202421651

(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 202421651 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：112135918 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 09 月 20 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/18 (2006.01)* *C07K19/00 (2006.01)*
C12N15/12 (2006.01) *A61K47/68 (2017.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/09/20 美國 63/376,389
2023/04/28 美國 63/462,828

(71)申請人：美商達納法伯癌症協會 (美國) DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC. (US)
美國

(72)發明人：周欣 ZHOU, XIN (CN) ；張鼎鵬 ZHANG, DINGPENG (CN)

(74)代理人：閻啓泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：57 共 370 頁

(54)名稱

用於靶向降解及治療劑之遞送之受體介導之胞吞作用

(57)摘要

本發明揭示包括治療劑之雙特異性調節劑。實施例包括與治療劑接合之雙特異性調節劑。雙特異性調節劑可結合所關注蛋白及細胞表面上之內化受體。一旦結合，該所關注蛋白可在細胞內部內化及/或降解且可將該治療劑遞送至該細胞。

Disclosed are bispecific modulators that include a therapeutic agent. Embodiments include bispecific modulators conjugated to therapeutic agents. Bispecific modulators can bind to a protein of interest and to an internalizing receptor on a cell surface. Once bound, the protein of interest can be internalized and/or degraded inside a cell and can deliver the therapeutic agent to the cell.

202421691

【發明摘要】

【中文發明名稱】 用於靶向降解及治療劑之遞送之受體介導之胞吞作用

【英文發明名稱】 RECEPTOR-MEDIATED ENDOCYTOSIS FOR TARGETED DEGRADATION AND DELIVERY OF THERAPEUTIC AGENTS

【中文】

本發明揭示包括治療劑之雙特異性調節劑。實施例包括與治療劑接合之雙特異性調節劑。雙特異性調節劑可結合所關注蛋白及細胞表面上之內化受體。一旦結合，該所關注蛋白可在細胞內部內化及/或降解且可將該治療劑遞送至該細胞。

【英文】

Disclosed are bispecific modulators that include a therapeutic agent. Embodiments include bispecific modulators conjugated to therapeutic agents. Bispecific modulators can bind to a protein of interest and to an internalizing receptor on a cell surface. Once bound, the protein of interest can be internalized and/or degraded inside a cell and can deliver the therapeutic agent to the cell.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於靶向降解及治療劑之遞送之受體介導之胞吞作用

【英文發明名稱】 RECEPTOR-MEDIATED ENDOCYTOSIS FOR TARGETED DEGRADATION AND DELIVERY OF THERAPEUTIC AGENTS

【技術領域】

【0001】 本發明之態樣係關於用於經由靶向降解內化且遞送治療劑或治療部份至細胞的組成物及方法。

【先前技術】

【0002】 抗體藥物接合物(antibody-drug conjugate, ADC) 是一類用於例如靶向及治療癌症之藥物。ADC可能會出現低效活性及毒性副作用的問題，諸如脫靶效應。例如，藥物和治療劑可能因為持續的下游訊號傳導和毒性問題限制了投予濃度而表現出低效活性。此外，毒性副作用可能是由於與抗體結合的藥物或治療劑之過早釋放所致。因此，在較低濃度下具有持續作用效果之治療形式，以及提供更穩定的抗體-藥物連結之形式是被需要的。這是一個研究和開發的活躍領域。

【發明內容】

【0003】 本文揭示用於經由靶向蛋白降解將如治療劑或部份之分子遞送至細胞中的新穎試劑及方法。

【0004】 在一些實施例中，揭示如本文所描述之雙特異性調節劑。雙特異性調節劑可具有與其接合之治療劑。在一些實施例中，使細胞表面分子可結合之

抗原或可結合細胞表面分子之抗體或抗體片段融合至內化受體之配體或可結合內化受體或膜蛋白之抗體或抗體片段。在實施例中，在結合之後，雙特異性調節劑可使得細胞表面分子（例如所關注分子，諸如所關注蛋白）被細胞內化，且在一些實施例中，經內化細胞表面分子可被降解。在一些實施例中，將與雙特異性調節劑接合之治療劑遞送至細胞。在各種實施例中，雙特異性調節劑可靶向單重或多重膜蛋白。

【0005】 在一些實施例中，揭示使用本文揭示之雙特異性調節劑改良經內化細胞表面蛋白之降解的試劑及方法。在一些實施例中，此等試劑及方法可用於將治療劑有效遞送至細胞。在一些實施例中，將對某些蛋白酶敏感之肽連接子插入雙特異性調節劑中。在一些實施例中，肽連接子對組織蛋白酶敏感。

【0006】 揭示編碼此等分子之核酸、含有該等核酸之載體、及含有該等載體及/或表現如本文所揭示之雙特異性調節劑分子的細胞。

【0007】 在一些實施例中，揭示向對象投予雙特異性調節劑之方法。

【0008】 在一些實施例中，本文揭示之組成物及方法可用於癌細胞及非癌細胞。

【圖式簡單說明】

【0009】 提供某些繪示、圖表、或流程圖以允許較佳理解本發明。然而，應注意，圖式僅繪示本發明之選定實施例，且因此不應將其視為對範疇之限制。存在本發明之額外且同等有效的實施例及應用。

[**圖1**]係繪示患者中之CAR-T細胞療法之示意圖。

[**圖2**]繪示使用免疫抑制劑治療CAR-T細胞療法之後觀測到之毒性的示例性方法。

[**圖3**]繪示使用自殺基因或消除標記物治療CAR-T細胞療法之後觀測到之毒

性的示例性方法。

[圖4]繪示使用可逆基因切換治療CAR-T細胞療法之後觀測到之毒性的示例性方法。

[圖5]繪示作為增強CAR-T細胞功效之策略的可逆CAR-T調控機制。

[圖6]繪示使用如本文所揭示之靶向CAR內化及/或降解（雙特異性調節劑，包括TransTAC分子）（TransTAC係運鐵蛋白受體介導之靶向嵌合體(Transferrin receptor-mediated TArgeting Chimera)）控制CAR-T細胞活化之示例性方法。

[圖7]繪示TransTAC技術（例如，一種雙特異性調節劑）之示例性示意圖。細胞外蛋白（例如具有細胞外域之膜蛋白）可藉由用雙特異性調節劑（示為膜蛋白特異性抗體-運鐵蛋白融合蛋白），將例如針對目標膜蛋白之抗體（或其配體）繫栓至運鐵蛋白受體而選擇性內化及降解。

[圖8]繪示雙特異性調節劑/TransTAC技術之另一示例性示意圖。

[圖9]繪示雙特異性調節劑/TransTAC技術之另一示例性示意圖。

[圖10]繪示展示抗EGFR親和抗體-Fc-Tr TransTAC分子之表現（**左**）及與MCF10A EGFR過度表現細胞系一起培育TransTAC分子對EGFR水平之影響（**右**）的結果。

[圖11A]至[圖11B]繪示展示與A549細胞一起培育TransTAC分子對EGFR水平之影響(**A**)及MCF10A EGFR細胞殺滅(**B**)的結果。

[圖12]繪示展示TransTAC靶向有效內化受體的結果。

[圖13]繪示展示各種TransTAC蛋白在經培養細胞中之表現的示例性結果。

[圖14]繪示展示對CD19具有特異性之CAR之TransTAC靶向有效降低CAR水平（例如CAR被內化）的結果。

[圖15]繪示展示對CD19具有特異性之CAR的TransTAC靶向有效內化CAR的示例性結果。

[圖16]繪示展示在K562細胞存在下，Jurkat細胞上對CD19具有特異性之CAR的TransTAC靶向抑制Jurkat細胞活化的示例性結果。**[圖17]**繪示展示對CD19具有特異性之CAR之TransTAC靶向內化CAR/抑制CAR-T活化的示例性結果。

[圖18]繪示展示在K562細胞存在下對CD19具有特異性之TransTAC分子阻斷CAR-T細胞活化，且亦展示在K562細胞不存在下，TransTAC分子對Jurkat細胞具有極小作用之示例性結果。

[圖19A]至[圖19B]繪示CARTrap分子（CAR可結合之域與Fc區融合）、可結合CAR及內化受體之TransTAC分子、及可結合CAR及內化受體之TransTAC分子之二聚體的示意圖(**A**)，及在表現CAR之細胞上使用分子對CAR水平的結果(**B**)。

[圖19C]繪示**圖19B**中之細胞上之靶向CAR之螢光顯微圖。

[圖20A]至[圖20B]、**[圖20C]**、**[圖20D]至[圖20E]**、**[圖20F]至[圖20G]**、**[圖20H]**、及**[圖20I]**繪示經內化CAR不降解，但連接子工程改造（此處併入組織蛋白酶敏感性連接子）引起CAR降解之實施例。(**A**)展示用於此研究之各種分子的示意圖。GFLG指示對溶酶體組織蛋白酶敏感之Gly-Phe-Leu-Gly肽連接子。(**B**)展示當使用(**A**)中之各種分子時靶向CAR（抗CD3z）及肌動蛋白對照物（β-肌動蛋白）之西方墨點圖。(**C**)展示來自(B)之資料的圖式，其中CAR水平相對於β-肌動蛋白水平正規化。(**D**)展示使用(**A**)中之其他分子的如上西方墨點圖。(**E**)展示來自(**D**)之正規化資料之圖式。(**F**)展示可結合CAR及內化受體之TransTAC分子之二聚體的示意圖，其亦含有GFLG連接子。(**G**)展示使用(**F**)中所示之分子的西方墨點圖。(**H**)展示來自(**F**)之正規化資料之圖式。(**I**)展示篩選具有改良之抑制效能的額外組織蛋白酶敏感性TransTAC分子的結果。

[圖21A]至[圖21B]展示展現在Jurkat細胞(**A**)及初代T細胞(**B**)中，相比於CARTrap（CAR可結合之域與Fc區融合）之抑制，T細胞活性之TransTAC抑制更強力之結果。

[圖22A]及**[圖22B]**展示繪示CAR-TransTAC停止CAR-T細胞之腫瘤細胞殺滅，且當移除TransTAC分子時，CAR-T之腫瘤細胞殺滅恢復的結果。

[圖23A]至[圖23B]展示研究中所用之分子，包括基於親和抗體之EGFR TransTAC分子的示意圖(**A**)。(**B**)展示使用(**A**)中所示之分子自A549細胞表面移除EGFR之結果。資料展示使用基於親和抗體之TransTAC分子產生良好結果（IC_{50}改良大約10倍至50倍）。

[圖23C]至[圖23D]展示如使用MTT細胞增殖分析所測量，藉由(**A**)中所示之分子抑制細胞增殖的結果。資料展示使用基於親和抗體之TransTAC分子產生良好結果（IC_{50}改良大約10倍至50倍）。

〔**圖24A**〕係使用TransTAC技術內化使用CD20（例如非或緩慢內化受體）之抗體藥物接合物(ADC)，以自ADC（例如靶向B細胞惡性病之基於CD20之ADC）釋放所轉運之小分子的示例性方法之示意圖。

[圖24B]至[圖24C]展示此研究中所用之分子的示意圖(**B**)及測量分子之內化及降解的西方墨點法結果(**C**)。

[圖24D]展示來自**圖54(C)**之正規化資料之圖式。

[圖25A]至[圖25B]繪示展現藉由TransTAC內化蛋白及內化之可逆性之示例性資料。

[圖26]展示展現TransTAC可干擾IFNγ產生之示例性資料。

[圖27A]及**[圖27B]**展示各種細胞上之運鐵蛋白受體表現之示例性資料。

[圖28]展示可藉由TransTAC調控之細胞表面分子之一些實例。

[圖29A]及**[圖29B]**展示展現TransTAC可降解細胞中的EGFR及介導降解之基礎細胞機構之示例性資料。

[圖30A]、**[圖30B]**、及**[圖30C]至[圖30D]**展示用TransTAC治療肺癌之示例性方法。

[圖31]展示展現具有連接子變體之TransTAC可使CAR在CAR-Jurkat細胞中降解之示例性資料。

[圖32A]及**[圖32B]**展示展現TransTAC可降解乳癌細胞中之PD-L1的示例性資料。

[圖33]展示展現TransTAC可使淋巴瘤細胞中之CD20降解的示例性資料。

[圖34A]至[圖34C]及**[圖34D]**展示示例性TransTAC分子，其包括蛋白酶敏感性連接子，及用該等分子獲得之示例性資料。

[圖35]展示用含有各種蛋白酶敏感性連接子之TransTAC分子獲得的示例性資料。

[圖36A]至[圖36C]展示示例性TransTAC分子，其包括對運鐵蛋白結合具有特異性之抗體片段，及用該等分子獲得之示例性資料。

[圖37A]至[圖37B]展示TransTAC分子的實例及用該等分子獲得之示例性資料。

[圖38]展示在TransTAC之情況下使用之抗體藥物接合物之示例性圖式。

[圖39]展示藉由各種抗體藥物接合物分子，包括TransTAC藥物接合物分子獲得之示例性資料。

[圖40A]、**[圖40B]**、及**[圖40C]**展示藉由各種抗體藥物接合物分子，包括TransTAC藥物接合物分子獲得之示例性資料。

[圖41]展示各種TransTAC藥物接合物分子之示例性資料。

[圖42A]至[圖42E]及**[圖42F]至[圖42H]**展示TransTAC技術及TfR表現分析之示例性概述。**(A)**示例性TransTAC技術之示意圖。TransTAC在細胞表面誘導TfR與POI緊密接近，引起複合物共內化至早期胞內體(early endosome, EE)，其中組織蛋白酶裂解TransTAC且將POI與TfR分離。POI隨後遷移至晚期胞內體(late endosome, LE)/溶酶體以降解，而TfR再循環回細胞表面。**(B)**繪示示例性

