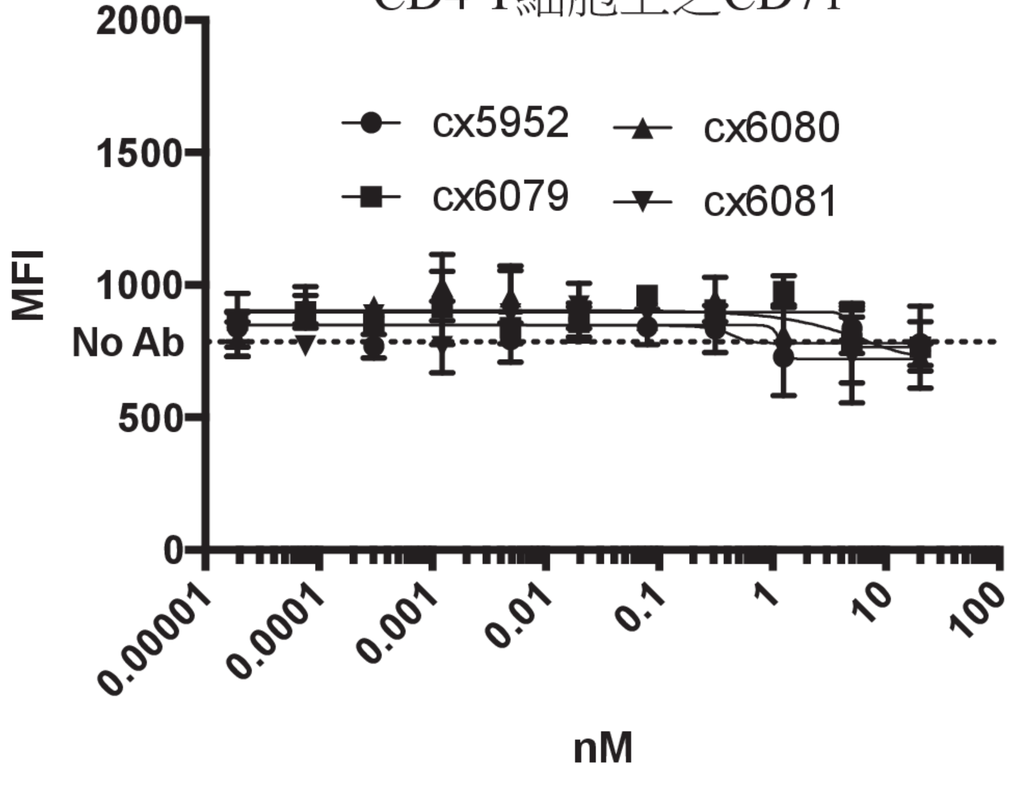
【圖35E】



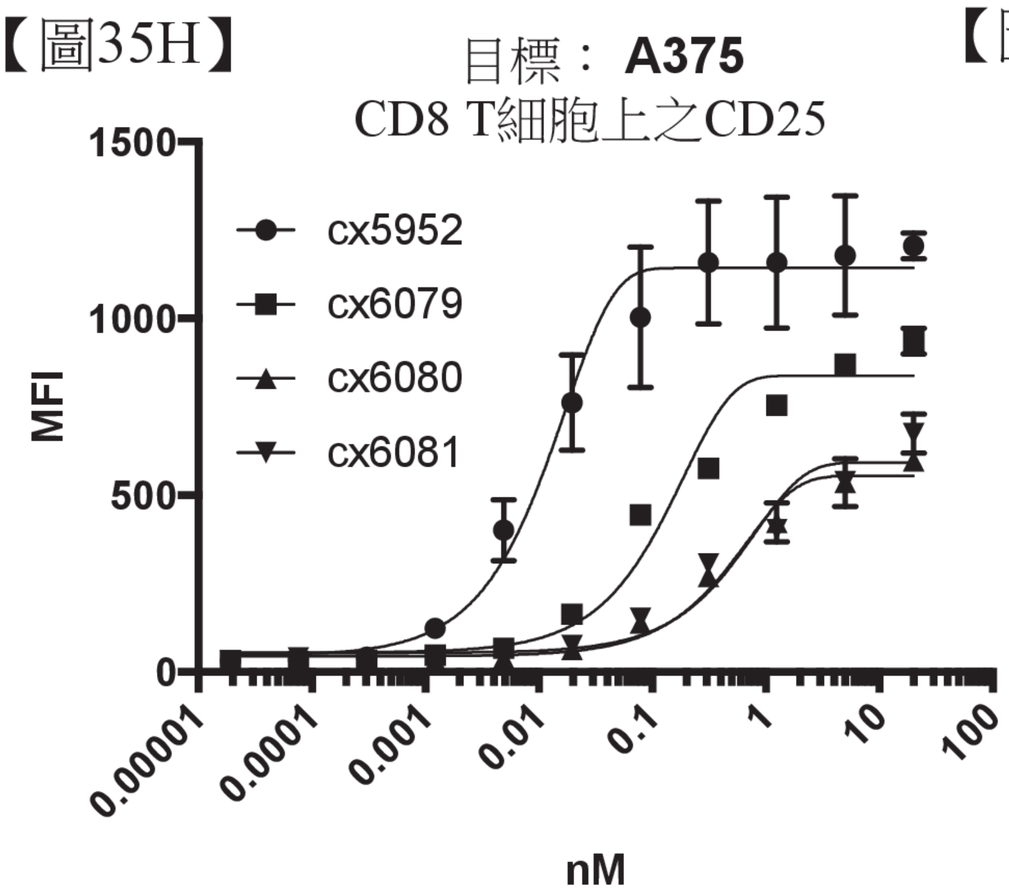
【圖35F】



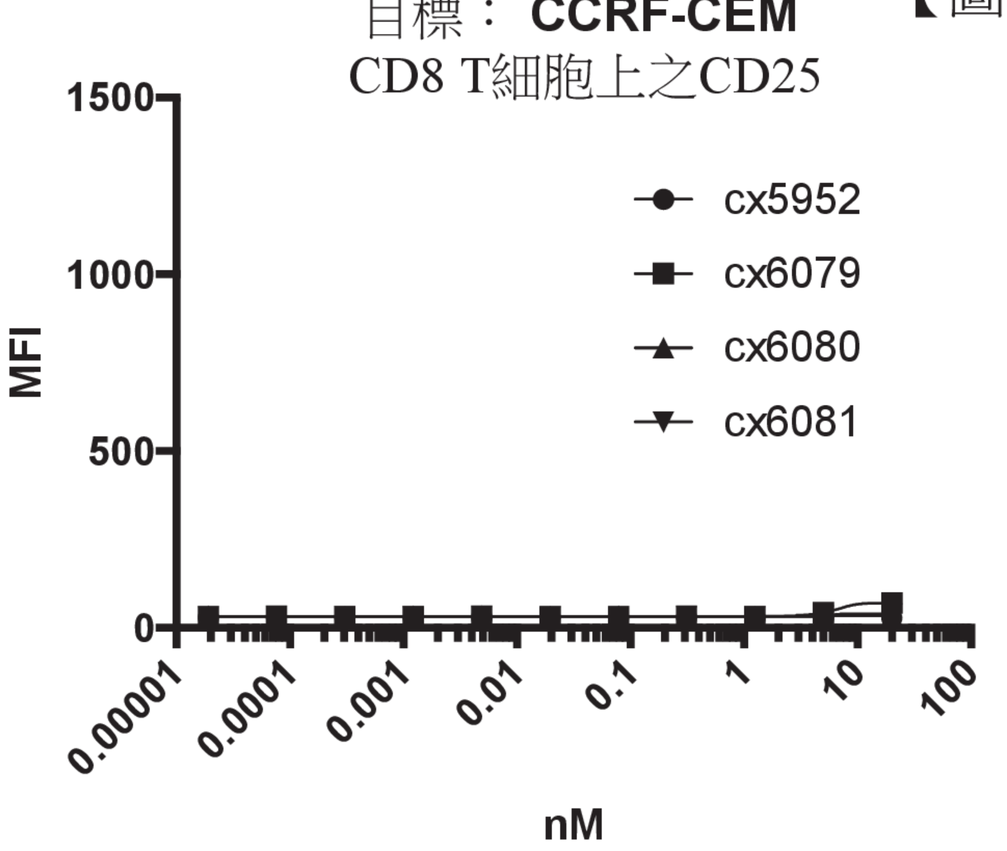
【圖35G】



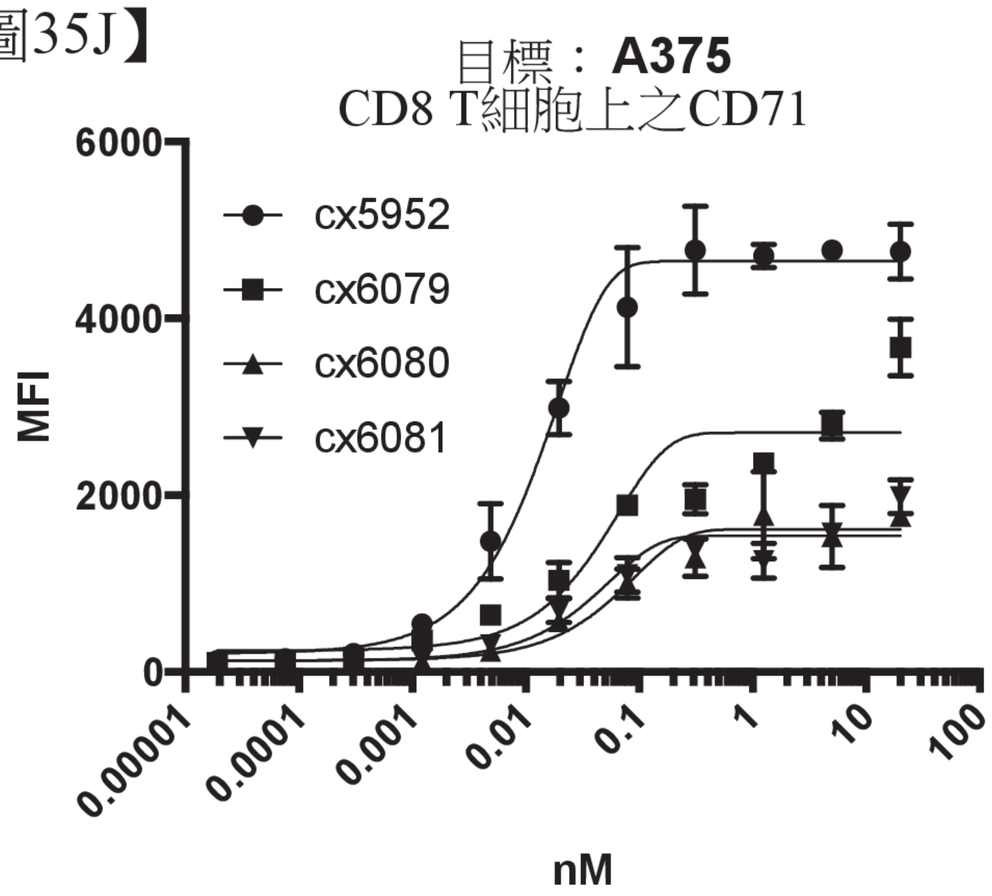
【圖35H】



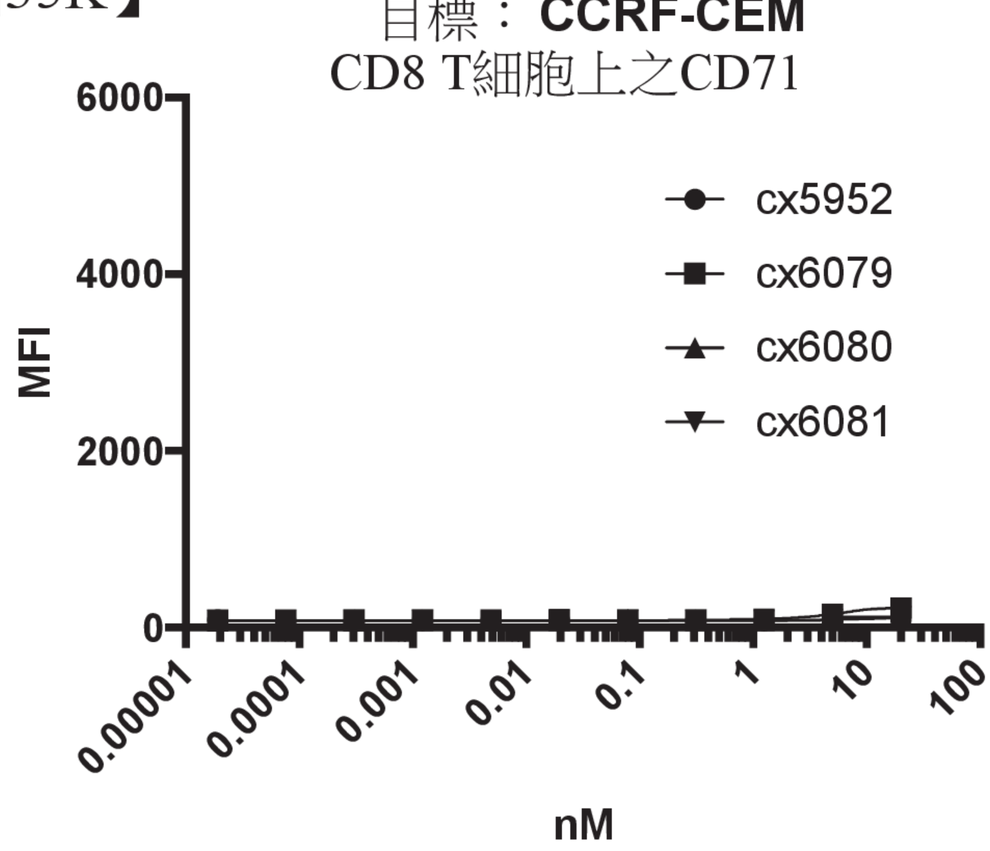
【圖35I】

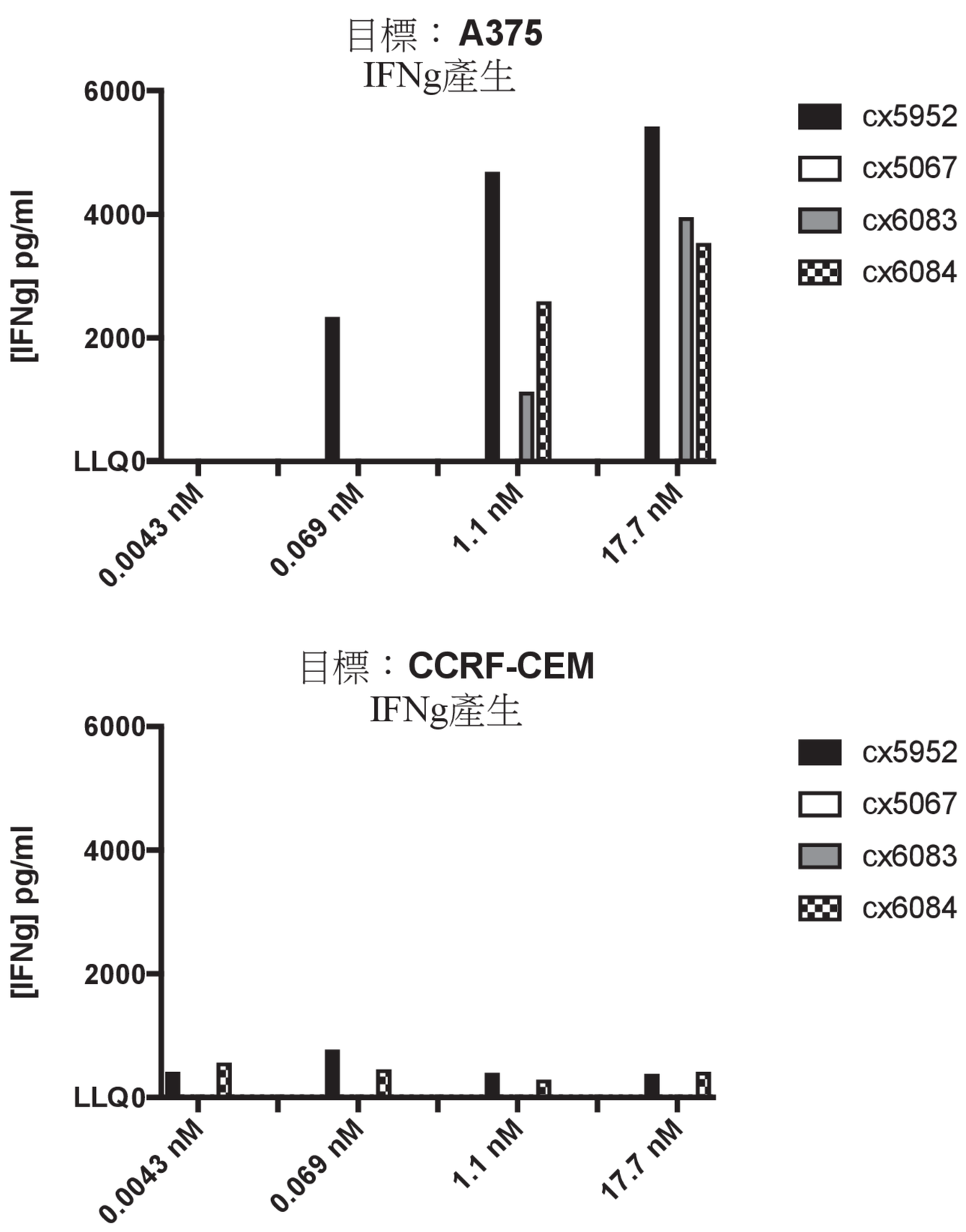


【圖35J】