TransTAC蛋白。製造TransTAC有效降解劑之一些示例性設計包括：(1)含有二個抗TfR結合子以結合且使TfR二聚體為胞吞作用作好準備(priming)，(2)在抗POI結合子與Fc之間具有組織蛋白酶B敏感性連接子，以胞內體裂解而將POI與再循環TfR分離，及(3)使用抗體結合子而非原生TF配體，以減少至再循環胞內體(recycling endosome, RE)之遷移。**(C)**各種非致瘤及癌細胞系之相對細胞表面TfR表現水平藉由流式細胞術表徵。相較於非致瘤細胞系，癌細胞系表現較高水平之TfR。資料表示3次獨立實驗。**(D)**基於MERAV資料庫，相較於正常組織，原發腫瘤中之相對TFRC RNA表現水平。TFRC表現在大部分腫瘤中顯著高於對應正常組織。（**圖42F**及**圖42G**中之T檢定展示總體上比較腫瘤與健康組織的顯著性(p=3.98e-89)，且得到14/19之個別腫瘤/健康組織對。女性生殖組織係子宮內膜、子宮頸、輸卵管、子宮肌層、卵巢、胎盤、及子宮。中樞神經系統(central nervous system, CNS)組織係基底神經節、腦幹、大腦皮質、海馬區、脊髓、及前庭上核。腦組織係丘腦下部、腦下腺、丘腦、神經節、及節狀神經節）。**(E)**原生T細胞中之相對TFRC RNA表現水平。與不活化T細胞相比，TfR在活化CD4及CD8 T細胞中上調大約6倍，具有統計顯著性（對於CD4 T細胞，p=1.25e-68，且對於CD8 T細胞，p=4.81e-68，**圖42H**）。

[圖43A]至[圖43L]展示示例性TransTAC降解劑工程改造。**(A)**示例性CAR-TransTAC及對照物之示意圖。TransTACv0.1具有單一CD19NT.1域、單一TF、及杵-臼(knob-in-hole, KIH) Fc，v0.2具有二個CD19NT.1、二個TF、及連接結合子之同二聚Fc，v0.4含有CD19NT.1與Fc之間的組織蛋白酶敏感性連接子，v0.5含有用於TfR結合之H7 scFv，v1.0含有H7及組織蛋白酶敏感性連接子。**(B)**經myc標記之抗CD19 CAR受體之示意圖。**(C)**經TransTACv0.1、v0.2、及對照物處理之CAR-Jurkat中之細胞表面CAR表現水平的流式細胞術測量結果。TransTACv0.2產生之CAR自細胞表面之清除率高於v0.1且無鉤子效應(hook effect)。資料表示2次獨立

實驗。**(D)**藉由西方墨點法之經TransTAC處理之CAR-Jurkat中之全細胞CAR水平之表徵。TransTACv1.0降解大約80% CAR；v0.2未引起顯著CAR降解。（**E至H**）展示不同TransTAC改變POI之細胞內遷移之示意圖。v0.4及v1.0中之組織蛋白酶敏感性連接子之裂解使得POI與TfR分離，因此增強POI之LE/溶酶體遷移及降解；v0.5及v1.0中之H7 scFv減少複合物至RE之遷移，因此當存在裂解連接子時增加EE及後續蛋白分解加工中POI之比例。**(I, J)**用各種TransTAC分子處理之共表現CAR-GFP（綠色）及胞內體/溶酶體標記物-mCherry（紅色）之希拉細胞(Hela cell)之代表性螢光影像。細胞核用Hochest（藍色）染色。未經處理(UT)或經對照物處理之細胞之CAR-GFP侷限於細胞膜。v0.5及v1.0引起CAR-GFP之有效降解，由顯著更低GFP信號體現。經v0.2處理之細胞主要將CAR運輸至RE，展示CAR-GFP與mCherry-Rab11之共定位（白色箭頭）。經v0.5處理之細胞將CAR運輸至EE，展示CAR-GFP與mCherry-Rab5之共定位（白色箭頭）。**(K)** CAR-GFP與Rab5 (EE)、EEA1 (EE)、及Rab11 (RE)標記物共定位之皮爾森(Pearson)關聯度分析。T檢定展示用v0.2相對於v0.5處理之細胞之Rab5、EEA1、Rab11與CAR共定位統計上不同。**(L)** CAR-GFP與Rab7 (LE)及Lamp1（溶酶體）標記物共定位之皮爾森關聯度分析。T檢定展示v0.2相對於v0.4及v0.5相對於v1.0之Rab7及Lamp1與CAR共定位在統計上顯著。對於k及l，用於各分析之細胞數目如下：對於v0.2，對於EEA1、Rab5、及Rab11標記物分別係N=12、N=12、及N=13。對於v0.5，對於EEA1、Rab5、及Rab11標記物分別係N=10、N=22、及N=15。對於v0.2、v0.4、v0.5、及v1.0，Lamp1標記物分別N=16、N=21、N=13、及N=13。

[圖44A]至[圖44D]展示研發用於各種膜目標之TransTAC降解劑的實例。**(A)**本發明研究中由TransTAC靶向之膜蛋白的示意圖。此等目標係表現於癌細胞或免疫細胞表面上之合成或原生、單重或多重蛋白。**(B)**藉由西方墨點法分析之MDA-MB-231乳癌細胞中TransTAC之PD-L1降解。阿特珠單抗(atezolizumab)之

scFv或Fab形式用作PDL1結合部份。**(C)** A549肺癌細胞中TransTAC之EGFR降解。親和抗體用作EGFR結合部份。**(D)** TransTAC之CD20降解。利妥昔單抗(rituximab)之Fab形式用作CD20結合部份。

[圖45A]至[圖45H]及**[圖45I]**展示TransTAC、機制、及活體內表徵之示例性結構-活性關係(structure-activity relationship, SAR)研究。**(A)**經TransTAC處理之CAR-Jurkat中之細胞表面CAR水平之時程測量結果，揭露TransTAC介導之CAR內化之快速動力學。**(B)**呈不同蛋白幾何結構之由一或二個抗POI及抗TfR結合子之複本組成的CAR-TransTAC變體之示意圖。**(C)**用(B)中概述之CAR-TransTAC變體處理之CAR-Jurkat中的細胞表面CAR水平測量結果。結果突出顯示在調節蛋白內化中具有二個相對於一個TfR結合子（v0.5相對於v0.7）及幾何結構（v0.8相對於v0.9）的影響。資料表示3次獨立測量。**(D)**與H7-Fc融合蛋白之競爭分析。在H7-Fc下觀測到CAR內化之濃度依賴性減少，證明內化經由TfR介導。資料表示3次獨立測量。**(E)** TransTAC基礎降解路徑之研究。因為在用EGFR-TransTAC處理之A549細胞中降解由巴弗洛黴素(bafilomycin)充分抑制，完整溶酶體功能對於降解而言係關鍵的。**(F)** TransTAC處理下之全細胞TfR水平測量結果。在經PDL1 TransTAC處理之MDA-MB-231細胞中TfR水平保持恆定，同時PD-L1降解。**(G)**評估經由IP注射之TransTAC安全性及血清半衰期的小鼠實驗之示意圖。**(H)** TransTAC或對照IgG注射之後隨時間推移小鼠之體重監測。結果揭露，小鼠體重隨時間推移無可觀測的影響，展示分子耐受良好。每處理組N=2。**(I)**隨時間推移CD20-TransTAC及IgG對照物之血漿水平之西方墨點法定量。每處理組N=2。

[圖46A]至[圖46G]展示EGFR-TransTAC對耐TKI性肺癌細胞之示例性靶向。**(A)**在肺癌細胞中產生耐藥性突變及可用治療選項之示意圖。EGFR Del19及L858R突變體可藉由第一代及第二代TKI靶向，T790M可由奧希替尼(osimertinib)靶向，但具有額外C797S突變之細胞無可用的靶向療法選項。**(B)**設計成具有不同

可裂解連接子及TfR結合子之EGFR TransTAC的示意圖。**(C)**用(**B**)中所繪示之EGFR TransTAC變體處理之PC9 WT細胞之細胞存活率分析。v0.5及v1.0引起強力細胞抑制；親和抗體-Fc對照物或v0.2無作用。資料表示3次獨立實驗。**(D)**展示PC9 WT細胞及PC4 GR4 C797S細胞中之有效TransTAC1.0介導之EGFR降解的西方墨點圖。**(E)**經TransTAC及TKI處理之肺癌細胞PC9 WT、PC9 GR4、PC9 GR4 C797S、及正常纖維母細胞系HFF-1之細胞存活率分析。PC9 WT細胞對所有三種TKI均有反應；含有T790M突變之PC9-GR4對吉非替尼(gefitinib)呈現耐藥性；PC9 GR4 C797S除阿法替尼(afatinib)及吉非替尼之外亦對奧希替尼呈現耐藥性；所有三個PC9細胞系均由EGFR-TransTAC抑制。TKI及TransTAC均未引起HFF-1細胞系中之顯著毒性。資料表示3次獨立實驗。**(F)**與TKI及卡鉑/太平洋紫杉醇化學療法組合相比，在PC9 WT癌細胞及HFF-1健康細胞之共培養分析中，測試TransTAC功效及特異性。PC9 WT細胞及HFF-1細胞分別表現GFP及mCherry。TransTAC及TKI特異性抑制PC9 WT癌細胞，同時避開HFF-1細胞；化學療法抑制二種細胞類型。**(G)**使用PC9 GR4 C797S癌細胞及HFF-1健康細胞共培養進行(F)之實驗。TransTAC及化學療法抑制癌細胞，但TKI不抑制；另外，TransTAC及TKI對HFF-1細胞不產生細胞毒性，但化學療法治療抑制HFF-1。

[圖47A]至[圖47B]展示野生型(wildtype, WT) CD19胞外域及變體之Fc融合物之示例性表徵。CD19ecto-WT-Fc展示SDS-PAGE凝膠中之聚集，而來源於酵母呈現之變體卻不。在四種變體中，鑒於CD19NT.1之高表現水平，選擇其進行CAR-TransTAC工程改造。

[圖48A]至[圖48E]展示由TransTAC變體介導之示例性不同CAR降解效率。**(A)**不同代之CAR-TransTAC及CD19NT.1-Fc對照物之示意圖。**(B)**展示對照物及v0.2均不引起CAR降解之西方墨點圖。**(C)**展示v0.4-GFLG之西方墨點圖，其含有CD19NT.1與Fc域之間的組織蛋白酶敏感性GFLG連接子，引起大約40至50%之

CAR降解。含有Fc與TF域之間的可裂解連接子的v0.3-GFLG不引起顯著CAR降解，可能歸因於Fc介導之CAR再循環。**(D)**展示v0.4之不同連接子變體引起不同CAR降解效率之西方墨點圖。**(E)**展示v1.0之不同連接子變體引起不同CAR降解效率之西方墨點圖。在所有變體中，連接子GFLG-VR及VR展示最高降解。

[圖49A]至[圖49D]及**[圖49E]至[圖49F]**展示經內化CAR與各種胞內體/溶酶體標記物之示例性共定位分析。（**A至C**）用各種TransTAC或對照物處理之共表現CAR-GFP（綠色）及胞內體/溶酶體標記物-mCherry（紅色）之希拉細胞之代表性螢光影像。EEA1：EE標記物，Rab7：LE標記物，Lamp1：溶酶體標記物。細胞核用Hochest（藍色）染色。**(D)**CAR-GFP與五種胞內體/溶酶體標記物共定位之皮爾森關聯度分析。T檢定展示用v0.2相對於v0.5處理之細胞之Rab5、EEA1、Rab11與CAR共定位統計上不同，且v0.2相對於v0.4及v0.5相對於v1.0之Rab7及Lamp1與CAR共定位在統計上顯著。用於分析之細胞數目如下：對於對照物、UT、v0.2、v0.4、v0.5、及v1.0，EEA1標記物分別係N=5、N=4、N=12、N=15、N=10、及N=11。對於對照物、UT、v0.2、v0.4、v0.5、及v1.0，Rab5標記物分別係N=12、N=11、N=12、N=15、N=22、及N=17。對於對照物、UT、v0.2、v0.4、v0.5、及v1.0，Rab7標記物分別係N=9、N=7、N=8、N=12、N=26、及N=11。對於對照物、UT、v0.2、v0.4、v0.5、及v1.0，Rab11標記物分別係N=9、N=6、N=13、N=13、N=15、及N=22。對於對照物、UT、v0.2、v0.4、v0.5、及v1.0，Lamp1標記物分別係N=17、N=12、N=16、N=21、N=13、及N=13。（**E至F**）將組織蛋白酶敏感性連接子併入至TransTAC中增強LE/溶酶體遷移。用TransTACv0.2相對於v0.4處理之共表現CAR-GFP（綠色）及mCherry-Rab7或Lamp1-mCherry（紅色）之希拉細胞之代表性螢光影像。細胞核用Hochest（藍色）染色。在比v0.2影像1000×更多暴露下收集v0.4 GFP影像，以得到足夠GFP信號用於圖2i中之皮爾森係數分析。經v0.4處理之細胞展示經內化CAR-GFP與mCherry-Rab7及Lamp1之共定位（白色

箭頭）。

[圖50A]至[圖50C]展示用於各種膜蛋白之TransTAC降解劑之示例性表徵。不同連接子及幾何結構設計引起不同的降解效率。**(A)**展示對照物或v0.2及v0.4 PDL1 TransTAC變體不引起MDA-MB-231細胞中許多目標降解之西方墨點圖。**(B)**展示EGFR TransTACv0.2不引起A549細胞中許多目標降解，而具有不同連接子之v0.4或v1.0引起不同程度之降解之西方墨點圖，其中v1.0-EVR及GFLG-VR產生最高降解效率。**(C)**展示利妥昔單抗-scFv-Fc對照物不引起Raji細胞中顯著CD20降解之西方墨點圖。