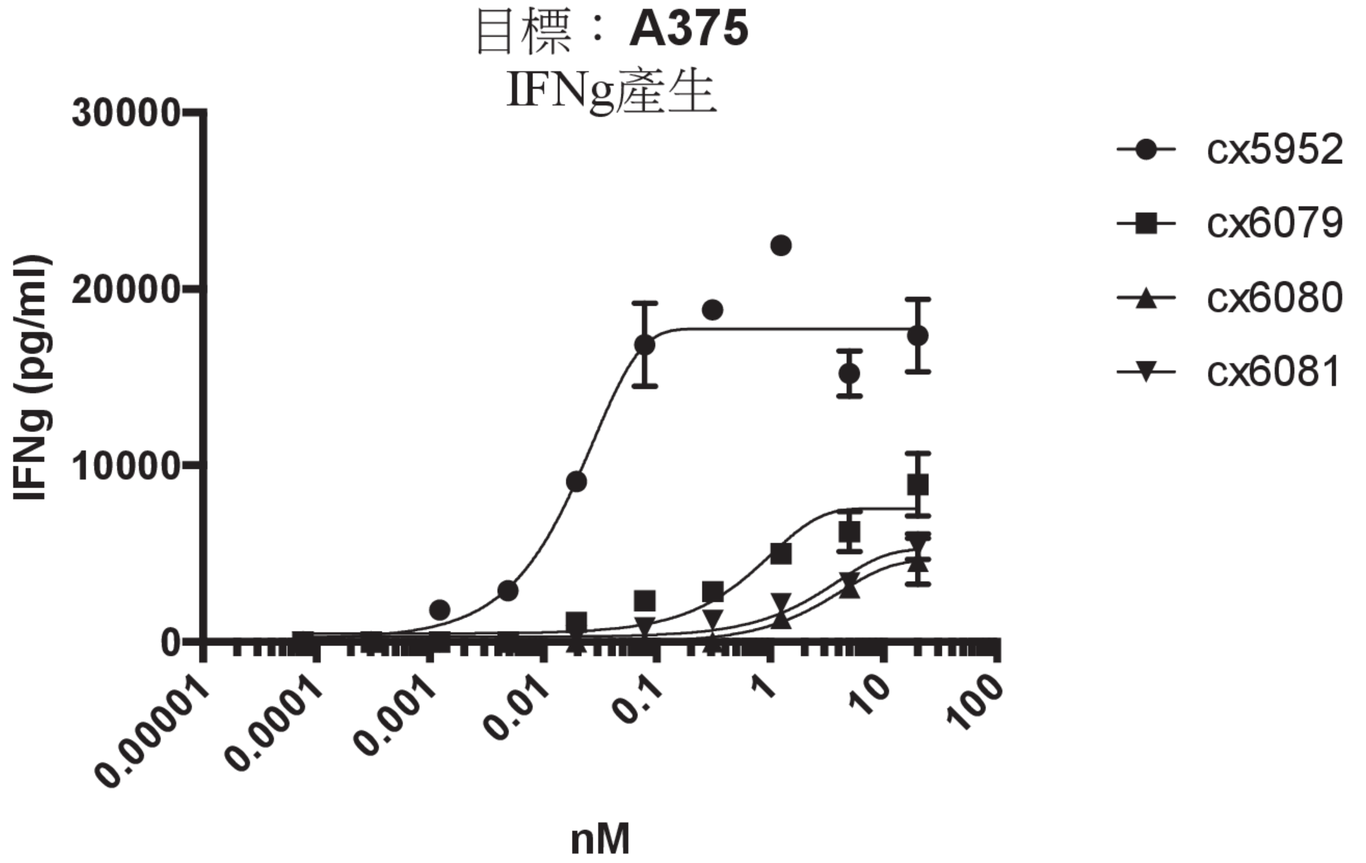


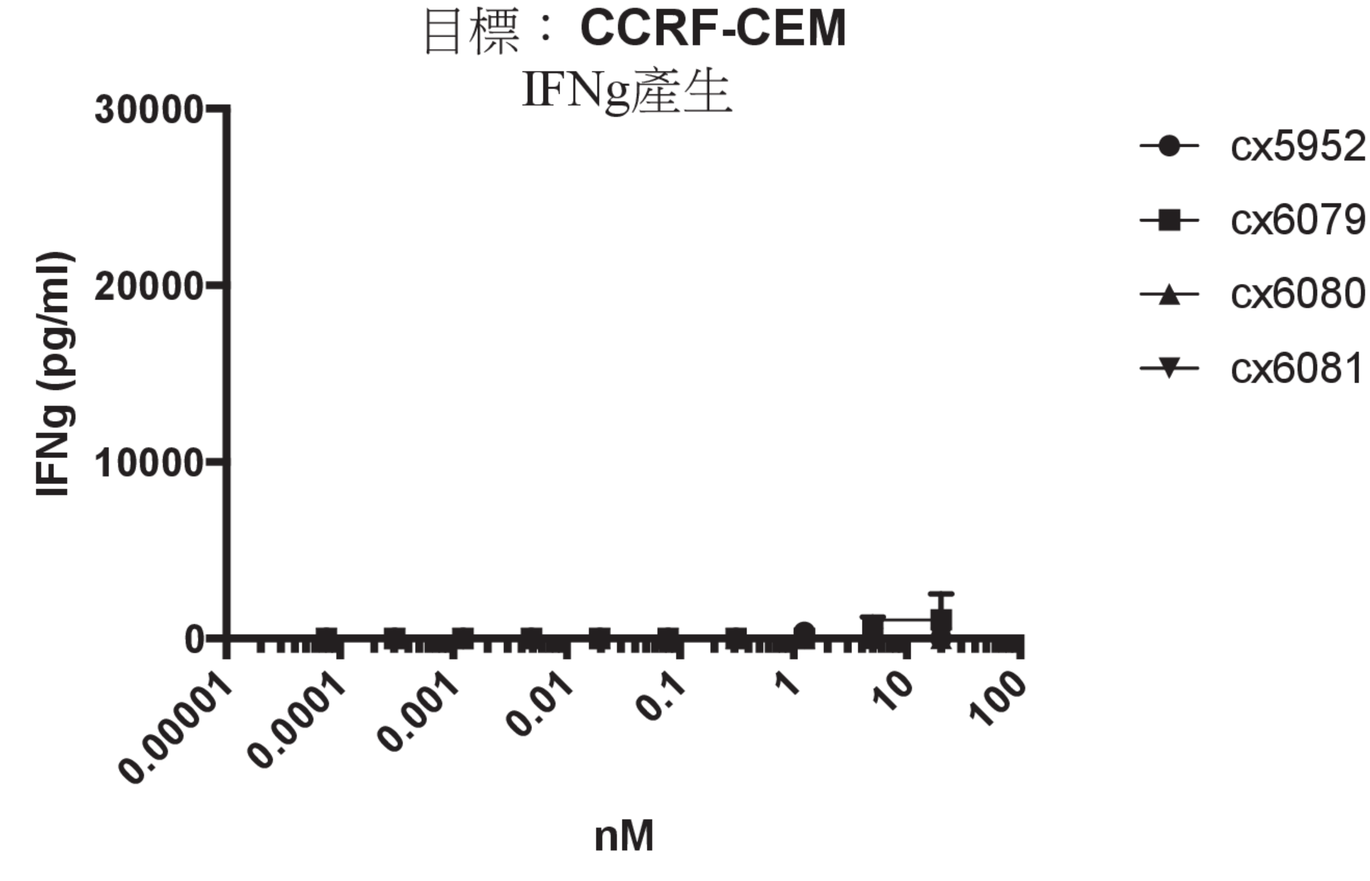
【圖35K】




目標：A375
IFNg產生
[IFNg] pg/ml
6000
4000
2000
LLQ0
0.0043 nM
0.069 nM
1.1 nM
17.7 nM
cx5952
cx5067
cx6083
cx6084
目標：CCRF-CEM
IFNg產生
[IFNg] pg/ml
6000
4000
2000
LLQ0
0.0043 nM
0.069 nM
1.1 nM
17.7 nM
cx5952
cx5067
cx6083
cx6084

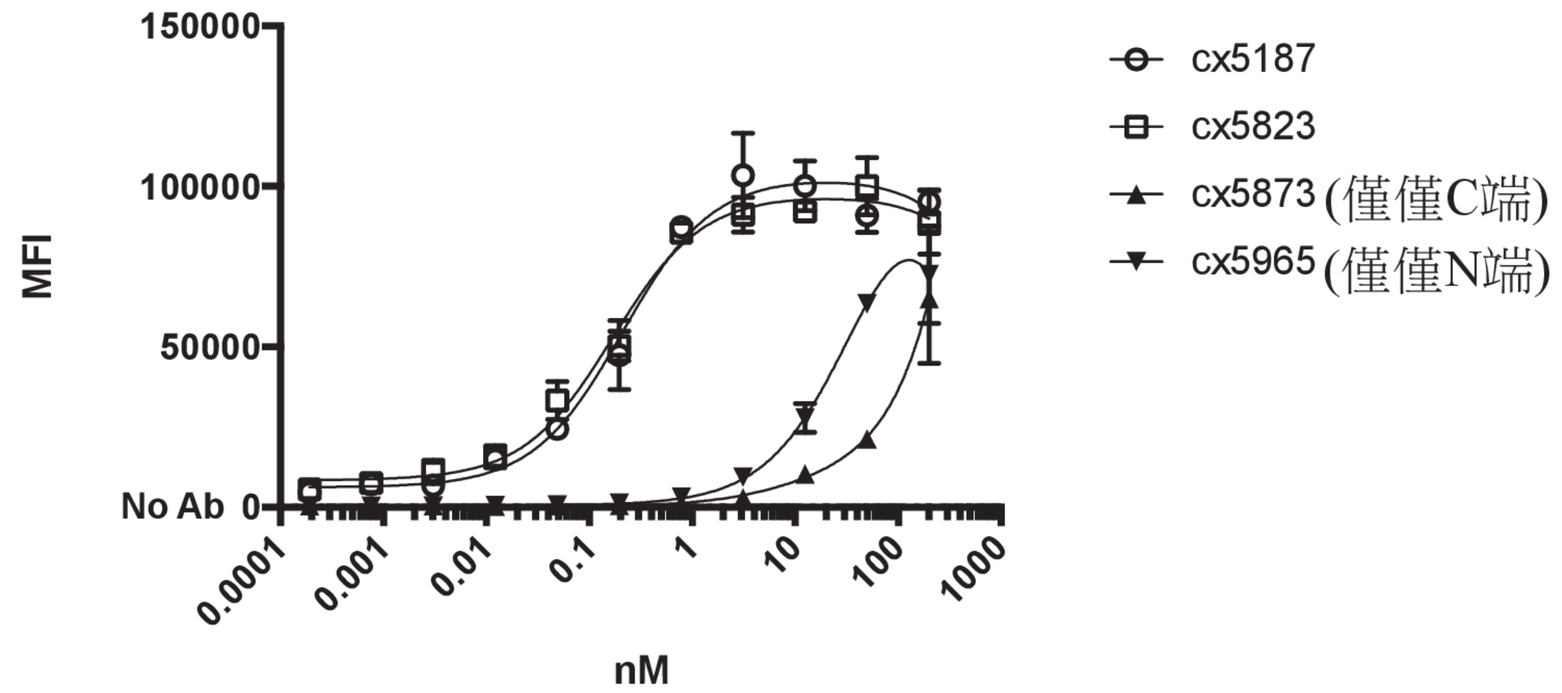
【圖36A】


目標：A375
IFNg產生
IFNg (pg/ml)
30000
20000
10000
0
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
nM
cx5952
cx6079
cx6080
cx6081

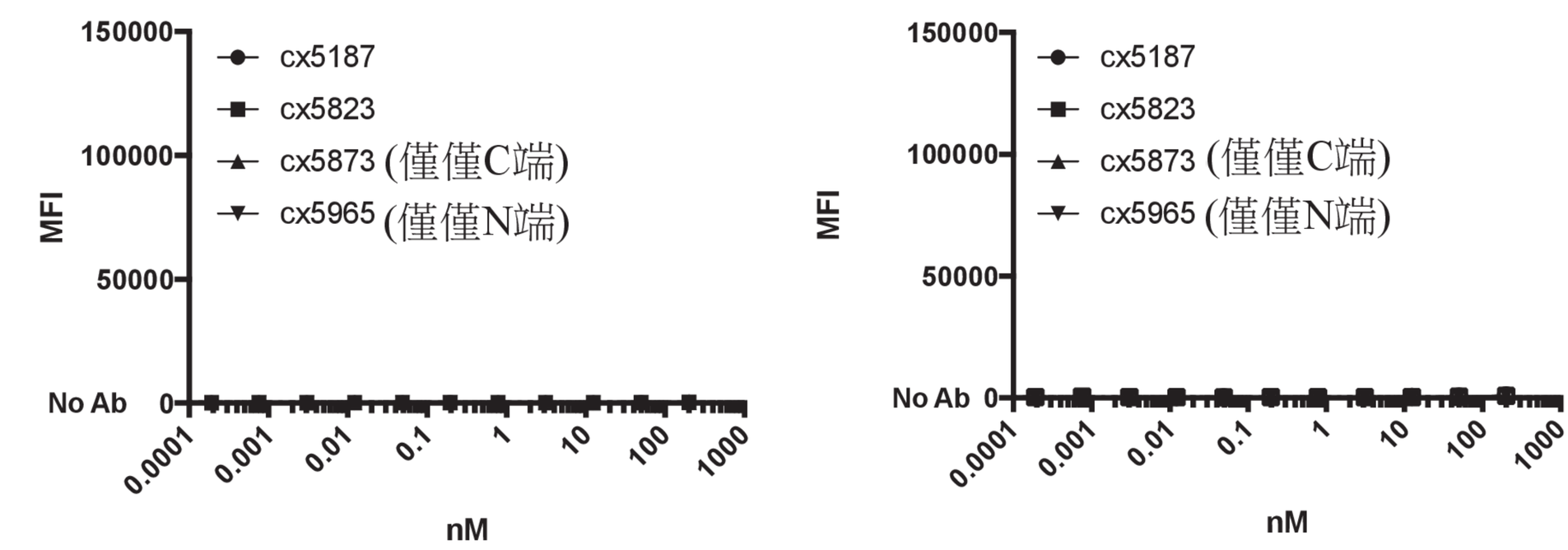

目標：CCRF-CEM
IFNg產生
IFNg (pg/ml)
30000
20000
10000
0
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
nM
cx5952
cx6079
cx6080
cx6081