[圖51A]至[圖51E]展示TransTAC調控初代CAR-T細胞活性之實例。(A)使用CAR-TransTAC可逆地控制CAR-T細胞之示意圖。CAR自細胞表面之TransTAC介導之移除防止CAR-T細胞與CD19+腫瘤細胞接合，因此抑制細胞介素釋放及細胞毒性。**(B)**初代CAR-T細胞共培養分析之設置之示意圖。測量分泌之IFN-水平以判定在CD19+ A375細胞及TransTAC存在下之CAR-T細胞活化水平；活細胞螢光顯微法用於判定抗腫瘤作用。**(C)**用IFN分裂-螢光素酶分析(Promega)測量在(b)中所述之共培養分析中之人類初代CAR-T細胞IFN-釋放。IFN-分泌被TransTACv0.4以劑量依賴性方式抑制。TransTAC展示大約0.4 nM之IC50。資料表示2次獨立實驗。**(D)**展示用CAR-TransTACv4可逆地控制CAR-T細胞介導之A375殺滅的經mCherry標記之A375細胞之螢光顯微圖。**(E)**亮場與mCherry通道影像之重疊，展示CAR-T細胞介導A375殺滅活性在TransTAC隨時間推移清除之後恢復。

[圖52A]至[圖52C]展示EGFR TransTAC之示例性表徵。**(A)**展示EGFR-TransTAC使得過度表現EGFR之HEK293細胞中之40至50%目標降解之西方墨點圖，該水平顯著低於A549及PC9細胞，可能因為TfR表現水平較低。**(B)**基於別處呈現之資料，PC9細胞中之TransTACv1.0及TKI阿法替尼、吉非替尼、及奧希替尼之IC50。**(C)**反映腫瘤/健康細胞對各種處理之不同敏感性的PC9 (GFP)/HFF-1

(mCherry)細胞比率之流式細胞術分析。資料表示3次獨立實驗。

[圖53A]至[圖53G]展示功能化雙特異性調節劑藥物接合物之實例。

[圖54A]至[圖54C]展示使用抗體藥物接合物(ADC)或與雙特異性調節劑接合之治療劑（在圖式中稱為降解劑-ADC或DDC）將治療劑傳遞至細胞的示例性示意圖。**(A)**展示ADC可對於非內化、緩慢內化、或再循環細胞表面目標無效。傳統ADC在靶向天然地遷移至溶酶體以進行降解及藥物釋放之自內化及降解受體時起作用。**(B)** DDC（具有接合治療劑之雙特異性調節劑）由於其驅動目標及結合降解劑之溶酶體遷移，從而在二種情形下允許有效藥物釋放，可有效針對內化、及非內化、及再循環、及非再循環目標。**(C)**目標細胞上之所有受體用於遞送DDC之情況下，有效細胞內藥物濃度之示例性模擬。

[圖55A]至[圖55F]及[圖55G]展示設計CD20 TransTAC降解劑及其在影響B細胞活化方面之作用的實例。**(A)** CD20 TransTAC之示例性機制。在實施例中，TransTAC可係一個臂結合所關注目標（諸如CD20），且另一個臂結合運鐵蛋白受體(transferrin receptor, TfR)之異雙特異性抗體，其中組織蛋白酶敏感性連接子橋接二個結合域。不希望受理論約束，誘導CD20與TfR接近可引起CD20及TfR共胞吞至早期胞內體中，其中組織蛋白酶可裂解掉連接子。CD20及其結合子可遷移至溶酶體以降解，而TfR及其結合子可再循環。**(B, D)**基於Fab或scFv之CD20 TransTAC及對照物之示意性實例。**(C)**展示其他示例性CD20 TransTAC分子。**(E, F, G)**探究CD20在B細胞活化中之作用的實驗之示意圖及示例性結果。人類B細胞系Raji細胞用TransTAC處理以誘導CD20降解，及用對照物處理24小時。次日，對細胞進行計數且等分至分析盤中。在盤中靜置1小時之後添加F(ab')2抗人類IgG及IgM以活化細胞。第二天，測量B細胞活化標記物CD69及CD86以判定B細胞活化之水平。

[圖56A]至[圖56B]及[圖56C]至[圖56F]展示靶向Raji淋巴瘤細胞中CD20

DDC實施例相較於ADC之活體外及活體內活性。**(A)**描繪1類DDC之示例性示意圖，其中經加工之TransTAC藥物接合物遵循TfR再循環路徑，產生低藥物釋放功效。在此實例中，展示治療劑與雙特異性調節劑之Fc區的接合。細胞存活率分析展現相較於ADC對應物，用此類DDC處理之Raji細胞之癌細胞靶向功效適度改良。資料表示三次獨立實驗，且誤差條表示標準偏差。**(B)** 2類DDC之示例性圖示，其中經加工之TransTAC藥物接合物伴隨目標蛋白進行溶酶體介導之降解，得到顯著較高藥物釋放功效。在此實例中，展示治療劑與所關注CD20蛋白結合子(POIB)之接合。用ADC及DDC處理之Raji細胞之細胞存活率分析展現DDC具有<100 pM之IC50，反映相比於ADC對應物超過100倍之改良。資料表示三次獨立實驗，其中誤差條指示標準偏差。**(C)**概述腫瘤抑制研究及通用處理程序之示例性示意圖。將經GFP標記之Raji細胞皮下注射至雌性裸小鼠之側腹中。**(D)**在腹膜內投予ADC及DDC之後檢查裸小鼠異種移植模型中之抗腫瘤功效。PBS充當媒劑對照物。對於PBS，樣本大小係N=4，對於ADC，N=4，且對於DDC，N=7，其中經由測徑規判定腫瘤大小。**(E)**西方墨點法分析展現在DDC存在下之中靶CD20降解，但在ADC或PBS對照物下沒有。**(F)**跨越三個處理組之小鼠的存活率曲線。卡本-麥爾(Kaplan-Meier)存活率曲線指示相較於經ADC或PBS處理之對照組，經DDC處理之負載腫瘤小鼠的存活率改良。

[圖57A]至[圖57B]展示**(A)**相較於GFLGGVR (SEQ ID NO: 144)之裂解，藉由重組組織蛋白酶B在pH 4.4下酵母上之指示連接子的裂解。**(B)**相較於GFLGGVR (SEQ ID NO: 144)，藉由重組組織蛋白酶B在pH 6.4下酵母上之指示連接子的裂解。

【實施方式】

【0010】 相關申請案之交互參照

【0011】 本申請案主張於2022年9月20日申請之美國臨時專利申請案第63/376,389號及於2023年4月28日申請之美國臨時專利申請案第63/462,828號之優先權，該等臨時專利申請案之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0012】 本文中所引用之所有專利、專利申請案及公開案均特此以全文引用之方式併入本文中。此等公開案之揭示內容特此以全文引用的方式併入本申請案中，以更全面地描述截至本文中描述及主張之本發明為止，如所屬技術領域中具有通常知識者已知之目前最佳技術。

【0013】 本專利揭示內容含有受著作權保護之材料。著作權所有者不反對該專利文獻或專利揭示內容如其出現在美國專利及商標局之專利檔案或記錄中一般，而被任何人傳真複製，但在其他情況下保留任何及所有著作權。

【0014】 **序列表**

【0015】 本申請案含有序列表，該序列表已以ASCII格式以電子方式提交且特此以全文引用的方式併入本文中。在[]上產生之該ASCII複本命名係[]且大小係[]位元組。

【0016】 靶向蛋白降解(Targeted protein degradation, TPD)係藥物探索及藥理學中正在快速成長之領域。作為對傳統藥物模態(modality)之補充，TPD分子提供解決具有挑戰性之目標、提高當前使用之藥物之治療潛能、及其類似者的新穎治療機制。儘管此領域中之許多工作係專注於針對細胞內目標之小分子，但誘導細胞外蛋白之靶向降解係一個新的機遇。在一些實施例中，用於靶向此類降解之試劑亦可用於將與該等試劑接合之治療劑遞送至細胞。在一些實施例中，治療劑與經歷靶向降解之分子的接合可改良某些藥物之遞送。

【0017】 鐵係細胞之基本元素，且其運輸藉由運鐵蛋白受體(TfR)推進。TfR以每秒500個分子/細胞之平均內化速率，作為再循環受體經歷快速胞吞作用，使得其成為已知之內化最快之受體之一。此外，TfR在對鐵具有高需求之細胞中

上調。此包括快速分裂癌細胞及活化T細胞。此等細胞中之TfR表現高於非分裂或緩慢分裂之正常組織。TfR可以可使用本文所描述之試劑及方法之足夠水平在非癌細胞上表現。

【0018】 在本文中，利用TfR之此等特徵且採用蛋白工程改造策略來研發用於使藥物靶向至細胞之新技術。本文中，此技術之平台稱為運鐵蛋白受體靶向嵌合體(TransTAC)，且在本文中可稱為雙特異性調節劑。在一些實施例中，TransTAC係使所關注蛋白(protein of interest, POI)與TfR在細胞表面緊密接近，並誘導POI/TfR複合物之胞吞作用及隨後之溶酶體介導之POI降解的異雙特異性抗體。TransTAC可有效降解各種類型之膜蛋白，包括單重、多重、原生、及合成受體，展示各種細胞系統中所有目標之超過80%之降解效率。TransTAC之值得注意的特徵係其靶向內化之快速動力學，以分鐘計之時間標度發生，使其成為快速減弱細胞表面表現，且有效遞送與TransTAC分子接合之藥物之有價值的分子工具。此外，TransTAC分子係完全重組、模組化、及癌症特異性的。此等性質使得TransTAC成為用於以疾病特異性方式操縱細胞表面目標之多樣化技術。

【0019】 TransTAC在基本研究及轉化應用中均可具有廣泛適用性。本文中展現TransTAC將治療劑遞送至細胞之非限制性應用。

【0020】 TransTAC係將再循環配體/受體相互作用重新用於靶向蛋白內化及降解之首種雙特異性調節劑技術，從而可以顯著地擴大在細胞表面上可適合於此類目的之效應子的範疇。

【0021】 嵌合抗原受體(chimeric antigen receptor, CAR) T細胞已成為用於患有惡性血液病之患者之有前景的療法（**圖1**）。然而，在一些情況下，CAR-T療法可在接受此等細胞之患者中引起副作用，包括細胞介素釋放症候群(cytokine-release syndrome, CRS)及免疫效應細胞相關神經毒性症候群(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)。

【0022】 已產生若干調控機制來活體內控制CAR-T細胞，以應對此等不良事件。然而，因為在CAR-T臨床試驗中持續報導出現毒性及死亡，此等策略尚未令人滿意地滿足當前需求。

【0023】 本文揭示調節CAR-T細胞活性以及使治療劑靶向至其他細胞膜蛋白（例如受體）之模組化及可逆之新策略。通常，方法不需要對CAR-T細胞進行額外基因工程改造。在一些實施例中，此等策略可調節CAR-T毒性。在一些實施例中，此等策略可增加CAR-T細胞療法之功效。在一些實施例中，此等策略係基於靶向受體之內化及治療劑之遞送。

【0024】 在一些實施例中，雙特異性調節劑，包括例如運鐵蛋白受體介導之靶向嵌合體或TransTAC分子，可將CAR受體共定位至內化細胞表面蛋白。在實施例中，雙特異性調節劑可下調CAR之細胞表面水平。在實施例中，雙特異性調節劑可抑制CAR-T細胞活化及/或功能。

【0025】 在實施例中，雙特異性調節劑可具有第一部分或部份，其係特異性結合細胞上之目標分子（例如所關注分子，諸如所關注蛋白，如CAR、EGFR、CD20）的抗體、抗體片段、或替代性抗體骨架，及第二部分或部份（例如運鐵蛋白或抗體或抗體片段），其可結合細胞表面上之內化分子（例如運鐵蛋白受體）。在實施例中，雙特異性調節劑可具有係細胞上之目標蛋白之抗原或配體（例如針對CD19特異性CAR，CD19抗原或其變體）的第一部分。在實施例中，雙特異性調節劑可具有係可特異性結合細胞上之目標分子（例如所關注分子，諸如所關注蛋白）的抗體或抗體片段的第一部分。雙特異性調節劑可具有結合細胞表面上之內化蛋白（例如運鐵蛋白受體）的第二部分。雙特異性調節劑與目標分子及內化蛋白的結合引起目標分子內化。

【0026】 在一些實施例中，雙特異性調節劑具有與其接合之治療劑。在一些實例中，治療劑可與雙特異性調節劑之第一部份（例如所關注蛋白結合子或

POIB）接合。在一些實施例中，治療劑可與雙特異性調節劑之其他區域接合。在一些實施例中，治療劑可與第一部份與第二部份（運鐵蛋白受體結合子或TRB；或運鐵蛋白受體結合構件）之間的連接子接合。在一些實施例中，此連接子可具有抗體Fc區。在一些實施例中，治療劑可與此抗體Fc區接合。在一些實施例中，治療劑可藉由生物接合反應與雙特異性調節劑接合。

【0027】 在一些實施例中，雙特異性調節劑不需要對CAR-T受體或CAR-T細胞進行工程改造且可應用於已經批准或正在臨床研發之CAR-T療法。

【0028】 在其他實施例中，雙特異性調節劑可係可逆的。可逆性可提供對CAR-T細胞活性之微調，例如以進行毒性管理及/或使細胞再生以繼續治療。

【0029】 在一些實施例中，雙特異性調節劑可針對靶向不同腫瘤抗原之CAR-T細胞，例如藉由替換設計中所用之組分來定製（亦即捕獲劑(trap)及/或調節劑可係模組化的）。在一些實例中，雙特異性調節劑可靶向至除嵌合抗原受體(CAR)以外的膜蛋白或受體。