【圖36B】

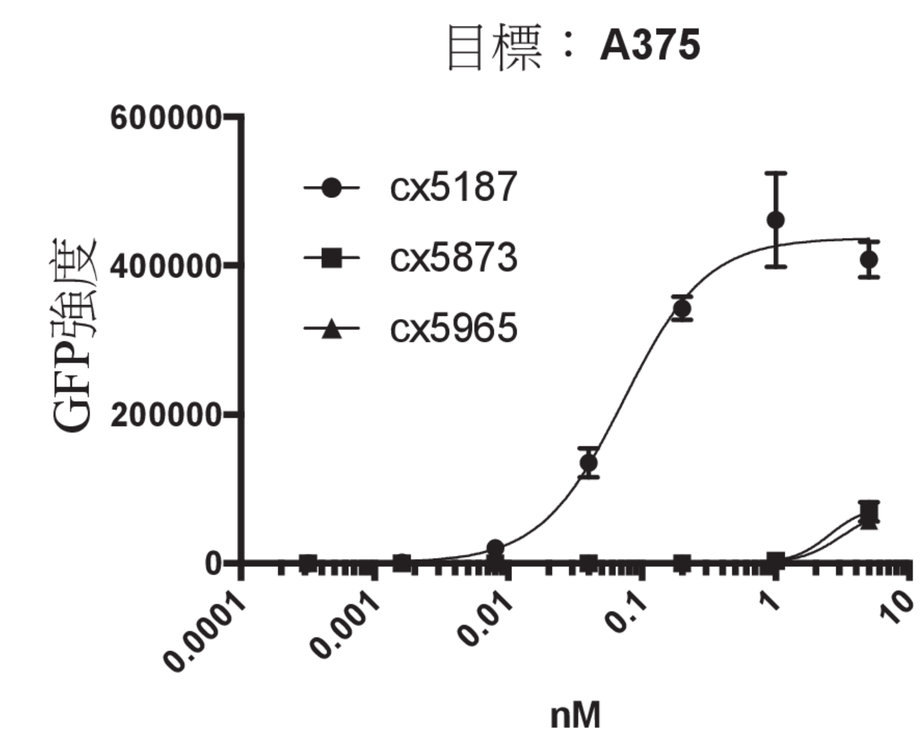
【圖37A】



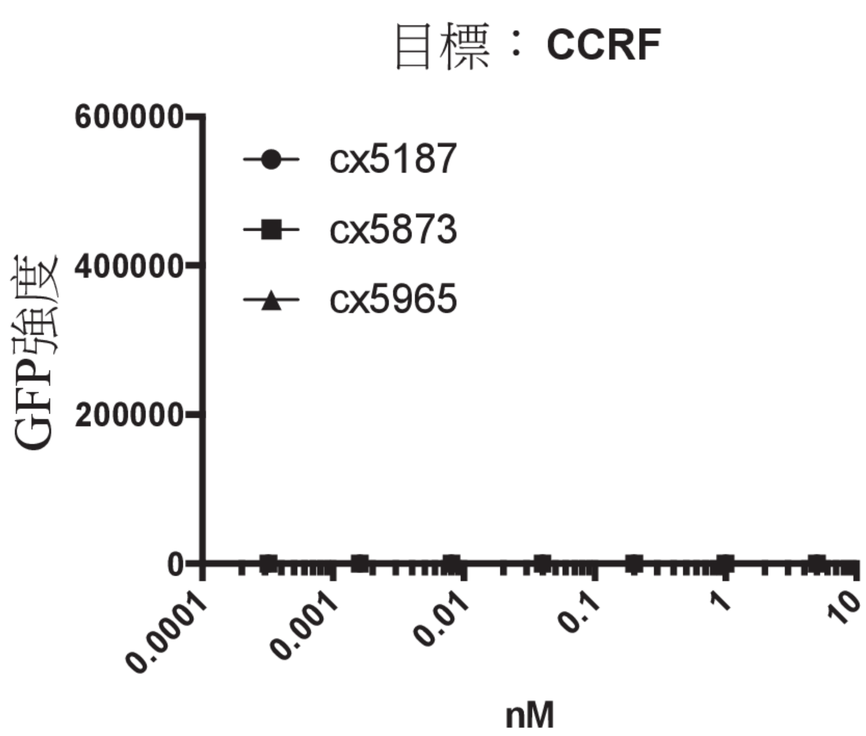
【圖37B】



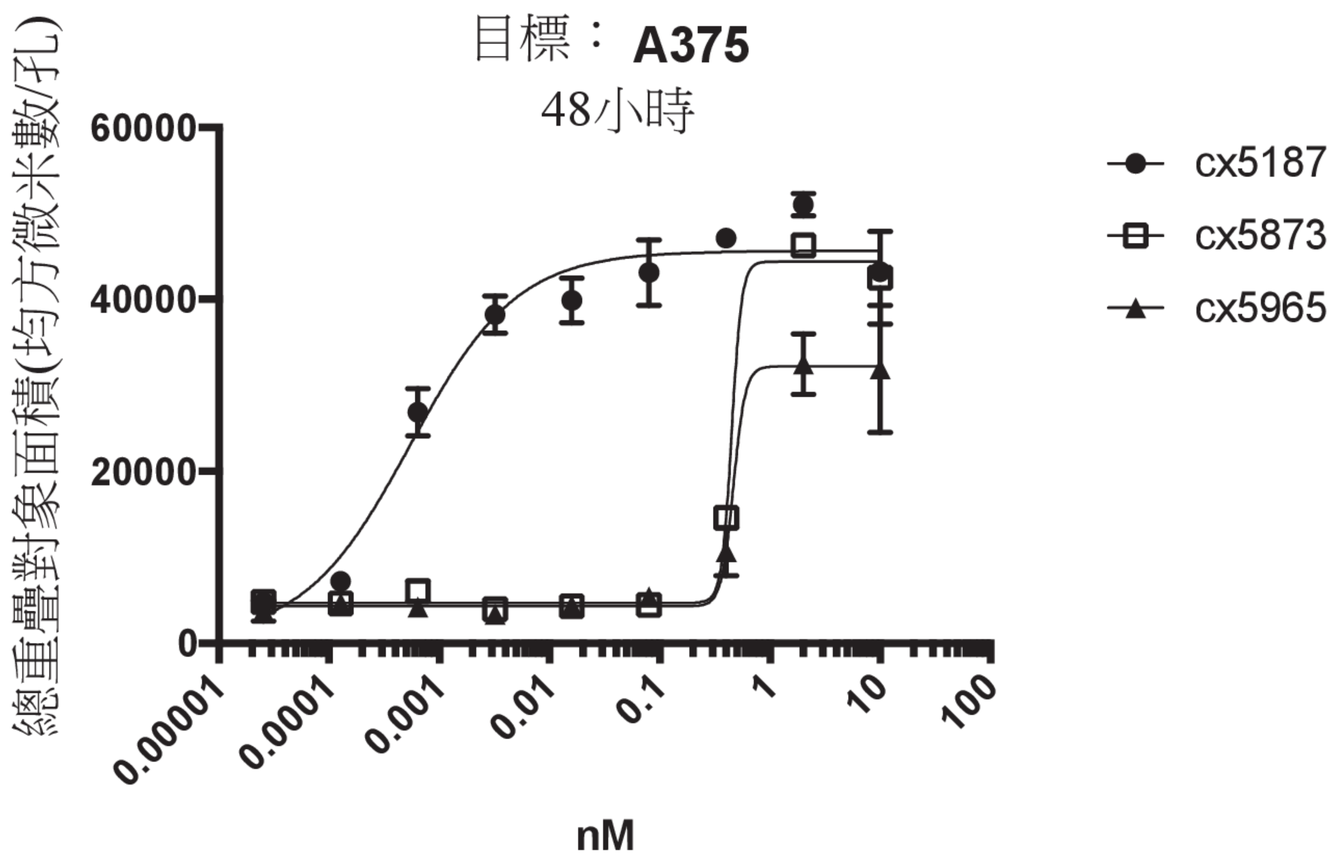
【圖37C】



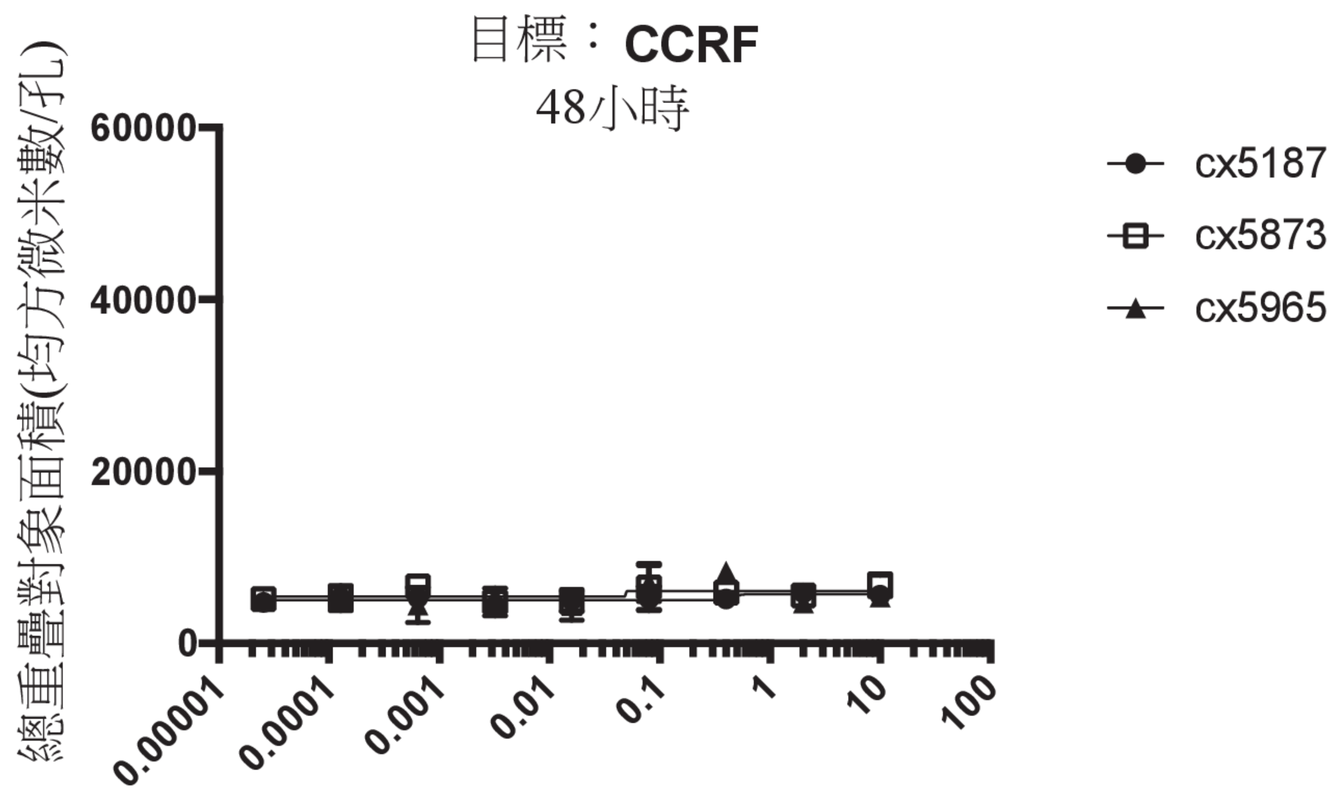
【圖37D】



202028246



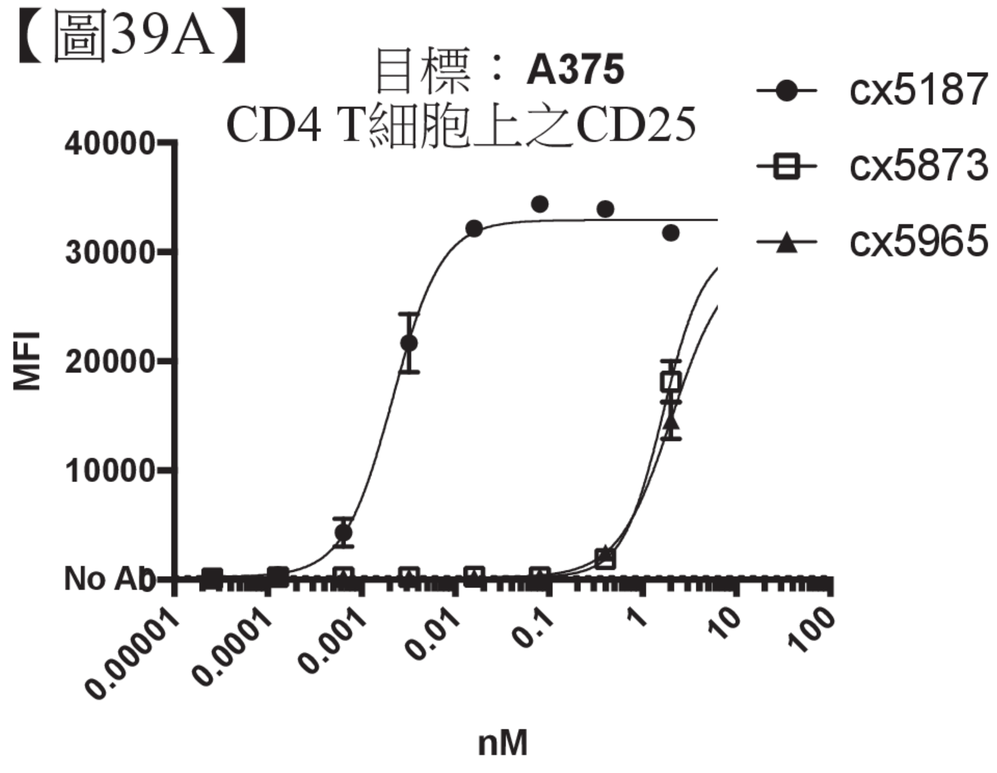
【圖38A】



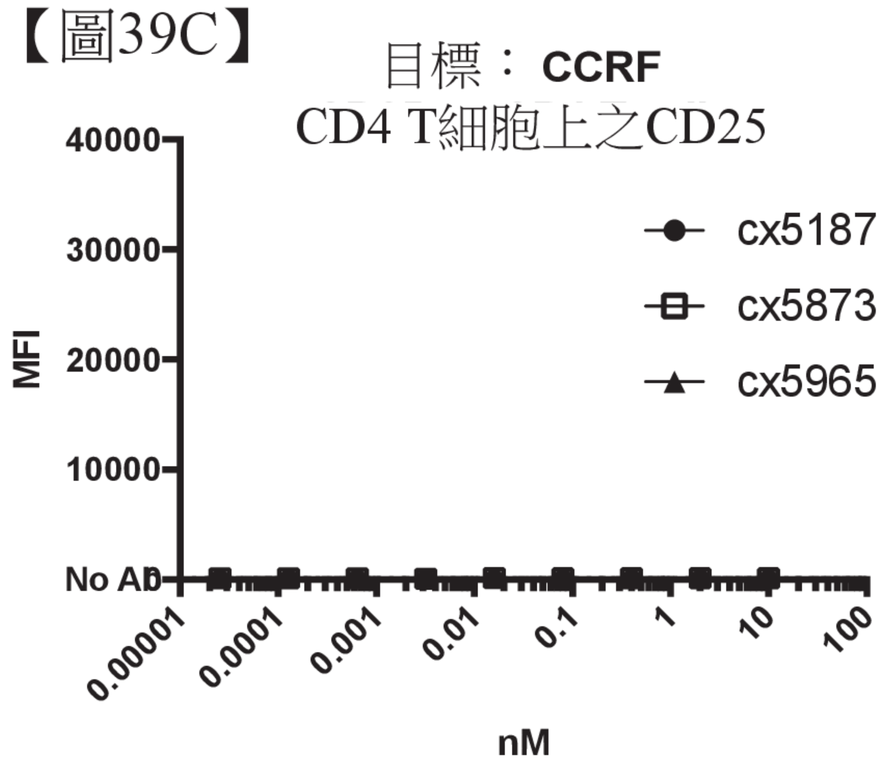
【圖38B】

202028246

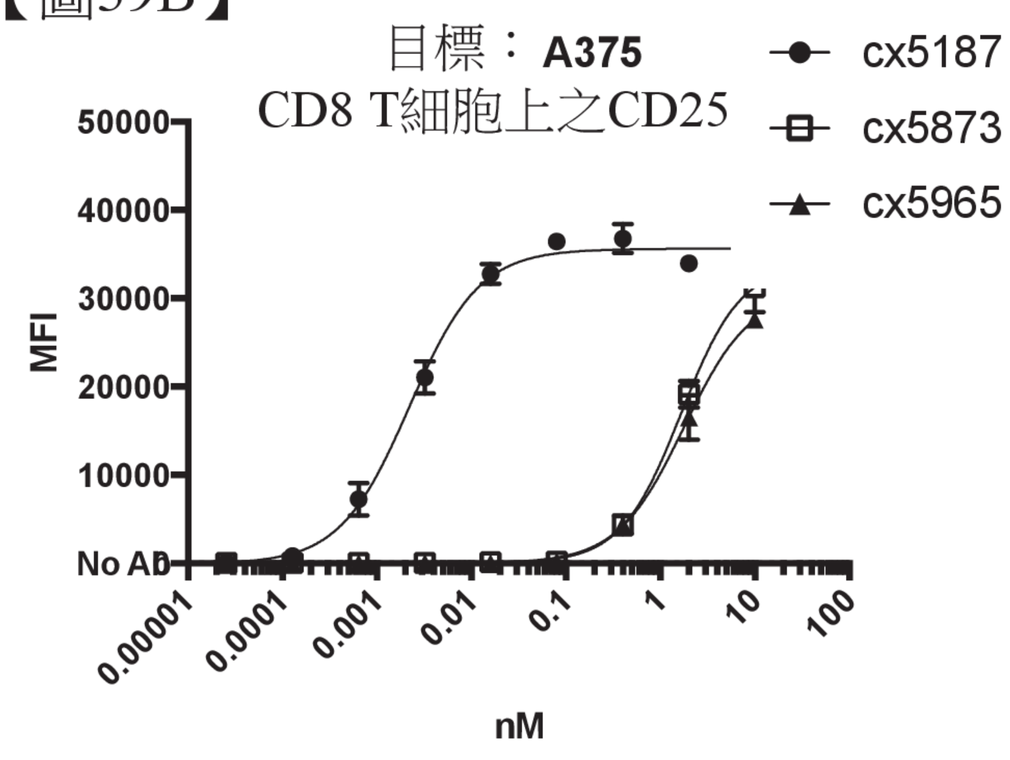
【圖39A】



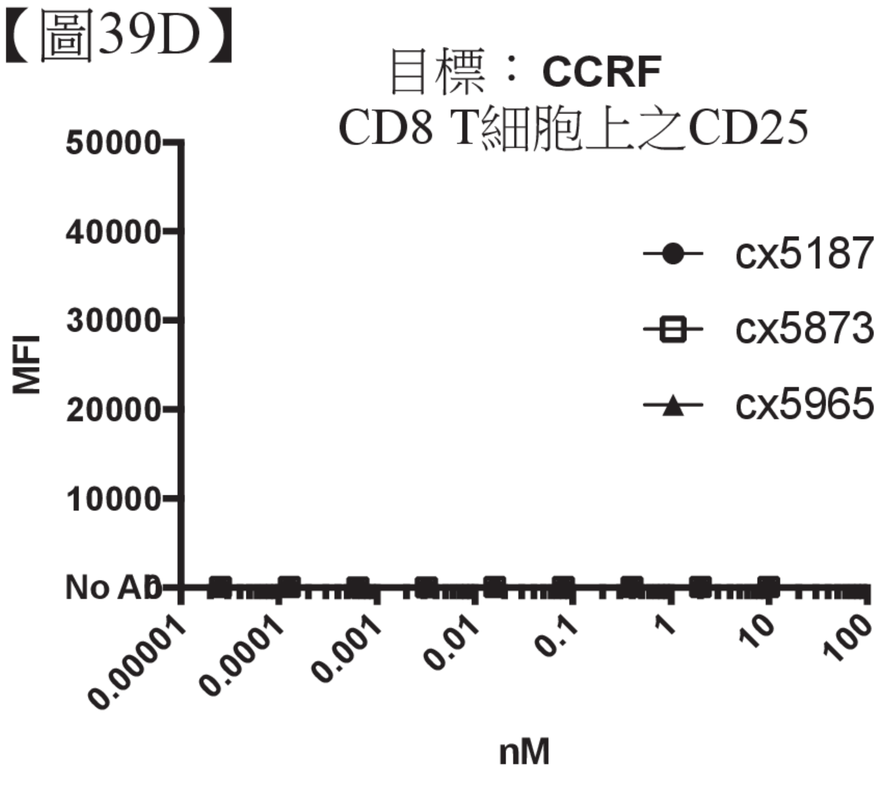
【圖39C】



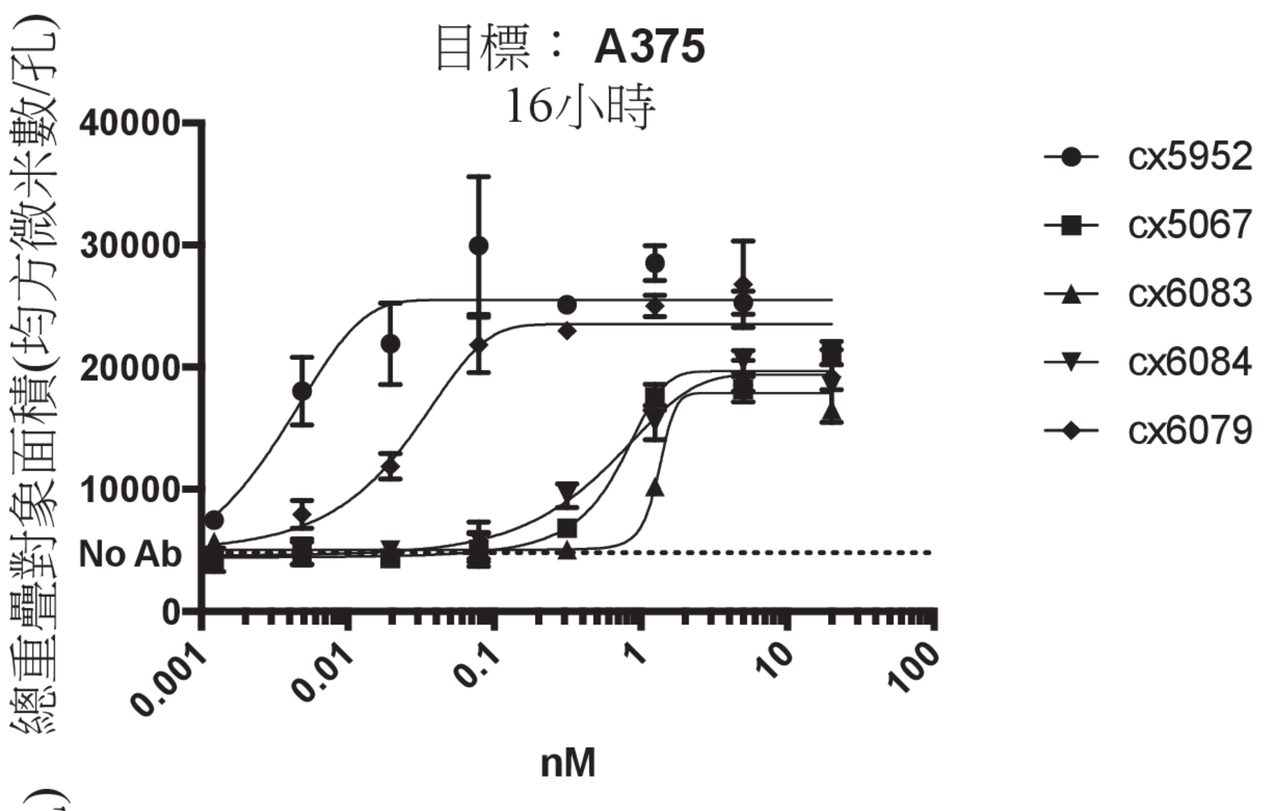