【0030】 亦揭示用於增強CAR-T功效之方法。CAR-T細胞之暫時「休息(rest)」可逆轉CAR-T耗竭。在一些實施例中，藉由使CAR-T細胞在「活動(active)」與「休眠(resting)」狀態之間交替，所揭示之可逆CAR調節劑可增加CAR-T細胞之功效。

【0031】 亦揭示靶向癌細胞，包括具有耐藥性突變之癌細胞之方法。癌症可快速演化以逃避療法，一般產生導致治療失敗及疾病再發之耐藥性突變。EGFR之C797S突變例如在非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)之治療中引起挑戰。C797S突變在用第三代EGFR酪胺酸激酶抑制劑(tyrosine kinase inhibitor, TKI)奧希替尼治療後大約10至26%之NSCLC患者中出現，其影響關鍵殘基C797，該殘基與不可逆TKI形成共價鍵。因此，現有TKI對疾病變得無效。需要研發靶向此等耐藥性致癌基因之藥物。

【0032】 揭示EGFR TransTAC降解劑之研發，其用於靶向EGFR驅動肺癌，包括具有C797S突變之患者群體。本文展示(1) EGFR TransTAC可有效地降解耐藥性EGFR突變蛋白且從而抑制癌症生長，及(2) EGFR TransTAC可由於癌細胞上TfR過度表現而特異性地靶向癌細胞，同時避開健康細胞。本文所揭示之試劑及方法可用於並非癌細胞之細胞上。

【0033】 本文中提供一或多個實施例之詳細描述。然而，應理解，本發明可以各種形式體現。因此，本文所揭示之特定細節不應解釋為限制性的，而係作為申請專利範圍之依據及作為教示所屬技術領域中具有通常知識者以任何適當方式採用本發明的代表性依據。

【0034】 除非上下文另外明確規定，否則單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個指示物。當與用語「包含(comprising)」結合用於申請專利範圍及/或本說明書中時，用詞「一(a/an)」之使用可意謂「一個(one)」，但其亦與「一或多個(one or more)」、「至少一個(at least one)」、及「一個或多於一個(one or more than one)」之含義相符。

【0035】 除非另外明確陳述，否則在本文中使用片語「例如(for example)」、「諸如(such as)」、「包括(including)」、及其類似片語中之任一者應理解為遵循此規則。類似地，「實例(an example)」、「例示性(exemplary)」、及其類似用語應理解為非限制性的。

【0036】 用語「實質上(substantially)」允許不會負面地影響預期目的之與描述之偏差。描述用語應理解為由用語「實質上」修飾，即使未明確敍述用詞「實質上」。

【0037】 用語「包含(comprising)」、及「包括(including)」、及「具有(having)」、及「涉及(involving)」(及類似地「包含(comprises)」、「包括(includes)」、「具有(has)」、及「涉及(involves)」)、及其類似用語可被互換地使用且具有相同含義。特定言

之，該等用語中之各者與通用「包含(comprising)」美國專利法律定義一致地定義，且因此被解釋為意謂開放用語含義「至少以下(at least the following)」，且亦解釋為不排除額外特徵、限制、態樣等。因此，舉例而言，「涉及步驟a、b、及c之程序(a process involving steps a, b, and c)」意謂該程序至少包括步驟a、b、及c。無論何處使用用語「一(a/an)」時，應理解成「一或多個」，除非在上下文中此類解釋不通。

【0038】 如本文所用，用語「約(about)」可指大約、粗略、在附近、或在範圍內。當用語「約」與數值範圍結合使用時，其藉由向上或向下擴展所闡述數值之邊界來調整該範圍。用語「約」在本文中用於修飾數值高於及低於所述值：向上或向下（更高或更低）20百分比的偏差。

CAR-T細胞、毒性、及控制毒性

【0039】 嵌合抗原受體(CAR) T細胞已成為用於患有晚期B細胞癌症之患者之有前景的治療（**圖1**）。然而，由於缺乏對轉輸之CAR-T細胞之控制，療法之普遍應用可能受到可能危及生命之毒性之限制。毒性係研發針對血癌及實體腫瘤二者之CAR-T療法的障礙。最近已在文獻中論述了CAR-T療法之報導死亡（Neelapu, Sattva S.等人，「Toxicity management after chimeric antigen receptor T cell therapy: one size does not fit 'ALL'.」Nature reviews Clinical oncology 15.4 (2018): 218-218）。

【0040】 細胞介素釋放症候群(CRS)及免疫效應細胞相關神經毒性症候群(ICANS)係在CAR-T細胞療法之後觀測到之二種最常見毒性。

【0041】 CRS之特徵可在於高熱、低氧、低血壓、或多器官毒性；其在37%至93%淋巴瘤患者中及77%至93%白血病患者中發展。ICANS之特徵在於混淆、譫妄、癲癇、或腦水腫；其在23%至67%淋巴瘤患者中及40%至62%白血病患者

中發展。嚴重CRS及ICANS需要在加護病房環境中進行監測及治療，且由於不可管理之CRS或ICANS毒性，已報導多例死亡。

【0042】 針對此等毒性，目前在使用三種類型之治療。

【0043】 在一些情況下，患者用免疫抑制劑治療（**圖2**），該等免疫抑制劑包括全身性皮質類固醇、IL-6受體抗體（例如，托珠單抗(tocilizumab)）、淋巴細胞毒性抗CD52抗體（例如，阿侖單抗(alemtuzumab)）、酪胺酸激酶抑制劑（例如，達沙替尼(dasatinib)）（LCK抑制劑不抑制已經活化之T細胞）、及其類似者。然而，此等治療存在侷限性。舉例而言，用高劑量類固醇治療可限制CAR-T細胞具有功能性之時間跨度且可誘導血液發育不全及毒性。抗IL6受體抗體具有多種生物活性且可非特異性地抑制免疫系統（Bonifant, Challice L.等人，「Toxicity and management in CAR T-cell therapy.」Molecular Therapy-Oncolytics 3 (2016): 16011）。

【0044】 在一些情況下，患者用自殺基因或消除標記物治療（**圖3**），該等自殺基因或消除標記物包括iCasp9、抗CD20（例如利妥昔單抗）、抗EGFR（例如西妥昔單抗(cetuximab)）、及其類似者。然而，此等治療存在侷限性。舉例而言，此等治療可不可逆及/或永久地自身體消除CAR-T細胞（Brandt, Lærke JB等人，「Emerging approaches for regulation and control of CAR T cells: a mini review.」Frontiers in Immunology 11 (2020): 326）。

【0045】 在一些情況下，具有可切換CAR受體之CAR-T細胞可用於患者中（**圖4**），包括分裂CAR (split-CAR)、SMaSh-CAR、CAR PROTAC、及其類似者。然而，此等治療存在侷限性。舉例而言，此等治療可損害CAR-T活性，切換可發生滲漏(leaky)，且切換可具有免疫原性（Labanieh, Louai等人，「Enhanced safety and efficacy of protease-regulated CAR-T cell receptors.」*Cell* 185.10 (2022): 1745-1763）。

【0046】 然而，已知可逆CAR-T調控機制可用於增強CAR-T功效（**圖5**）。

組成型CAR-T細胞可表現出增加水平之耗竭相關蛋白。然而，在一些實施例中，短暫的「休息」可逆轉耗竭表型。在一些實施例中，調控之CAR可以可逆地關閉且接通以使CAR-T細胞在「關閉(Off)」與「接通(On)」狀態之間切換（Weber, Evan W.等人，「Transient rest restores functionality in exhausted CAR-T cells through epigenetic remodeling.」Science 372.6537 (2021): eaba1786; Labanieh, Louai等人，「Enhanced safety and efficacy of protease-regulated CAR-T cell receptors.」Cell 185.10 (2022): 1745-1763）。

【0047】 在本文所揭示之本發明之一些實施例中，雙特異性調節劑（例如TransTAC分子）用於將治療劑遞送至細胞，包括癌細胞。

雙特異性調節劑

【0048】 在一些實施例中，本文所揭示之用於調控細胞表面上之分子（例如所關注分子，諸如所關注蛋白）及/或此類分子之調控活性的策略可以使用雙特異性調節劑方法。在一些實施例中，雙特異性調節劑分子可具有至少二個部份。第一部份可係細胞表面分子可結合之配體或可結合細胞表面分子（例如所關注分子，諸如所關注蛋白）之抗體或抗體片段。第二部份可係可結合細胞上之內化受體或膜蛋白的分子。在實施例中，第二分子可係結合細胞上內化受體或膜蛋白的抗體或抗體片段。在實施例中，雙特異性調節劑可係雙特異性抗體。

【0049】 在一些實施例中，雙特異性調節劑方法可以調控除細胞表面上之分子以外的分子。在一些實施例中，雙特異性調節劑可結合及內化（及可選地降解）存在於細胞外/外部環境中之蛋白。在一些實施例中，此等可係可溶性蛋白。在一些實施例中，作為非限制性實例，此等蛋白可包括自體抗體、細胞介素、酶、及其類似物。

【0050】 在實施例中，具有此等二個部份之雙特異性調節劑可結合細胞表

面或其他分子或被其結合，且可結合內化受體或膜蛋白。在此類結合之後，內化受體或膜蛋白可使得細胞表面或其他分子（例如所關注分子，諸如所關注蛋白）內化至細胞中（例如胞吞作用）。在實施例中，經內化細胞表面或其他分子可降解。在實施例中，此減少細胞表面上之細胞表面分子之量。在實施例中，經內化細胞表面分子不具有功能性。在一些實施例中，雙特異性調節劑之第一部份所靶向之細胞表面分子不同於第二部份所靶向之分子）。

【0051】 在一些實施例中，向對象投予雙特異性調節劑可以用於膜或其他蛋白之靶向內化。在一些實施例中，向對象投予雙特異性調節劑可用於膜或其他蛋白之靶向降解。

【0052】 在一些實施例中，向細胞添加雙特異性調節劑或向患者投予可以引起細胞表面上或細胞外部之蛋白的靶向內化及/或降解。在一些實施例中，此內化/降解係可逆的。舉例而言，當細胞不再暴露於雙特異性調節劑時，雙特異性調節劑對其具有特異性之膜蛋白不再內化/降解。通常，膜蛋白仍合成且運輸至細胞膜。因此，當雙特異性調節劑被移除或不再向對象投予時，不存在內化/降解蛋白之刺激物。在一些實施例中，可以藉由雙特異性調節劑內化但不降解之細胞膜蛋白可以使用亦含有蛋白酶敏感性連接子之雙特異性調節劑內化及降解。如別處所論述，在雙特異性調節劑內置放蛋白酶敏感性連接子可以提供在細胞內部所關注的靶向細胞蛋白自雙特異性調節劑之釋放。

【0053】 在一些實施例中，細胞表面或其他分子（例如所關注分子，諸如所關注蛋白）之內化及降解可殺死細胞（例如在細胞表面分子係細胞存活或細胞分裂所需的實施例中；在一些實施例中，EGFR）。在一些實施例中，細胞表面或其他分子之內化及降解不殺死細胞（例如在細胞表面或其他分子不係細胞存活或細胞分裂所需的實施例中：在一些實施例中，CAR）。

【0054】 在一些實施例中，雙特異性調節劑或其部分之內化可涉及受體介

導之胞吞作用，亦稱為格形蛋白介導之胞吞作用。在一些實施例中，雙特異性調節劑之內化可涉及非格形蛋白依賴性之胞吞作用。在一些實施例中，雙特異性調節劑之內化可涉及吞噬作用。

【0055】 在實施例中，第一部份所靶向之細胞表面分子或分子（例如所關注分子，諸如所關注蛋白）可係CAR分子。在一些實施例中，CAR分子可在CAR-T細胞上。在一些實施例中，用於調控CAR-T活性之策略包括使用雙特異性調節劑內化CAR受體。在一些實施例中，由第一部份靶向之所關注分子可係細胞調控劑，如作為免疫檢查點路徑之一部分的蛋白（例如，PD-L1）或其他信號轉導蛋白（例如，EGFR）。在一些實施例中，所關注分子可係某一細胞類型之標記物（例如B細胞之CD20）。

【0056】 在一些實施例中，第一部份所靶向之所關注分子可係蛋白。在一些實施例中，所關注分子可係膜蛋白。膜蛋白可係膜主體蛋白。膜蛋白可係具有一或多個跨膜域之跨膜蛋白。在一些實施例中，所關注分子可係細胞外部之分子，例如自體抗體、細胞介素、酶、及其類似物。

【0057】 在一些實施例中，所關注分子可結合荷爾蒙、細胞介素、生長因子、神經傳遞素、親脂性信號傳導分子（例如前列腺素）、或細胞識別分子（例如整合素、選滯蛋白）。所關注分子可係受體。受體可係G蛋白偶聯受體(G-protein coupled receptor, GPCR)、受體酪胺酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)、或跨膜受體(transmembrane receptor, TMR)。

【0058】 在一些實施例中，所關注分子（例如所關注分子，諸如所關注蛋白）可係配體閘控離子通道連接受體或酶聯受體。配體閘控離子通道連接受體之非限制性實施例可係Na^+、K^+、Ca^{2+}、或Cl^-通道。酶聯受體之非限制性實施例可係受體酪胺酸激酶、酪胺酸激酶相關受體（例如與細胞介素相關之酶）、受體樣酪胺酸磷酸酶（例如其自細胞內蛋白之酪胺酸移除磷酸酯基團）、受體絲胺酸/蘇

胺酸激酶、受體鳥苷酸環化酶、或組胺酸激酶相關受體。在一些實施例中，所關注分子可係腫瘤特異性抗原(tumor-specific antigen, TSA)或腫瘤相關抗原(tumor-associated antigen, TAA)。

【0059】 在一些實施例中，所關注分子可係轉運子。在一些實施例中，所關注分子可係離子轉運子。

【0060】 在一些實施例中，雙特異性調節劑之第一部份所靶向的分子（亦即所關注分子）可係與雙特異性調節劑之第二部份所靶向的分子（例如內化受體或膜蛋白）不同的分子。

【0061】 在一些實施例中，雙特異性調節劑係單分子。在一些實施例中，雙特異性調節劑可係單一多肽。在一些實施例中，單一多肽可以含有雙特異性調節劑之第一部份及第二部份。

【0062】 在一些實施例中，第一部份可係所關注分子可結合之抗原或表位。在一些實施例中，抗原或表位可結合細胞上之受體。在一些實施例中，抗原或表位可係受體之配體。在實施例中，受體可係嵌合抗原受體(CAR)、T細胞受體(T-cell receptor, TCR)、或B細胞受體(B-cell receptor, BCR)。

【0063】 在實施例中，第一部份可係結合來自腫瘤及/或癌細胞及/或對其具有特異性之抗原或表位的抗體或抗體片段。在實施例中，可由抗體或抗體片段可結合之CAR結合的抗原或表位可係CD19、B細胞成熟抗原(B cell maturation antigen, BCMA)、人類表皮生長因子2 (human epidermal growth factor 2, HER2)、及其類似物。

【0064】 在一些實施例中，作為第一部份之抗體可係scFv、Fab、單域抗體、奈米抗體、單鏈抗體(monobody)、DARPin、或親和抗體。可使用之抗體片段及其他分子描述於本申請案中之章節標題「抗體(Antibodies)」中。

【0065】 在實施例中，第二部份結合細胞上之受體或膜蛋白。在一些實施

例中，第二部份結合的受體或膜蛋白係內化受體或膜蛋白。在一些實施例中，內化受體或膜蛋白可介導胞吞作用。在一些實施例中，胞吞作用可涉及包覆有格形蛋白之凹點(clathrin-coated pit)。在一些實施例中，胞吞作用可係格形蛋白非依賴性的。在一些實施例中，第二部份可結合介導吞噬作用之受體。在實施例中，第二部份亦可係抗體、抗體片段、或其他分子。

【0066】 在一些實施例中，第一及/或第二部份可係可結合細胞表面分子或細胞外分子目標之任何類型之部份。在一些實施例中，第一及/或第二部份可係多肽、配體、適體、奈米粒子、小分子、及其類似物。

【0067】 在實施例中，可用於雙特異性調節劑之內化受體或膜蛋白之非限制性清單包括G蛋白偶聯受體(GPCR)、受體酪胺酸激酶(RTK)、及跨膜受體(TMR)（Xu, Yanjie等人，「Endocytosis and membrane receptor internalization: implication of F-BAR protein Carom.」Frontiers in bioscience (Landmark edition) 22 (2017): 1439）。在一些實施例中，GPCR可包括腎上腺素受體、趨化因子受體、凝血受體、及其類似物。在實施例中，RTK可包括群落刺激因子受體、表皮生長因子受體、酪胺酸激酶受體、纖維母細胞生長因子受體、胰島素樣生長因子受體、血小板衍生生長因子受體、轉化生長因子受體、及其類似物。在一些實施例中，TMR可包括葉酸受體、介白素受體（例如IL-2受體）、低密度脂蛋白受體、運鐵蛋白受體、及其類似物。

【0068】 在實施例中，可用於雙特異性調節劑之內化受體或膜蛋白之非限制性清單包括G蛋白偶聯受體(GPCR)、受體酪胺酸激酶(RTK)、及跨膜受體(TMR)（Xu, Yanjie等人，「Endocytosis and membrane receptor internalization: implication of F-BAR protein Carom.」Frontiers in bioscience (Landmark edition) 22 (2017): 1439）。在一些實施例中，GPCR可包括腎上腺素受體、趨化因子受體、凝血受體、及其類似物。在實施例中，RTK可包括群落刺激因子受體、表皮生長

因子受體、酪胺酸激酶受體、纖維母細胞生長因子受體、胰島素樣生長因子受體、血小板衍生生長因子受體、轉化生長因子受體、及其類似物。在一些實施例中，TMR可包括葉酸受體、介白素受體（例如IL-2受體）、低密度脂蛋白受體、運鐵蛋白受體、及其類似物。

【0069】 在一些實施例中，內化受體或膜蛋白可係運鐵蛋白受體。在實施例中，運鐵蛋白受體可結合（第一部份）之配體（例如，第二部份）可係運鐵蛋白或運鐵蛋白片段。在一些實施例中，第一部份可係可結合運鐵蛋白受體之抗體或抗體片段。

【0070】 在一些實施例中，內化受體或膜蛋白可係運鐵蛋白受體(TfR)。運鐵蛋白受體可係運鐵蛋白受體1或運鐵蛋白受體2。

【0071】 在一些實施例中，運鐵蛋白受體可具有每秒約500個分子/細胞之較高胞吞速率，使得其適合於誘導蛋白胞吞作用。在一些實施例中，運鐵蛋白受體表現在健康組織中可係較低的，但在各種腫瘤及一些活化免疫細胞中，如在腦癌、肝癌、乳癌、肺癌、結腸癌、及血癌中，表現更高。

【0072】 在實施例中，內化受體或膜蛋白可結合的配體（例如第二部份）可係天然存在之配體的至少一部分。舉例而言，配體可係可由同源受體結合之運鐵蛋白、膽固醇、低密度脂蛋白、及表皮生長因子之至少一部分。

【0073】 在一些實施例中，運鐵蛋白受體所結合之配體可係運鐵蛋白或運鐵蛋白片段。在一些實施例中，運鐵蛋白受體可結合之配體大小可係大約80 kDa且具有醣基化修飾。

【0074】 在一些實施例中，第二部份可係可結合內化受體或膜蛋白的抗體、抗體片段、或其他分子。在一些實施例中，第二部份可係scFv、Fab、單域抗體、奈米抗體、單鏈抗體、DARPin、或親和抗體。

【0075】 在一些實施例中，可結合運鐵蛋白受體之抗體或抗體片段可係經

由噬菌體呈現鑑別之抗TfR1拮抗性scFv抗體。此抗體可稱為「H7」(Goenaga, Anne-Laure等人，「Identification and characterization of tumor antigens by using antibody phage display and intrabody strategies.」Molecular immunology 44.15, 2007: 3777-3788；Tillotson, Benjamin J.等人，「Engineering an anti-transferrin receptor ScFv for pH-sensitive binding leads to increased intracellular accumulation.」PLoS One 10.12, 2015: e0145820)。

【0076】 在一個實施例中，H7分子之胺基酸序列可包括以下分子，或可包括與以下胺基酸序列至少60、65、70、75、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99百分比一致的分子：

H7 scFV-LC (SEQ ID NO:1)：

SELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNER PSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLT VLG*

H7 scFV-HC (SEQ ID NO:2)：

QVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVI SYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGY GDYPDYWGQGTLVTVSS*

H7 -scFv (SEQ ID NO: 3)

SELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNER PSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLT VLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYA MHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS

M16 (SEQ ID NO: 4)：

SELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNER
PSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLT
VLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRYPFHHHD
HHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN
SLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

【0077】 在一些實施例中，用於調控CAR-T活性之策略包括使用CAR-T細胞表面上之CAR可結合（第一部份），且可結合相同或相鄰細胞上之內化受體或膜蛋白（第二部份：例如運鐵蛋白）之分子（例如雙特異性調節劑）。雙特異性調節劑可將CAR受體共定位至內化細胞表面受體或膜蛋白。舉例而言，經內化CAR無法活化或不繼續在活化狀態下起作用。在一些實施例中，雙特異性調節劑可下調CAR之細胞表面水平且抑制CAR-T細胞功能（**圖6**）。

【0078】 本文中，吾等揭示用於調節細胞膜處之蛋白的新機制。胞吞作用係調控膜蛋白再循環及降解之一般機制。在藉由胞吞作用調控之各種跨膜蛋白中，運鐵蛋白受體(TfR)係具有快速內化速率（每秒500個分子/細胞）之充分表徵之再循環受體。TfR藉由結合與鐵錯合之血漿蛋白運鐵蛋白(Tf)來輸入鐵。其在各種癌症中大量表現且影響癌細胞之增殖、遷移、侵襲、細胞凋亡、及轉移。

【0079】 吾等展示細胞外蛋白，尤其腫瘤相關之所關注蛋白(POI)可藉由用抗體-Tf融合蛋白將POI繫栓至TfR而選擇性地降解（**圖7**）。吾等將此技術命名為運鐵蛋白受體介導之靶向嵌合體(TransTAC)。在TfR/TransTAC介導之胞吞作用下，受體由於胞內體之不同局部環境而自複合物解離（**圖7**，紅框），且經歷溶酶體驅動之降解。

【0080】 該方法係用完全重組生物分子降解蛋白的新穎且通用的原型。用於使膜/細胞外蛋白降解之通用方法將開啟操縱細胞行為之無限可能性，因此充當重要的研究工具，且將PROTAC領域之嘗試擴展至靶向具有挑戰性之細胞外目

標。TransTAC之完全重組性質使得能夠簡單地一般化廣泛範圍之目標及最佳化結合性質。

【0081】 基於TfR之降解改良腫瘤靶向之特異性。因為以下使用TfR：(1) TfR係再循環受體，因此細胞上TfR之水平可保持恆定，此係「載體(carrier)」蛋白特徵；(2) Tf已針對鐵或小分子藥物遞送進行研究，且因此具有作為治療劑之可研發性及穩定性；及(3) TfR靶向提供額外腫瘤特異性；其表現由腫瘤相關氧化壓力、發炎、及低氧調控。綜合而言，TransTAC之模組化性質、基因可追蹤性、及腫瘤特異性係用於學術及轉化應用之良好方法。

【0082】 在一些實施例中，本文所揭示之雙特異性調節劑具有CAR可結合之抗原及內化受體或膜蛋白（例如運鐵蛋白受體）之配體。在一些實施例中，本文所揭示之雙特異性調節劑具有可結合CAR或細胞表面上之另一分子（諸如EGFR、PD-L1、CD20）的抗體，及內化受體或膜蛋白（例如所關注分子，諸如所關注蛋白）之配體。

【0083】 在一些實施例中，雙特異性調節劑可係式R1-R2-R3之融合蛋白。在一些實施例中，雙特異性調節劑可係式R3-R2-R1之融合蛋白。舉例而言，R1或R3可位於本文所揭示之融合蛋白之C端或N端。在一些實施例中，雙特異性調節劑可係R1-R2-R3或R3-R2-R1之二聚體（同二聚體）。

【0084】 在一些實施例中，R1可係所關注蛋白結合子(POIB)或POIB構件。在一些實施例中，POIB或構件可係抗體。在一些實施例中，POIB構件可係所關注蛋白通常可結合之分子（例如CAR結合之肽）的一部分。POIB或構件可結合細胞表面上之分子。在一些實施例中，POIB或構件可結合跨膜蛋白之細胞外域。在一些實施例中，POIB或構件可結合嵌合抗原受體(CAR)、受體酪胺酸激酶、檢查點抑制劑結合分子、細胞譜系特異性標記物、及其類似物之細胞外域。在一些實施例中，POIB或構件可結合表皮生長因子受體(epidermal growth factor receptor,

EGFR)、程式性死亡配體(PD-L1)、或CD20之細胞外域。在一些實施例中，POIB或構件可結合CD20、CD30、CD22、CD33、CD79b、CD19、HER2、Trop 2、及其類似物。

【0085】 在一些實施例中，POIB或構件可結合B細胞受體(BCR)、人類白血球抗原(human leukocyte antigen, HLA)、纖維母細胞生長因子受體(fibroblast growth factor receptor, FGFR)、Notch蛋白、或密連蛋白-18.2之細胞外域。

【0086】 在一些實施例中，R3可係運鐵蛋白受體結合構件(transferrin receptor binding, TRB)。TRB結合細胞表面上之運鐵蛋白受體。在一些實施例中，TRB可係結合運鐵蛋白受體之抗體（例如，H7或M16）。在一些實施例中，TRB可係多肽。在一些實施例中，TRB可係運鐵蛋白受體可結合之配體或配體之一部分（例如，運鐵蛋白）。在一些實施例中，可用作TRB之運鐵蛋白之一部分如下(SEQ ID NO: 5)：

VPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAI
AANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKK
DSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFS
GSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVK
HSTIFENLANKADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMG
GKEDLIWELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRM
DAKMYLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSV
NSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENY
NKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIP
MGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYY
GYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLD
GTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCS

GNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTS
SLLEACTFRRP

【0087】 在一些實施例中，R2可係式R4-R5或R5-R4之連接子。在一些實施例中，R4可係來自抗體之Fc區。在一些實施例中，R4可係來自IgG、IgM、IgA、IgE、或IgD之Fc區。在一些實施例中，Fc區可係(SEQ ID NO: 6)：

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0088】 在一些實施例中，Fc區可二聚形成同二聚體或異二聚體結構。在一些實施例中，Fc區可具有或可經修飾以具有能夠形成二硫鍵之半胱胺酸胺基酸。在一些實施例中，R1-R2-R3融合蛋白之二聚體可經由個別融合蛋白分子之R2區中之半胱胺酸殘基之間的二硫鍵（1或多個，諸如2個二硫鍵）形成。在一些實施例中，在個別融合分子中之R4之間形成二硫鍵（例如，具有二硫鍵之Fc可係一種類型之二聚域）。