【圖39B】



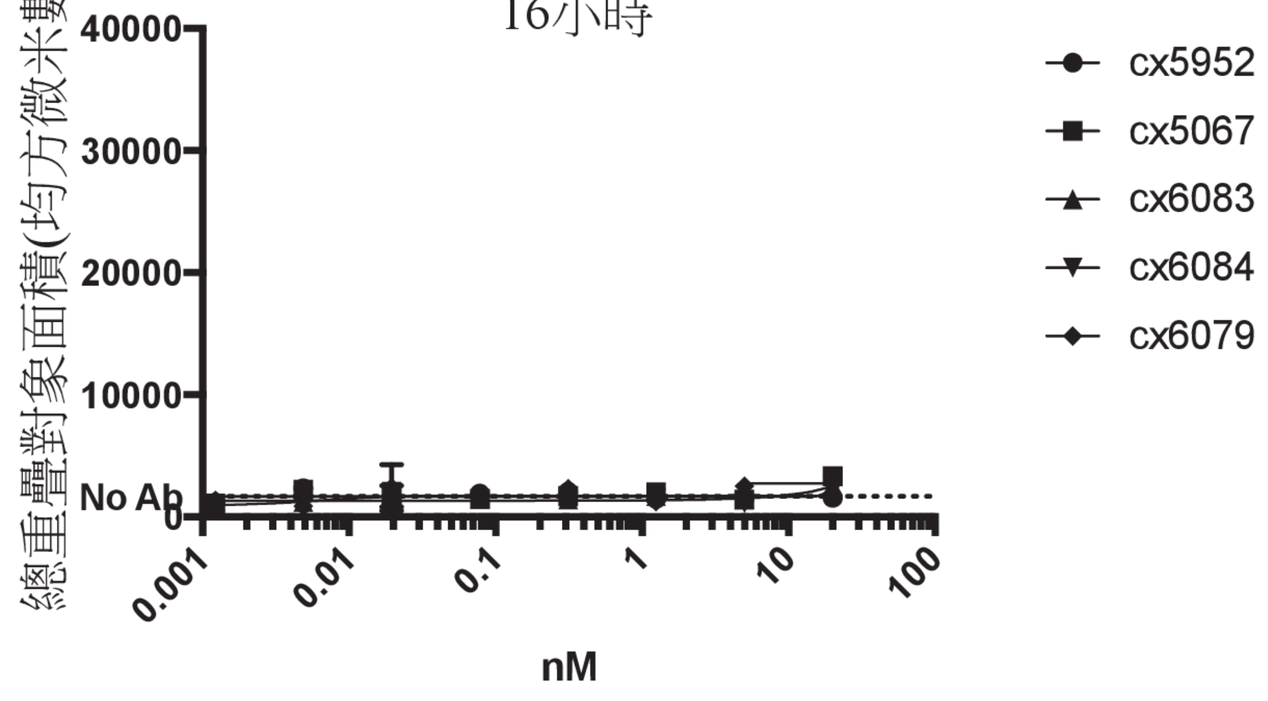
【圖39D】



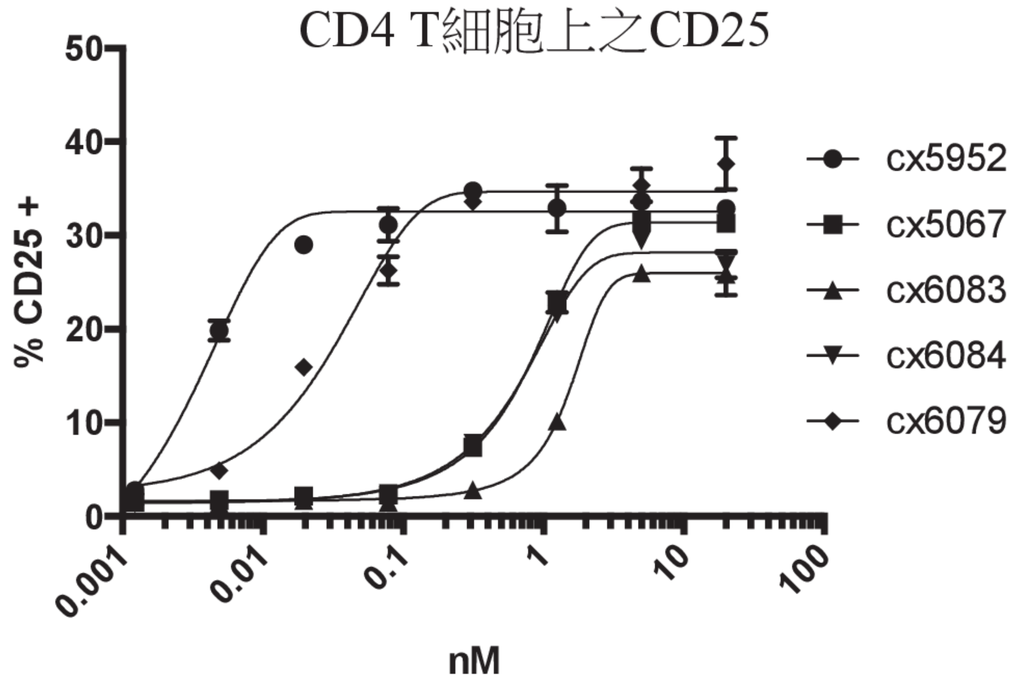
【圖40A】


目標： A375
16小時
總重疊對象面積(均方微米數/孔)
40000
30000
20000
10000
No Ab
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
nM
cx5952
cx5067
cx6083
cx6084
cx6079

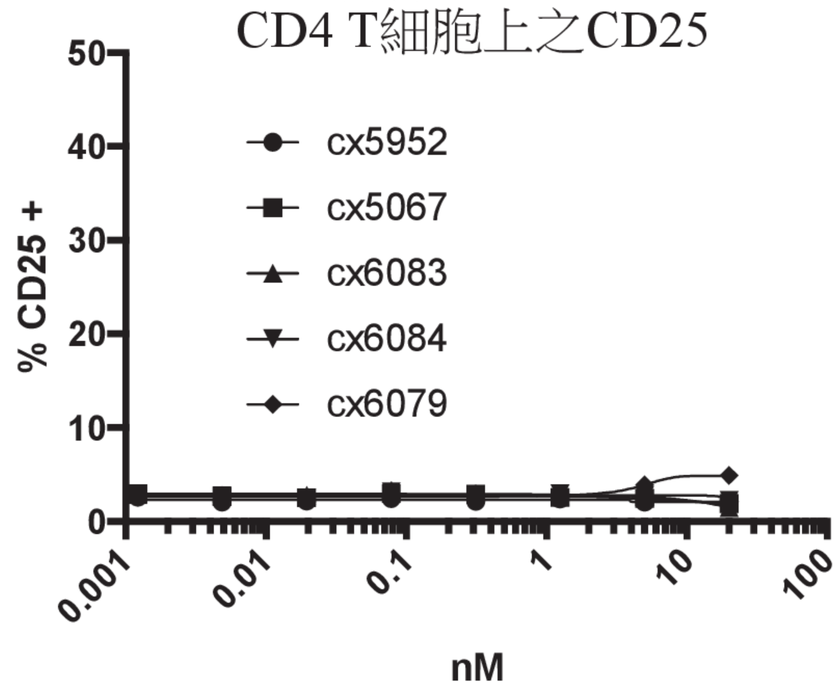
【圖40B】


目標： CCRF-CEM
16小時
總重疊對象面積(均方微米數/孔)
40000
30000
20000
10000
No Ab
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
nM
cx5952
cx5067
cx6083
cx6084
cx6079

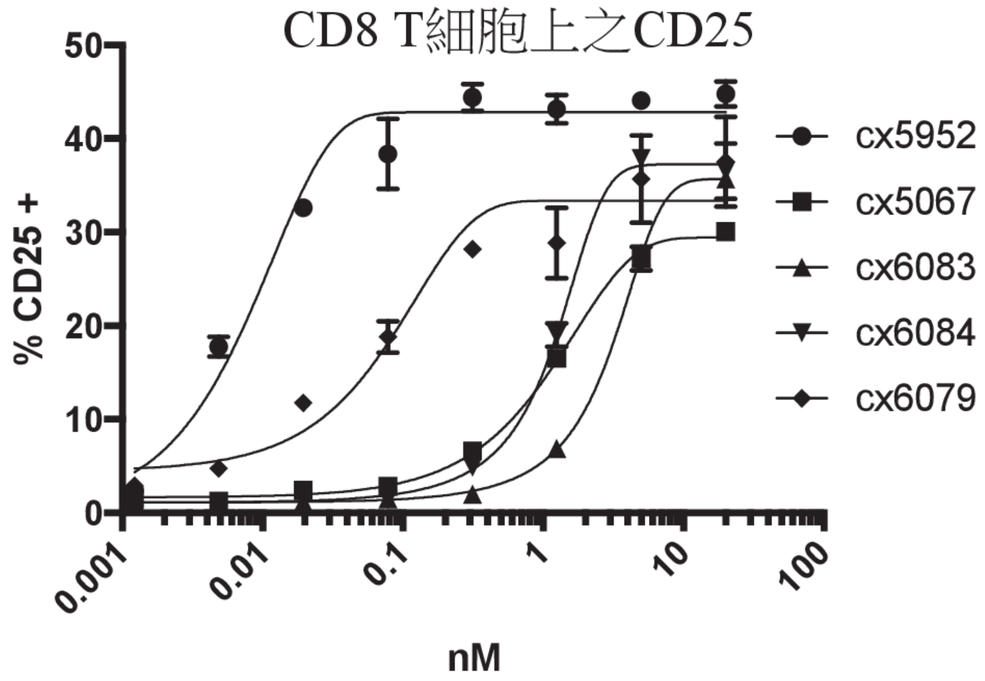
【圖40C】



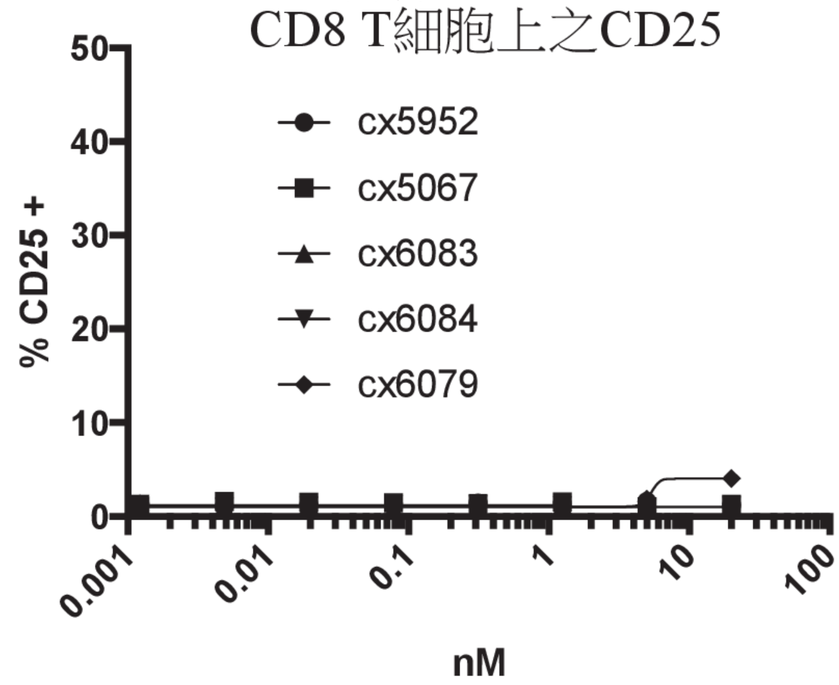
【圖40D】



【圖40E】

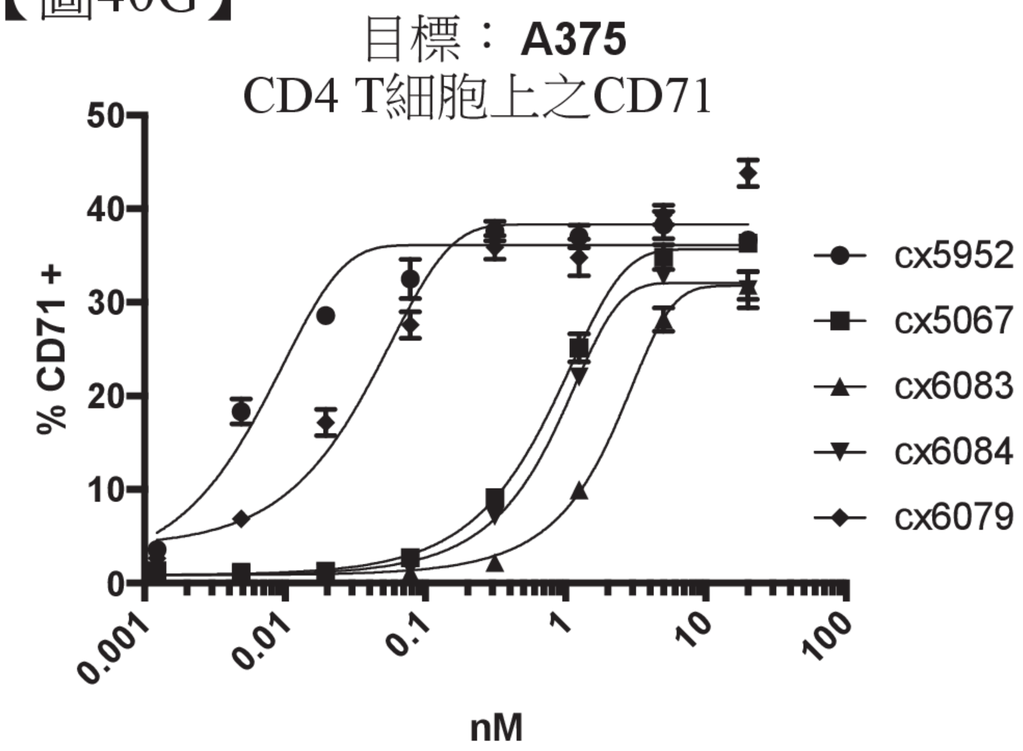


【圖40F】

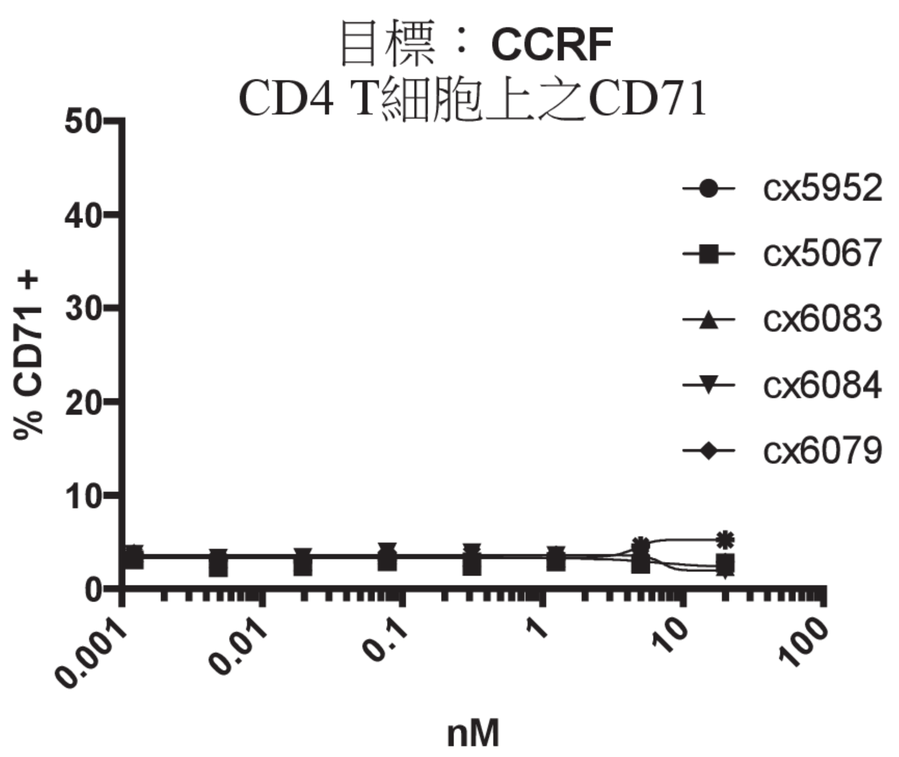


202028246

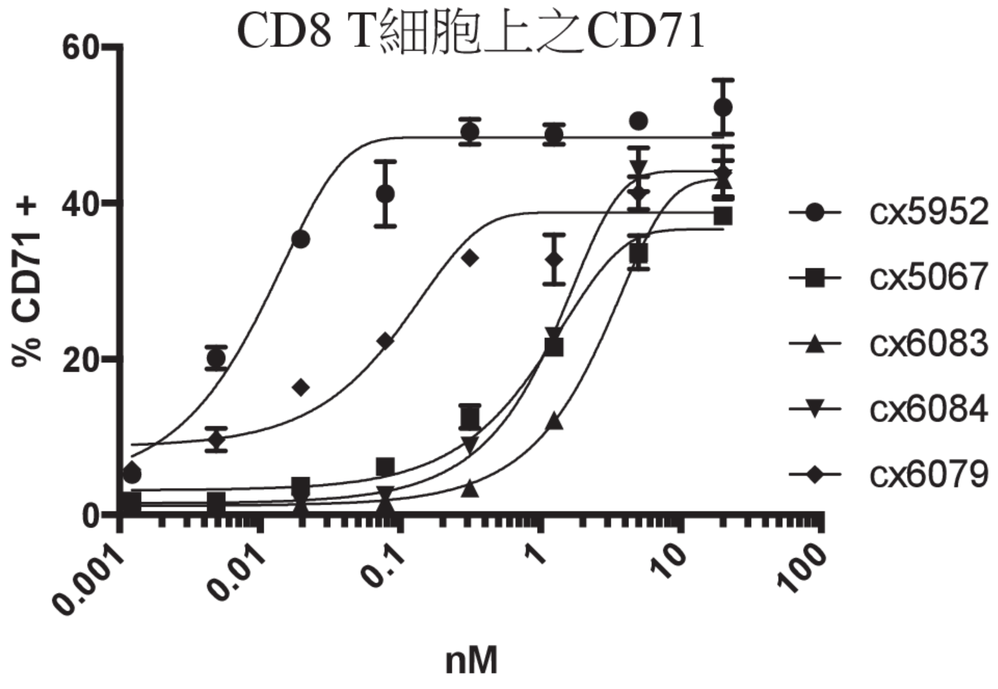
【圖40G】



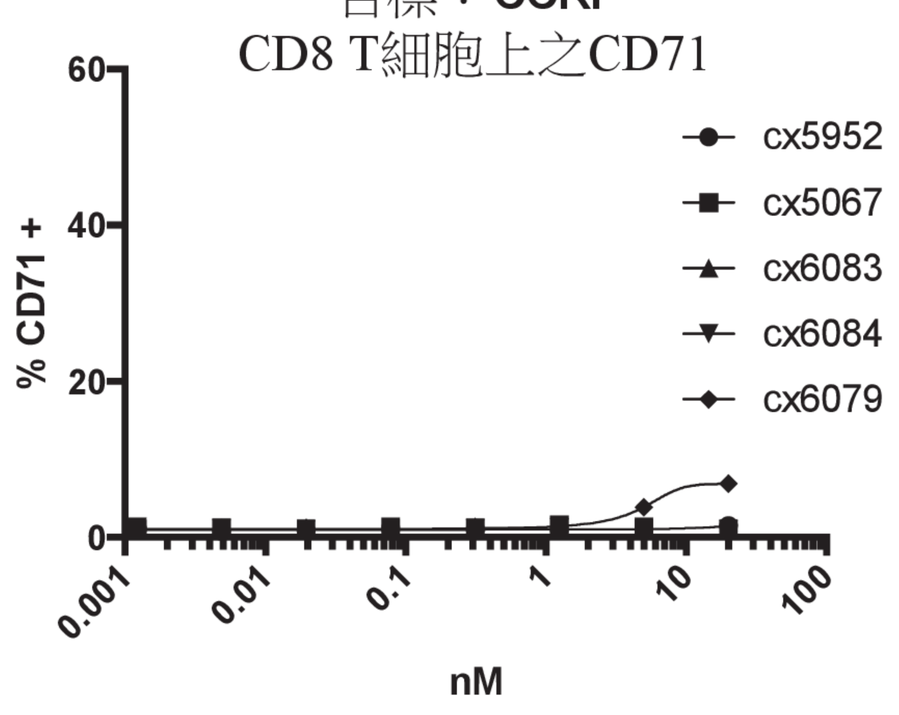