【0089】 在某些實施例中，Fc區可係包含胺基酸取代之變體，該胺基酸取代改變抗原非依賴性效應功能，如與其連接之分子之循環半衰期。與不具有此等取代之Fc區相比，連接至此等Fc區之分子可分別展現增加或減少之FcRn結合，且在血清中可具有增加或減少之半衰期。預期對FcRn之親和力提高的Fc變體具有更長血清半衰期，且此類分子在需要所連接分子之半衰期較長之方法中具有有用應用。相比之下，預期對FcRn之結合親和力降低的Fc變體具有更短半衰期，且此類分子在例如縮短之循環時間可係有利的之情況下亦係有用的。具有降低之FcRn結合親和力的Fc變體亦不大可能跨越胎盤。另外，可需要降低FcRn結合

親和力之其他應用包括其中需要定位至腦、腎、及/或肝的彼等應用。在一個實施例中，Fc變體連接分子可展現自血管結構跨越腎小球上皮之轉運減少。

【0090】 在另一實施例中，Fc變體連接分子可展現自腦跨越血腦障壁(blood brain barrier, BBB)至血管空間中之轉運減少。在一個實施例中，具有改變之FcRn結合的Fc區包含在Fc域之「FcRn結合環(FcRn binding loop)」內具有一或多個胺基酸取代的Fc域。FcRn結合環包含胺基酸殘基280-299（根據EU編號）。FcRn結合活性改變之例示性胺基酸取代揭示於PCT公開案第WO05/047327號中，其以引用之方式併入本文中。在某些例示性實施例中，本文所揭示之雙特異性調節劑包含具有以下取代中之一或多者的Fc域：V284E、H285E、N286D、K290E、及S304D（EU編號）。

【0091】 在一些實施例中，本文所揭示之分子可連接至包含改變醣基化之胺基酸取代的Fc變體。舉例而言，Fc變體可具有減少之醣基化（例如N連接或O連接型醣基化）。在一些實施例中，Fc變體包含胺基酸位置297（EU編號）處通常發現之N連接型聚醣之醣基化減少。在另一實施例中，分子可在醣基化模體附近或內具有胺基酸取代，例如含有胺基酸序列NXT或NXS之N連接型醣基化模體。在一特定實施例中，Fc變體可在胺基酸位置228或299（EU編號）處具有胺基酸取代。賦予醣基化減少或改變之例示性胺基酸取代描述於PCT公開案第WO05/018572號中，其以全文引用之方式併入本文中。

【0092】 在一些實施例中，本文所揭示之分子可經修飾以消除醣基化且可稱為「agly」分子。例示性agly分子可具有IgG4抗體之去醣基化Fc區，其不具Fc效應功能，藉此消除Fc介導之針對正常生命組織及細胞之毒性的可能性。在又其他實施例中，本文所揭示之分子可具有改變的聚醣。舉例而言，Fc區之Asn297處之N聚醣上可存在減少數目之岩藻醣殘基，亦即經去岩藻醣基化。在一些實施例中，Fc區之Asn297處之N聚醣上可存在改變數目之唾液酸殘基。

【0093】 在一些實施例中，Fc抗體域之CH2或CH3區可經截短或修飾以調整分子之半衰期。在一些實施例中，Fc截短可以包括CH3或CH2（例如Gehlsen, Kurt R.等人，「Pharmacokinetics of engineered human monomeric and dimeric CH2 domains.」MAbs. Vol. 4. No. 4. Taylor & Francis, 2012; Ying, Tianlei等人，「Engineered soluble monomeric IgG1 CH3 domain: generation, mechanisms of function, and implications for design of biological therapeutics.」Journal of Biological Chemistry 288.35 (2013): 25154-25164）。

【0094】 在一些實施例中，R4可係二聚域。二聚域可係可經由共價或非共價鍵與另一二聚域結合以形成二聚體（例如，係同二聚體或異二聚體之雙特異性調節劑）之任何區域。在一些實施例中，R4不係來自抗體之Fc區。

【0095】 所屬技術領域中存在已知之許多蛋白二聚域（例如，參見Dang, Dung Thanh.「Molecular Approaches to Protein Dimerization: Opportunities for Supramolecular Chemistry.」Frontiers in Chemistry 10 (2022): 829312）。例示性二聚域可包括拉鏈(zipper)模體，如白胺酸拉鏈。

【0096】 在一些實施例中，二聚可在雙特異性調節劑不係R4區之區之間形成。

【0097】 在一些實施例中，R5可係蛋白酶敏感性連接構件。在一些實施例中，蛋白酶敏感性連接構件可係可藉由蛋白酶裂解之胺基酸序列。在一些實施例中，蛋白酶可係胞內體或溶酶體中之蛋白酶。在一些實施例中，蛋白酶可係組織蛋白酶（例如組織蛋白酶B）且蛋白酶敏感性連接構件可係組織蛋白酶可裂解肽。一些示例性蛋白酶敏感性連接構件展示於**圖35**中。在一些實施例中，蛋白酶敏感性連接構件可係GGFLGGVRGVDG (SEQ ID NO: 7)或GSGSGGEVRGVDG (SEQ ID NO: 8)。

【0098】 在一些實施例中，連接（例如連接子）可位於R1-R2-R3融合蛋白

之各種區段之間。在一些實施例中，此連接可位於R2與R3之間。在一些實施例中，此連接可位於R1與R2之間。在一些實施例中，連接可係富含甘胺酸之連接子（「GS連接子(GS linker)」）。在一些實施例中，「GS」連接子可係甘胺酸及絲胺酸胺基酸之組合。在一些實施例中，GS連接子可係GSSGGSGGSGGS (SEQ ID NO: 9)。其他序列係可能的。在一些實施例中，GS連接子可係SGGGG (SEQ ID NO: 10)、SGGGSGGG (SEQ ID NO: 11)、GSSGGSGGSGGS (SEQ ID NO: 12)、GSGS (SEQ ID NO: 13)、GSGGS (SEQ ID NO: 14)、GSSGSS (SEQ ID NO: 15)、GSSSSSS (SEQ ID NO: 16)、及其類似物。在一些實施例中，GS連接子可具有至少4個係甘胺酸及/或絲胺酸的胺基酸。在一些實施例中，只要甘胺酸及絲胺酸占大多數，其他胺基酸亦可係GS連接子之一部分。

【0099】 在一些實施例中，本文所揭示之雙特異性調節劑可包括以下核苷酸及胺基酸序列，及與以下核苷酸及胺基酸序列至少60、65、70、75、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99百分比一致的分子。具體而言，雙特異性調節劑之胺基酸序列可如下標記：

Times New Roman字體加下劃線係信號肽；

Times New Roman字體粗體係抗所關注蛋白Fab重鏈、scFv、或親和抗體；

*Times New Roman*斜體字體係由限制酶位點產生編碼之連接子；

Times New Roman加下劃線及粗體字體係GS連接子；

***Times New Roman*加下劃線、斜體、及粗體字體係可裂解連接子；**

Courier New字體係H7-scFv；

Courier New加下劃線字體係Fc域；

Courier New粗體字體係TEV位點；

*Courier New*斜體字體係來自運鐵蛋白之片段；

Courier New加下劃線及粗體字體係His-標籤；

***Courier New*粗體及斜體係輕鏈**；及

***Courier New*加下劃線、斜體、及粗體字體係*Avi*-標籤。**

pDP14-CD19 ETD_臼Fc (SEQ ID NO:17)

atgcgAatgcagctgctgctgctgattgcgctgagcctggcgctggtgaccaacagcactagtcccgaggaacctctagt
ggtgaaggtggaagagggagataacgctgtgctgcagtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgac
ctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaactcagcctggggctgccaggcctgggaatccacatgaggcccct
ggccatctggcttttcatcttcaacgtctctcaacagatgggggcttctacctgtgccagccggggcccccctctgagaag
gcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtggcc
tgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtatgtg
tgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagagcctc
agccaggacctcaccatggcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtaccccctgactctgtgtccaggggccc
cctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggccaga
gatatgtgggtaatggagacgggtctgttgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtattattgtcaccgtggc
aacctgaccatgtcattccacctggagatcactgctcggccagtactatggcactggctgctgaggactggtggctggaag
actagtTCTGGTGGTGGTGGTGAGAATCTGTACTTTCAGAGCTCGGGCGGAGG
ATCgggtggaggcgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcCCCCCCTGCCCAGCGCCAGA
ATTGCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAACCTAAAGACA
CCCTGATGATCAGCCGAACCCCTGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTG
AGCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGA
GGTCCACAATGCCAAAACGAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACC
TACAGGGTAGTGAGCGTCTTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG
CAAGGAATACAAATGCAAGGTCAGCAATAAGGCTCTGCCGGCTCCTATCG
AGAAGACAATCAGCAAGGCAAAGGGCCAGCCACGCGAACCGCAGGTGTA

TACTCTGCCCCCCAGCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGA

GCTGTGCCGTGAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCTGTGGAGTGGGAG

AGTAACGGGCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCTGTGCTGGA

CAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGGTGAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCA

GGTGGCAACAGGGCAACGTGTTCAGCTGCTCTGTGATGCACGAGGCCCTG

CACAACCATTACACCCAGAAGAGTCTCAGTCTGAGCCCGGGAAAGGGTGG

AGGCGGATCCGGCCTGAACGACATCTTCGAGGCTCAGAAAATCGAATGGC

ACGAAGGCtaa

(SEQ ID NO:18)

MRMQLLLLIALSLALVTNS*TS***PEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQ**

LTWSRESPLKPFLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQP

GPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSEGPSSPS

GKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSQDLTMAPGSTLW

LSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMETG

LLLPRATAQDAGKYYCHRGNLTMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWK*TS*

SGGGGENLYFQSSGGGSGGGEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP

KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS

TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT

LPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS

FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GGGGS*GL***

NDIFEAQKIEWHEG*

pDP16-EGFR-親和抗體-FC-Tf (SEQ ID NO:19)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGCTGCAGGTAGATAACAAATTCAACAAAGAAATGTGGGCGGC

GTGGGAAGAAATTCGCAACCTGCCGAACCTGAACGGCTGGCAGATGACCG

CGTTTATTGCGAGCCTGGTGGATGACCCAAGCCAAAGCGCTAACTTGCTAG

CAGAAGCTAAAAAGCTAAATGATGCTCAGGCGCCGAAAGTAGACGGCAGC

GGCAGCGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCT

GGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCA

TGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC

GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGC

ATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT

GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGA

GTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAA

CCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTG

CCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT

GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATG

GGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGA

CGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGC

AGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC

CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAggatcctctgggggaagt

ggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccag

agcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctgg

actgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggc

ccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggcc

gtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaag

cgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggcc

aacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggc

tgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgt

gaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacac

cagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatggg

cggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttcca

gctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatg

gacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggccccc

accgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaa

cagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccg

atgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaac

aagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctg

acctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatgggg

ctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagaca

gcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctaca

caggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcg

gcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaag

ccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggc

ctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgt

tcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacg

agaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctg

caccttt cgcagacctTAA

(SEQ ID NO:20)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**LQVDNKFNKEMWAAWEEIRNLPNLNGWQM**

TAFIASLVDDPSQSANLLAEAKKLNDAQAPKVD*GSGS*DKTHTCPPCPAPELL

GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA

KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA

KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK

TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS

PGK**GSSGGSGGSGGS***VPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVA*

CVKKASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTF

YYAVAVVKKDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKA

VANFFSGSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVA

FVKHSTIFENLANKADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMG

GKEDLIWELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMD

AKMYLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVG

KIECVSAETTEDCIAKIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCE

DTPEAGYFAIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHC

RFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKG

DVAFVKHQTVPQNTGGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARA

PNHAVVTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTV

*CLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

pDP18-EGFR-親和抗體(SEQ ID NO:21)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGCTGCAGGTAGATAACAAATTCAACAAAGAAATGTGGGCGGC

GTGGGAAGAAATTCGCAACCTGCCGAACCTGAACGGCTGGCAGATGACCG

CGTTTATTGCGAGCCTGGTGGATGACCCAAGCCAAAGCGCTAACTTGCTAG

CAGAAGCTAAAAAGCTAAATGATGCTCAGGCGCCGAAAGTAGACGGTGAG

AATCTGTACTTTCAGAGCTCGGGCGGAGGATCGGGTGGAGGCCACCACCA

TCATCACCACCATCACGGATCCGGCCTGAACGACATCTTCGAGGCTCAGAA

AATCGAATGGCACGAAGGCggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataaga
cagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccc
cagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggc
cgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccga
gttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatg
aaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctg
tactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgc
tgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctaca
gcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggc
caacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggact
gccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgct
gaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatct
gctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtac
gtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgc
gccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcg
ccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgt
acattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccg
aggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaag
ctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcaga
ttcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagc
ggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaag
ggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaa
cctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctg
gccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagca

gcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttcc

gggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaagg

ccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:22)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**LQVDNKFNKEMWAAWEEIRNLPNLNGWQM**

TAFIASLVDDPSQSANLLAEAKKLNDAQAPKVDGENLYFQSSGGGSGGGH

HHHHHHHGS*GLNDIFEAQKIEWHEG*GSSGGSGGSGGS*VPDKTVRWCAVSE*

HEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVYD

AYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGR

SAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGC

STLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQYELLCLDNTRKP

VDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSP

HGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPV

KWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEADAMSLDGGFV

YIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCH

TAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLC

EPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDPWAKNLNEKDY

ELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVT

DCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTS

*SLLEACTFRRP**

pDP20-EGFR-親和抗體-FC (SEQ ID NO:23)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGCTGCAGGTAGATAACAAATTCAACAAAGAAATGTGGGCGGC