【圖40H】



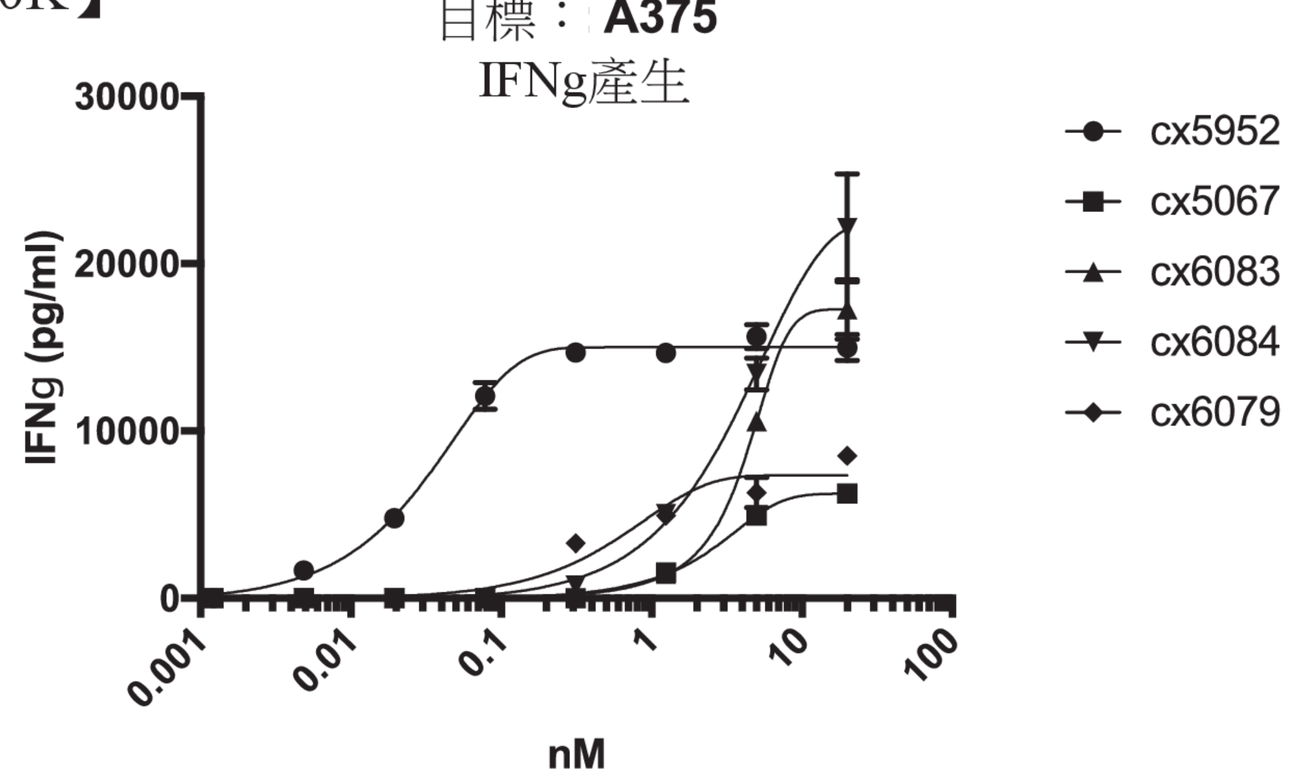
【圖40I】



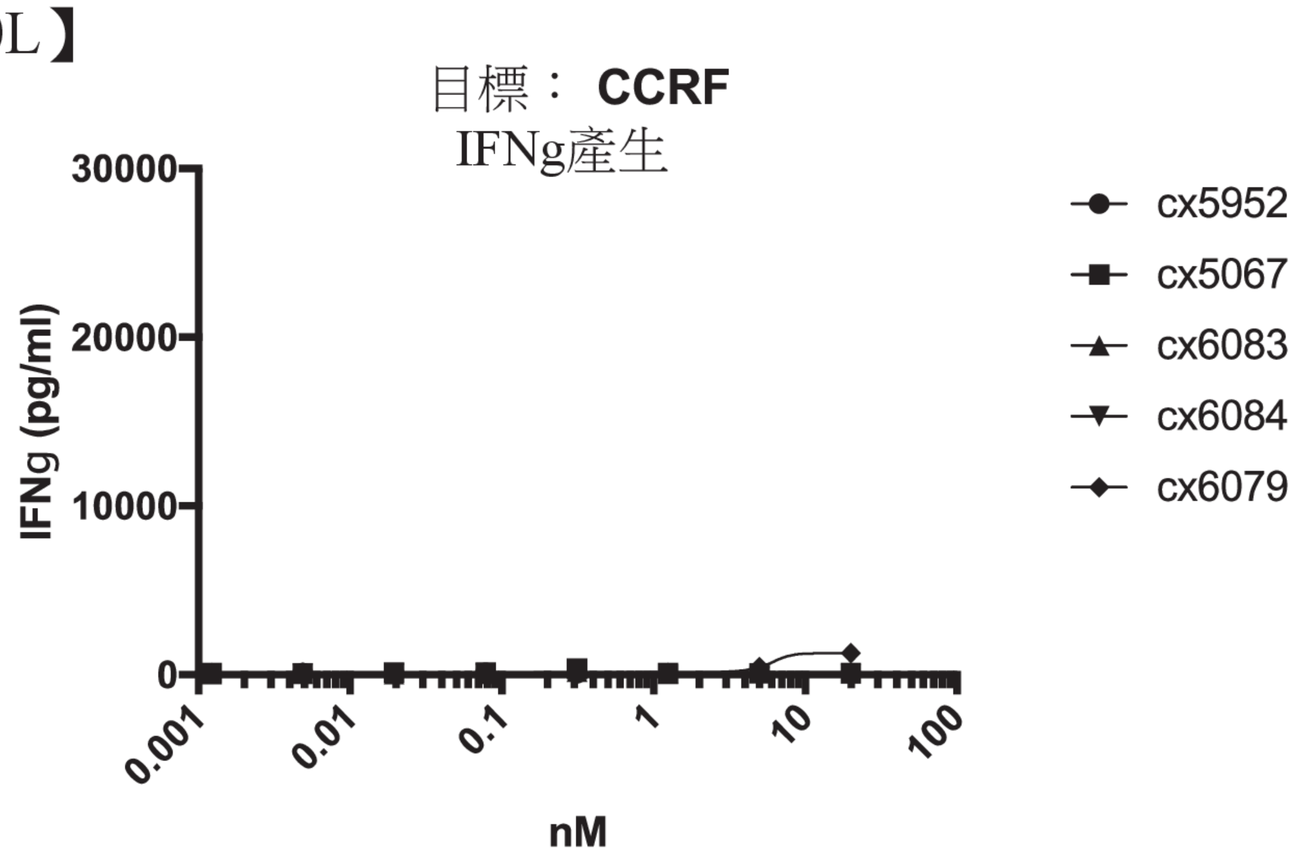
【圖40J】



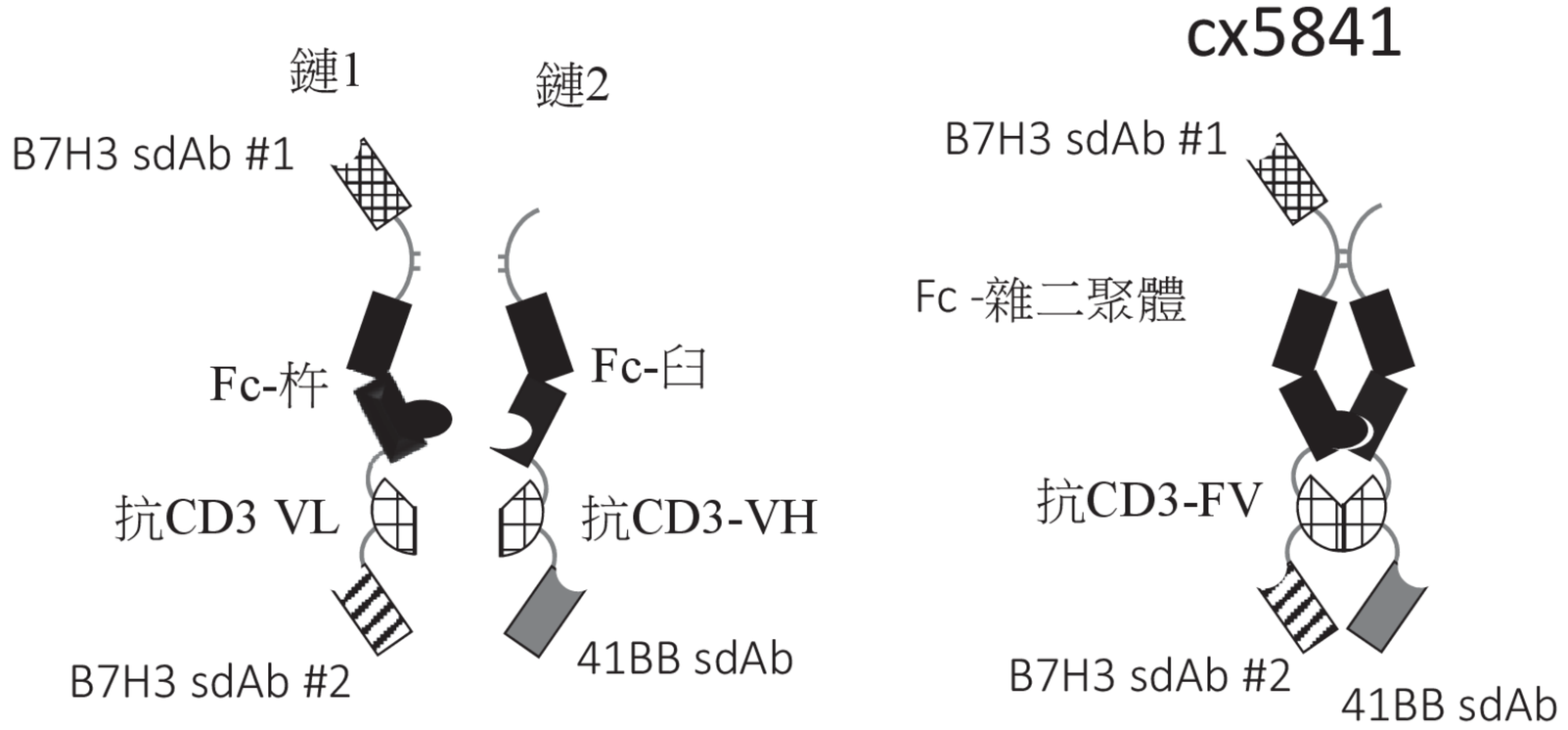
【圖40K】


目標：A375
IFNg產生
IFNg (pg/ml)
30000
20000
10000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
nM
cx5952
cx5067
cx6083
cx6084
cx6079

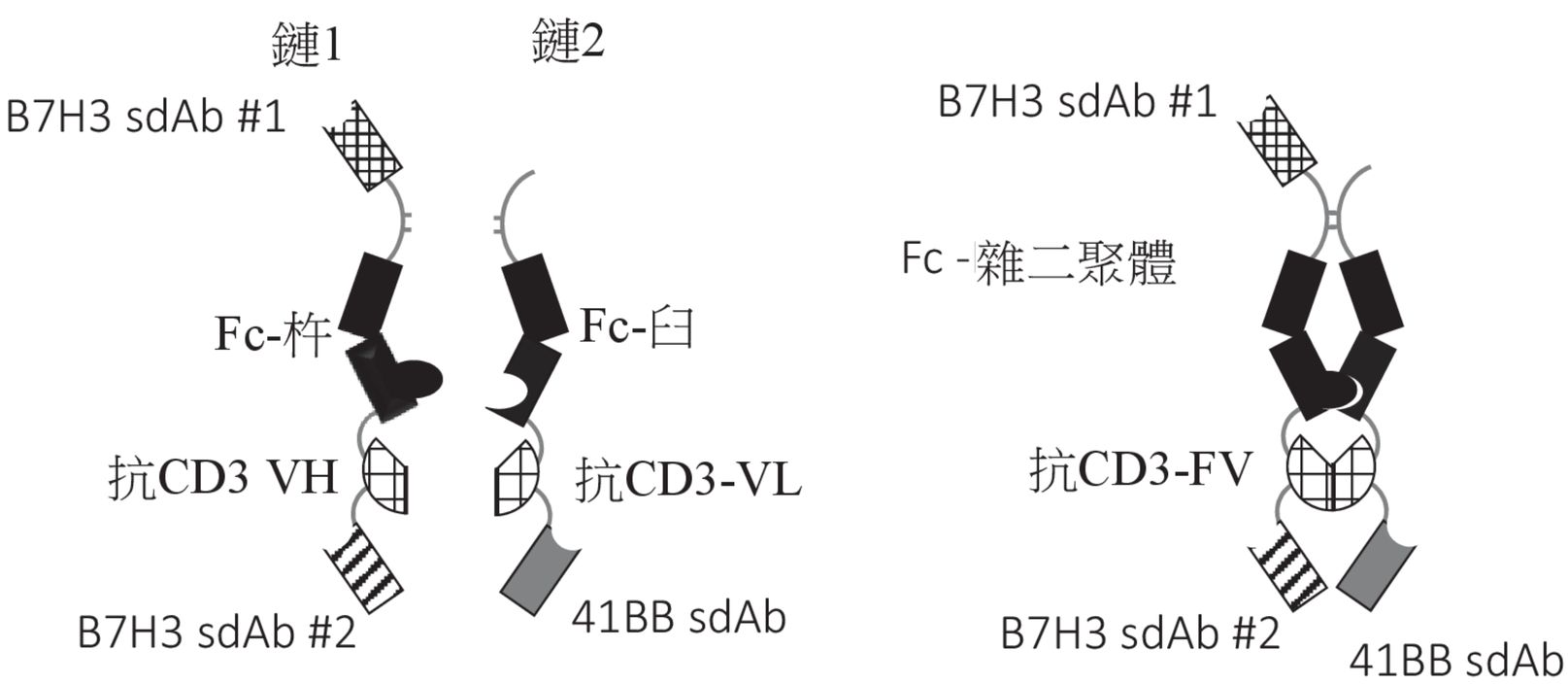
【圖40L】


目標： CCRF
IFNg產生
IFNg (pg/ml)
30000
20000
10000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
nM
cx5952
cx5067
cx6083
cx6084
cx6079

202028246

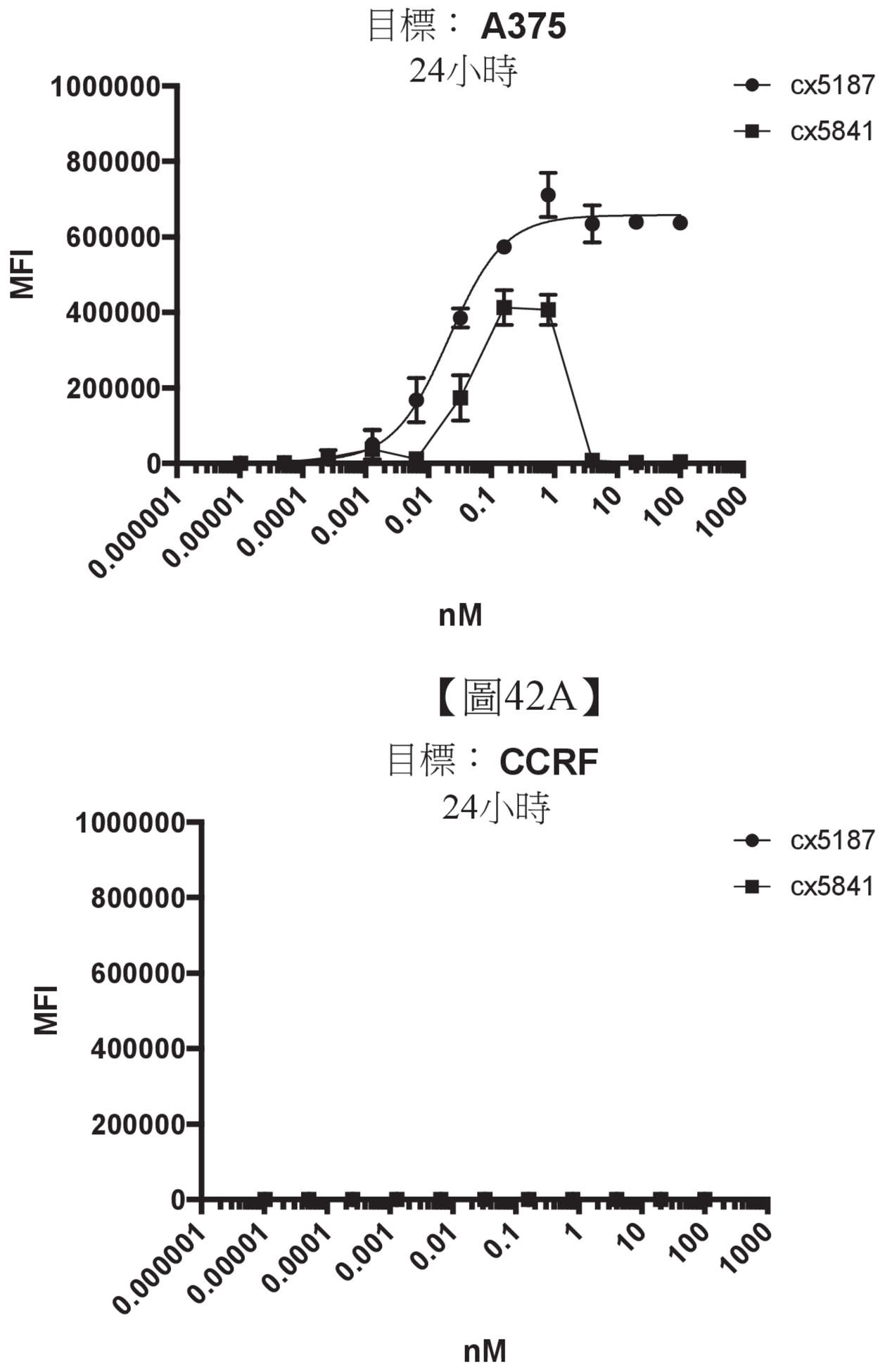


【圖41A】



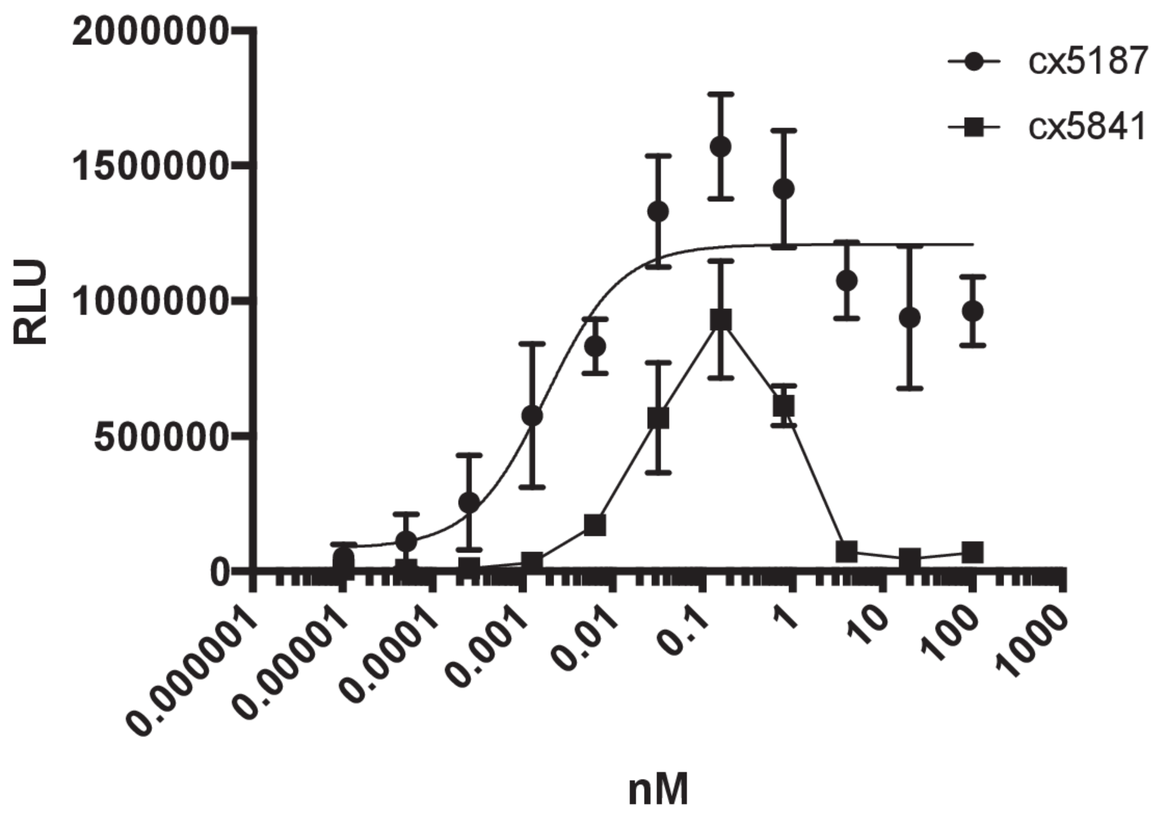
【圖41B】

202028246

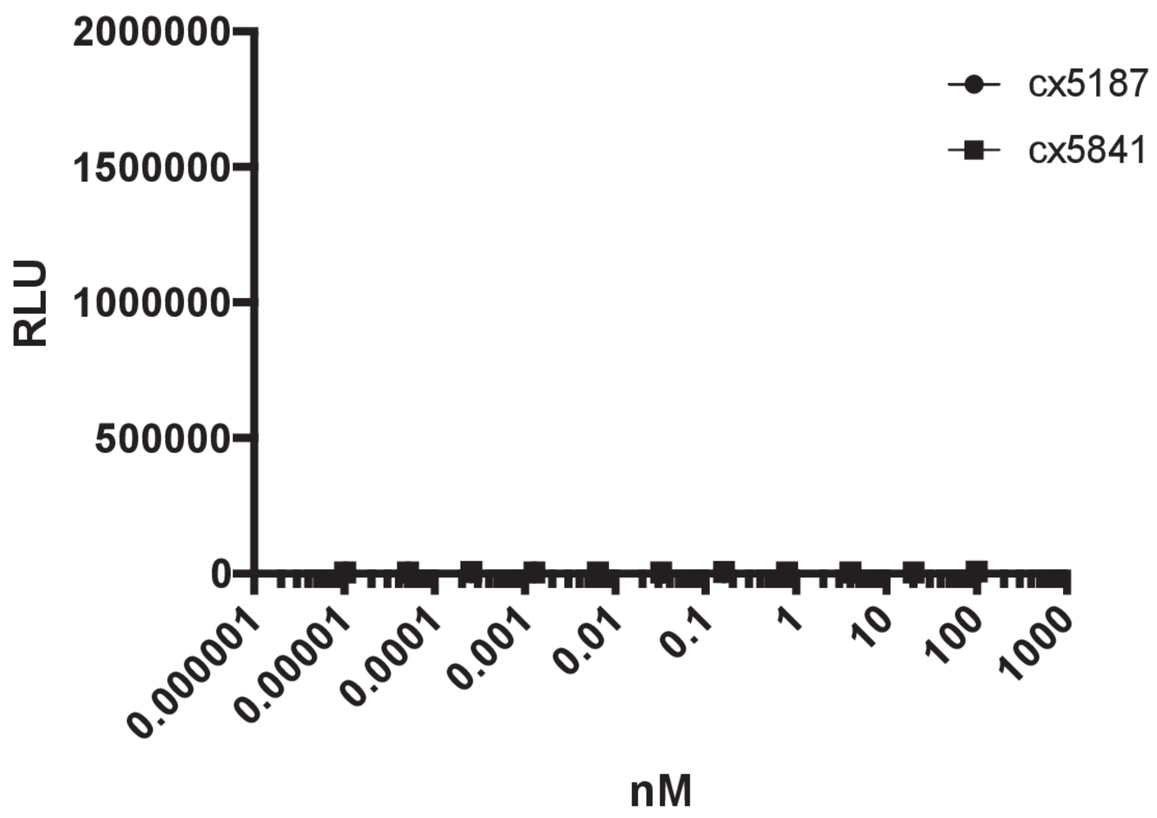


【圖42A】

【圖42B】


目標： A375
2000000
1500000
1000000
500000
0
RLU
cx5187
cx5841
0.000001
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM

【圖42C】


目標： CCRF
2000000
1500000
1000000
500000
0
RLU
cx5187
cx5841
0.000001
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM

【圖42D】