GTGGGAAGAAATTCGCAACCTGCCGAACCTGAACGGCTGGCAGATGACCG

CGTTTATTGCGAGCCTGGTGGATGACCCAAGCCAAAGCGCTAACTTGCTAG
CAGAAGCTAAAAAGCTAAATGATGCTCAGGCGCCGAAAGTAGACGGCAGC
GGCAGCGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCT
GGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCA
TGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC
GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGC
ATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT
GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGA
GTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAA
CCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTG
CCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT
GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATG
GGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGA
CGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGC
AGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC
CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATAA

(SEQ ID NO:24)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**LQVDNKFNKEMWAAWEEIRNLPNLNGWQM**
TAFIASLVDDPSQSANLLAEAKKLNDAQAPKVD*GSGS*DKTHTCPPCPAPELL
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK*

pDP22-EGFR-親和抗體(SEQ ID NO:25)

ATGCGAATGCAGCTGCTGCTGCTGATTGCGCTGAGCCTGGCGCTGGTGACC
AACAGCACTAGTCTGCAGGTAGATAACAAATTCAACAAAGAAATGTGGGC
GGCGTGGGAAGAAATTCGCAACCTGCCGAACCTGAACGGCTGGCAGATG
ACCGCGTTTATTGCGAGCCTGGTGGATGACCCAAGCCAAAGCGCTAACTT
GCTAGCAGAAGCTAAAAAGCTAAATGATGCTCAGGCGCCGAAAGTAGACG
GCAGCGGCAGCACTAGTTCTGGTGGTGGTGGTGAGAATCTGTACTTTCAG
AGCTCGGGCGGAGGATCGGGTGGAGGCCACCACCATCATCACCACCATCA
CGGATCCGGCCTGAACGACATCTTCGAGGCTCAGAAAATCGAATGGCACG
AAGGCTAA

(SEQ ID NO:26)

MRMQLLLLIALSLALVTNS*TS***LQVDNKFNKEMWAAWEEIRNLPNLNGWQ**
MTAFIASLVDDPSQSANLLAEAKKLNDAQAPKVD*GSGSTSSGGG*GENLYF
QS*SGGGSGGGHHHHHHHHHGS***GLNDIFEAQKIEWHEG********

pDP24-CD19-FC-Tf (SEQ ID NO:27)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC
ACGAATTCGcccgaggaacctctagtggtgaaggtggaagagggagataacgctgtgctgcagtgcctcaagg
ggacctcagatggccccactcagcagctgacctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaactcagcctggggc
tgccaggcctgggaatccacatgaggcccctggccatctggcttttcatcttcaacgtctctcaacagatgggggggcttcta
cctgtgccagccgggggccccctctgagaaggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagc
tgttccggtggaatgtttcggacctaggtggcctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctcccctt
ccgggaagctcatgagccccaagctgtatgtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtct
cccaccgagggacagcctgaaccagagcctcagccaggacctcaccatggcccctggctccacactctggctgtcctgt
ggggtacccccctgactctgtgtccaggggcccccctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgag

cctagagctgaaggacgatcgcccggccagagatatgtgggtaatggagacgggtctgttgttgccccgggccacagct

caagacgctggaaagtattattgtcaccgtggcaacctgaccatgtcattccacctggagatcactgctcggccagtactat

ggcactggctgctgaggactggtggctggaagGTAGACGGCAGCGGCAGCGACAAAACTCA

CACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCT

TCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTG

AGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAA

GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGC

CGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACC

GTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC

CAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAG

GGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAG

CTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC

CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC

TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAC

AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT

CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC

CTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataa

gacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgat

ccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatga

ggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggc

cgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccag

atgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctg

ctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttg

tgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggcta

cagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctg

gccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaagga

ctgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctg

ctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggat

ctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagta

cgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtg

cgccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagc

gccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtg

tacattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccg

aggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaag

ctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcaga

ttcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagc

ggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaag

ggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaa

cctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctg

gccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagca

gcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttcc

gggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaagg

ccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:28)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**PEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQ**

LTWSRESPLKPFLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQP

GPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSEGPSSPS

GKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSQDLTMAPGSTLW

LSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMETG

LLLPRATAQDAGKYYCHRGNLTMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWK*VD*

GSGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED

PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK

CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP

SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS

VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS***VPDKTVRWCAVSEHEATKC*

QSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVYDAYLAPN

NLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWN

IPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQY

FGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQYELLCLDNTRKPVDEYK

DCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDL

LFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALS

HHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCG

LVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAG

WNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEG

YYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGT

RKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCL

FRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFR

*RP**

pDP25-pFUSE-Tf-杵-Fc (SEQ ID NO:29)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagctt

ccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactg

catccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggccccc

aacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtgg

tcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgcc

ggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaact

tcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgca

gcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaa

gcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccag

aaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcgg

caaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagct

gttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggac

gccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccacc

gatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacag

cgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatg

ccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaa

gagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgac

ctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggct

gctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagc

agcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacaca

ggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggc

aagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagcc

agtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctg

cgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttca

gaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgaga

agtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcac

ctttcgcagacctCCATGGgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcCCCCCCTGCCCAGCGC

CAGAATTGCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAACCTAAA

GACACCCTGATGATCAGCCGAACCCCTGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGA

CGTGAGCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTATGTGGACGGCG

TGGAGGTCCACAATGCCAAAACGAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACGGAAG

CACCTACAGGGTAGTGAGCGTCTTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGA

ACGGCAAGGAATACAAATGCAAGGTCAGCAATAAGGCTCTGCCGGCTCCT

ATCGAGAAGACAATCAGCAAGGCAAAGGGCCAGCCACGCGAACCGCAGG

TGTATACTCTGCCCCCCAGCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCC

CTGTGGTGTCTGGTGAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCTGTGGAGTG

GGAGAGTAACGGGCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCTGTG

CTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTATAGCAAGCTCACCGTGGACAA

GAGCAGGTGGCAACAGGGCAACGTGTTCAGCTGCTCTGTGATGCACGAGG

CCCTGCACAACCATTACACCCAGAAGAGTCTCAGTCTGAGCCCGGGAAAG

ggtggctctcatcatcaccatcaccactga

(SEQ ID NO:30)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS*VPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDG*

PSVACVKKASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDP

QTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPL

EKAVANFFSGSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAG

DVAFVKHSTIFENLANKADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARS

MGGKEDLIWELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPR

MDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNS

VGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDN

CEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKIN

HCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVE

KGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHL

ARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRD

*DTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRPPW*EPKSCDK

THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN

WYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN

KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV

EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE

ALHNHYTQKSLSLSPGK**GGSHHHHHH***

pDP32-CD19-FC-CD19 (SEQ ID NO:31)

atgcgAatgcagctgctgctgctgattgcgctgagcctggcgctggtgaccaacagcactagtcccgaggaacctctagt

ggtgaaggtggaagagggagataacgctgtgctgcagtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgac

ctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaactcagcctggggctgccaggcctgggaatccacatgaggcccct

ggccatctggcttttcatcttcaacgtctctcaacagatgggggcttctacctgtgccagccggggcccccctctgagaag

gcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtggcc

tgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtatgtg

tgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagagcctc

agccaggacctcaccatggcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccaggggccc

cctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggccaga

gatatgtgggtaatggagacgggtctgttgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtattattgtcaccgtggc

aacctgaccatgtcattccacctggagatcactgctcggccagtactatggcactggctgctgaggactggtggctggaag

actagtTCTGGTGGTGGTGGTGAGAATCTGTACTTTCAGAGCTCGGGCGGAGG

ATCgggtggaggcgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcCCCCCCTGCCCAGCGCCAGA

ATTGCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAACCTAAAGACA

CCCTGATGATCAGCCGAACCCCTGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTG

AGCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGA

GGTCCACAATGCCAAAACGAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACC

TACAGGGTAGTGAGCGTCTTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG

CAAGGAATACAAATGCAAGGTCAGCAATAAGGCTCTGCCGGCTCCTATCG

AGAAGACAATCAGCAAGGCAAAGGGCCAGCCACGCGAACCGCAGGTGTA

TACTCTGCCCCCCAGCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGA

CCTGTCTGGTGAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCTGTGGAGTGGGAG

AGTAACGGGCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCTGTGCTGGA

CAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCA

GGTGGCAACAGGGCAACGTGTTCAGCTGCTCTGTGATGCACGAGGCCCTG

CACAACCATTACACCCAGAAGAGTCTCAGTCTGAGCCCGGGAAAGGGTGG

AGGCGGATCCggaggtagcggtggttctGGAcccgaggaacctctagtggtgaaggtggaagagggagata

acgctgtgctgcagtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgacctggtctcgggagtccccgcttaaa

cccttcttaaaactcagcctggggctgccaggcctgggaatccacatgaggcccctggccatctggcttttcatcttcaacgt

ctctcaacagatgggggcttctacctgtgccagccggggcccccctctgagaaggcctggcagcctggctggacagtc

aatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtggcctgggctgtggcctgaagaacaggt

cctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtatgtgtgggccaaagaccgccctgagat

ctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagagcctcagccaggacctcaccatggcccc

tggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccaggggccccctctcctggacccatgtgcacccc

aaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggccagagatatgtgggtaatggagacgggtc

tgttgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtattattgtcaccgtggcaacctgaccatgtcattccacctgga

gatcactgctcggccagtactatggcactggctgctgaggactggtggctggaagGGCCTGAACGACATCT

TCGAGGCTCAGAAAATCGAATGGCACGAAGGCtaa

(SEQ ID NO:32)

MRMQLLLLIALSLALVTNS*TS***PEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQ**
LTWSRESPLKPFLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQP
GPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSEGPSSPS
GKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSQDLTMAPGSTLW
LSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMETG
LLLPRATAQDAGKYYCHRGNLTMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWK*TS*
SGGGGENLYFQSSGGGSGGGEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GGGGSGG**
SGGSGPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLK
LSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWT
VNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAK
DRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSQDLTMAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGP
LSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMETGLLLPRATAQDAGKY
YCHRGNLTMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWK***GLNDIFEAQKIEWHEG****

pDP44-CD19 NT.1-FC-Tf (SEQ ID NO:33)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC
ACGAATTCGcccgaggaacctctagtggtgaaggtggaagagggagataccgctgctctgtggtgcctcaaggg
gacctcagatggccccactcagcagctgacctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaatacagcctgggggt
gccaggcctgggagtccacgtcaggcccgatgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctcaacagatgggggcttct

acctgtgccagccggggccccctctgagaaggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggag

ctgttccggtggaatgtttcggacctaggtggcctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctcccc

ttccgggaagctcatgagccccaagctgtatgtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgt

ctcccaccgagggacagcctgaaccagagcctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacactctggctgtcct

gtggggtacccccctgactctgtgtccaggggccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctga

gcctagagctgaaggacgatcgcccggccagagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgccccgggccacagc

tcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgtggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcgctcggccagtaaa

ggctcactcagacctgaggactggtggctggaagGTAGACGGCAGCGGCAGCGACAAAACTC

ACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTC

TTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCT

GAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCA

AGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG

CCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC

CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCT

CCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA

GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGA

GCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATC

CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAA

CTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTA

CAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC

TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAG

CCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgata

agacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtga

tccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatga

ggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggc

cgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccag

atgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctg

ctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttg

tgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggcta

cagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctg

gccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaagga

ctgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctg

ctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggat

ctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagta

cgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtg

cgccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagc

gccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtg

tacattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccg

aggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaag

ctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcaga

ttcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagc

ggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaag

ggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaa

cctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctg

gccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagca

gcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttcc

gggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaagg

ccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:34)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**PEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQ**

LTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQP

GPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSEGPSSPS

GKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWL

SCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSL

MLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGWK*VDG*

SGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP

EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC

KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS

DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV

MHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS***VPDKTVRWCAVSEHEATKCQ*

SFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNL

KPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPI

GLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYF

GYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKD

CHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLL

FKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALS

HHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCG

LVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAG

WNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEG

YYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGT

RKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCL

FRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFR

*RP**

pDP49-CD19 NT.1-FC-GFLG-Tf (SEQ ID NO:35)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGcccgaggaacctctagtggtgaaggtggaagagggagataccgctgctctgtggtgcctcaaggg

gacctcagatggccccactcagcagctgacctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaatacagcctgggggt

gccaggcctgggagtccacgtcaggcccgatgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctcaacagatgggggcttct

acctgtgccagccggggccccctctgagaaggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggag

ctgttccggtggaatgtttcggacctaggtggcctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctcccc

ttccgggaagctcatgagccccaagctgtatgtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgt

ctcccaccgagggacagcctgaaccagagcctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacactctggctgtcct

gtggggtacccccctgactctgtgtccaggggccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctga

gcctagagctgaaggacgatcgcccggccagagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgccccgggccacagc

tcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgtggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcgctcggccagtaaa

ggctcactcagacctgaggactggtggctggaagGTAGACGGCAGCGGCAGCGACAAAACTC

ACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTC

TTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCT

GAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCA

AGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG

CCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC

CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCT

CCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA

GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGA

GCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATC

CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAA

CTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTA

CAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC

TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAG

CCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAggatcctctgggggTTCCTGggaagcggtggttctgtgccc

gataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtcc

gtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgcca

atgaggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggt

ggccgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttc

cagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcgg

cctgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgcc

ccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttc

ggctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgaga

acctggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtac

aaggactgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctggg

agctgctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggca

aggatctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctac

gagtacgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaa

gtggtgcgccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcg

tgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggc

ttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatac

ccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaag

aaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccact

gcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgg

gcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtgg

agaaggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggcc

aagaacctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgt

cacctggccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggca

gcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctc

ctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatg

tgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctaccggtCA

CCACCATCATCACCACCATCACTAA

(SEQ ID NO:36)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**PEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQ**

LTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQP

GPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSEGPSSPS

GKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWL

SCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSL

MLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGWK*VDG*

SGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP

EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC

KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS

DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV

MHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGG**FL**GSGGS***VPDKTVRWCAVSEHEATKCQ*

SFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNL

KPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPI

GLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYF

GYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKD

CHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLL

FKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALS

HHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCG

LVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAG

WNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEG

YYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGT

RKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCL

FRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFR

*RP***TGHHHHHHHHH**

pDP50-His8-CD19 NT.1-GFLG-FC-Tf (SEQ ID NO:37)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGGGCCACCACCATCATCACCACCATCACaccggtcccgaggaacctctagt

ggtgaaggtggaagagggagataccgctgctctgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgac

ctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccg

atgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctcaacagatgggggggcttctacctgtgccagccggggccccccctctgaga

aggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtgg

cctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtat

gtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagag

cctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccagggg

ccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggcc

agagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgt

ggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcgctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctg

gaagggtgggTTCCTGggaggcGTAGACGGCGACAAAACTCACACATGCCCACCG

TGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCA

AAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGT

GGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACG

TGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA

GTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGG

ACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTC

CCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAG

AACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAAC

CAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC

GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGC

CTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCG

TGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATG

CATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCC

GGGTAAAggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgt

gtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgt

ggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggat

gccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagag

gacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaag

aagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagc

cccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttcccc

cagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcct

gaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccggg

accagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgc

catctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaac

acttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgc

ccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaac

ctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacga

gcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggac

tgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcg

gcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactttgccat

cgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgg

gaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcg

agggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgag

cccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtga

aacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggacta

cgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcac

gccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaa

cgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtc

tggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcgga

agtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:38)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GGFLGGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI

SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS

VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD

ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK

LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS***V*

PDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEA

DAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQL

RGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGTDF

PQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRD

QYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFG

KDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNLREGT

CPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGE

ADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLT

WDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSL

CKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNP

DPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKIL

RQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEY

*VKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

pDP85-cd20-scfv-GFLG-FC-Tf (SEQ ID NO:39)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGCAGATTGTTCTGAGCCAGTCCCCGGCAATCCTCTCTGCCAGC

CCAGGCGAAAAGGTGACAATGACTTGCCGAGCGAGTTCCAGTGTCTCTTA

TATCCACTGGTTCCAGCAAAAGCCGGGAAGCAGCCCTAAACCATGGATATA

TGCAACGTCTAACCTGGCGAGCGGGGTCCCAGTGAGATTTTCCGGAAGCG

GCAGCGGAACTAGTTACTCTTTGACAATAAGCAGAGTGGAGGCTGAGGAC

GCTGCTACTTACTATTGCCAGCAATGGACGAGTAACCCGCCGACGTTTGGA

GGTGGAACGAAGCTGGAGATTAAAGGTGGAGGTGGTTCTGGCGGAGGTG

GTTCCGGTGGTGGTGGAAGTCAGGTGCAGCTCCAACAGCCTGGTGCCGAA

CTTGTCAAACCTGGGGCTAGTGTGAAGATGAGTTGCAAAGCTTCAGGGTA

CACGTTTACGTCATACAACATGCATTGGGTAAAGCAAACACCAGGACGCG

GCTTGGAATGGATCGGCGCGATATATCCAGGAAACGGTGACACTTCTTATA

ACCAGAAGTTCAAGGGGAAAGCTACTCTCACAGCGGACAAATCTTCTTCA

ACAGCGTATATGCAGTTGTCAAGCCTTACTAGCGAGGACAGTGCTGTTTAT

TACTGCGCCCGGTCCACCTATTATGGGGGTGATTGGTACTTTAATGTTTGGG

GCGCGGGTACTACCGTTACTGTGTCCGCGGGTGGCAGCGGCAGCggtgggTT

CCTGggaGGCGTAGACGGCGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGC

ACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA

AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG

GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACG

GCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAA

CAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGC

TGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCC

CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAC

AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTC

AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGA

GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC

GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGAC

AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGA

GGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTA

AAggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagc

acgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgt

gaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcct

ggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggaccccca

gaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgt

cacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccggaag

cctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgt

cagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacg

gcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagtacg

agctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcacac

agtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggcaa

ggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggcttt

ctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagagag

ggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctgaa

gtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgcca

agatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtgcc

tgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgtg

aagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgc

cgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgc

tcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaa

agagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccagacc

gtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgctgtg

tctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggtcac

ccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccgact

gcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaagctg

cacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacc

tctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:40)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYI**

HWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAA

TYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQPGAE

LVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDT

SYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYF

NVWGAGTTVTVSAG*GSGSGGFLGGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP

PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ

YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ

VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS

DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSG**

GSGGSGGS*VPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYL*

DCIRAIAANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVK

KDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGS

CAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIF

ENLANKADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWE

LLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYE

YVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETT

EDCIAKIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAI

AVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGC

APGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTV

PQNTGGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKD

KEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTY

*EKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

pDP95-賀癌平(Herceptin)_HC_Fc-N297G,S427C (SEQ ID NO:41)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGgaggttcagctggtggagtctggcggtggcctggtgcagccaggggctcactccgtttgtcctgt

gcagcttctggcttcaacATCAAGGACACCTATATCcactgggtgcgtcaggccccgggtaagggcctgg

aatgggttgcaCGCATCTACCCGACGAATGGCTACACGCGCTatgccgatAGCgtcaaggg

ccgtttcactataagcGCAGACACATCCAAAAACACAGCCtacctacaaatgaacagcttaagagct

gaggacactgccgtctattattgtTCACGCTGGGGGGGAGATGGGTTTTATGCAATGgactac

tggggtcaaggaaccctggtcaccgtctcctcggcctccaccaagggtccatcggtcttcccctggcaccctcctccaag

agcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaact

caggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtg

accgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtcgaca

aAAAGGTCgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcCCCCCCTGCCCAGCGCCAGAAT

TGCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAACCTAAAGACACC

CTGATGATCAGCCGAACCCCTGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAG

CCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGAGG

TCCACAATGCCAAAACGAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACGGCAGCACCTA

CAGGGTAGTGAGCGTCTTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCA

AGGAATACAAATGCAAGGTCAGCAATAAGGCTCTGCCGGCTCCTATCGAG

AAGACAATCAGCAAGGCAAAGGGCCAGCCACGCGAACCGCAGGTGTATA

CTCTGCCCCCCAGCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACC

TGTCTGGTGAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCTGTGGAGTGGGAGAG

TAACGGGCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCTGTGCTGGACA

GCGACGGCAGCTTCTTCCTGTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG

TGGCAACAGGGCAACGTGTTCTGCTGCTCTGTGATGCACGAGGCCCTGCA

CAACCATTACACCCAGAAGAGTCTCAGTCTGAGCCCGGGAAAGtaa

(SEQ ID NO:42)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKD**

TYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYL

QMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF

PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS

GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP

CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG

VEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI

EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG

QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCCSVMHEALHNHY

TQKSLSLSPGK*

pDP69-His8-CD19 NT.1-2XGFLG-FC-Tf (SEQ ID NO:43)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGGGCCACCACCATCATCACCACCATCACaccggtcccgaggaacctctagt

ggtgaaggtggaagagggagataccgctgctctgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgac

ctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccg

atgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctcaacagatgggggggcttctacctgtgccagccggggcccccctctgaga

aggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtgg

cctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtat

gtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagag

cctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccagggg

ccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggcc

agagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgt

ggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcgctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctg

gaagggtggaTTtCTGggcggcgggTTCCTGggaggcGTAGACGGCGACAAAACTCAC

ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTT

CCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGA

GGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGT

TCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCG

CGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGT

CCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCA

ACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG

CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCT

GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA

GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA

CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAG

CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCAT

GCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC

TCCCTGTCTCCGGGTAAAggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagaca

gtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatcccca

gcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccg

acgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagtt

ctacggcagcaaagaggaccccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaa

ccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgta

ctgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctg

acggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagc

ggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggcca

acaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgc

cacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctga

accaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgc

tgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtg

accgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgc

cctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgcc

gagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtac

attgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgag

gccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagct

gccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagatt

cgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcgg

cctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggg

ggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacct

gaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggc

cagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagc

acctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgg

gacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggcc

gtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:44)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GGFLGGGFLGGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP

KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS

TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT

LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS

FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSG**

GSGGS*VPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIR*

AIAANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSG

FQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPC

ADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLA

NKADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQ

AQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAI

RNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCI

AKIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVK

KSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGS

KKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNT

GGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEAC

VHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYL

*GEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

pDP70-His8-CD19 NT.1-3XGFLG-FC-Tf (SEQ ID NO:45)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGGGCCACCACCATCATCACCACCATCACaccggtcccgaggaacctctagt

ggtgaaggtggaagagggagataccgctgctctgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgac

ctggtctcgggagtccccgcttaaaccttcttaaaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccg

atgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctcaacagatgggggggcttctacctgtgccagccggggccccccctctgaga

aggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtgg

cctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtat

gtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagag

cctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccagggg

ccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggcc

agagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgt

ggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcgctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctg

gaagggtggaTTCCTGggcggcgggTTtCTGggaggcggaTTtCTGggaggcGTAGACGGCG

ACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGA

CCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC

CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC

TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA

AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAG

CGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGT

GCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC

AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATC

CCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG

GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCG

GAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTT

CTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGG

AACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACG

CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAggatcctcgggggaagtggaggtagcggtg

gttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggacca

catgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggcc

attgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctga

agcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaagg

acagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaac

atccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcgg

cagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctga

accagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcac

catcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgt

ggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagagga

tctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagc

ccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgt

acctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgca

agcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaa

gatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcct

ggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaa

ctgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaat

ctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaac

aagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgca

agctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttcc

ggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccg

acccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaat

acgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaaga

tcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagac

aaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggc

gaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacc

tTAA

(SEQ ID NO:46)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GGFLGGGFLGGGFLGGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVF

LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR

EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR

EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV

LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GS**

SGGSGGSGGS*VPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKAS*

YLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVV

KKDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSG

SCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTI

FENLANKADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIW

ELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGY

EYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAE

TTEDCIAKIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYF

AIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSE

GCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQ

TVPQNTGGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTR

KDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDR

*NTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

pDP71-His8-CD19 NT.1-GFLG-FK-FC-Tf (SEQ ID NO:47)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGGGCCACCACCATCATCACCACCATCACaccggtcccgaggaacctctagt

ggtgaaggtggaagagggagataccgctgctctgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgac

ctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccg

atgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctcaacagatgggggggcttctacctgtgccagccggggccccccctctgaga

aggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtgg

cctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtat

gtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagag

cctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccagggg

ccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggcc

agagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgt

ggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcgctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctg

gaagggtgggTTCCTGggaggcTTCAAAggcGTAGACGGCGACAAAACTCACACAT

GCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC

TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGT

CACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA

ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG

GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT

GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC

AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCA

GCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGA

CCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGC

GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA

AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCA

AGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC

TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTC

CCTGTCTCCGGGTAAAggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtg

cggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagc

gacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgac

gccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttcta

cggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaacca

gctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactg

cgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgac

ggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcgg

cgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaac

aaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgcca

cctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaac

caggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctg

ttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtga

ccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgcc

ctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccg

agacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacat

tgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggc

cggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgc

cacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcg

acgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcc

tgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggg

acgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctga

acgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggcca

gagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcac

ctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccggga

cgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgt

gggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:48)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GGFLGGFKGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD

TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY

RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP

PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF

LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGS**

GGS*VPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAI*

AANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGF

QMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCA

DGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLAN

KADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQA

QEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIR

NLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIA

KIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKK

SASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSK

KDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTG

GKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACV

HKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLG

*EEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

pDP72-His8-CD19 NT.1-GFLG-VA-FC-Tf (SEQ ID NO:49)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGGGCCACCACCATCATCACCACCATCACaccggtcccgaggaacctctagt

ggtgaaggtggaagagggagataccgctgctctgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgac

ctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccg

atgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctcaacagatgggggggcttctacctgtgccagccggggccccccctctgaga

aggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtgg

cctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtat

gtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagag

cctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccagggg

ccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggcc

agagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgt

ggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcgctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctg

gaagggtgggTTCCTGggaggcGTAgctggcGTAGACGGCGACAAAACTCACACATG
CCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCT
TCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA
CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG
AGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTG
CACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACA
AAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGAC
CAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG
ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA
GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAA
GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCT
CCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCC
CTGTCTCCGGGTAAAggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcg
gtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcga
cggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgc
cgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacg
gcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagc
tgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcg
atctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacgg
aaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcg
ccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaa
ggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacc

tcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaacca

ggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttc

aaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccg

ccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctga

gccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagac

aaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgcc

ggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccgg

ctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccac

accgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacg

agttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctga

acctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggacg

tggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacg

agaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagag

cccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgt

tcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacga

caccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtggg

caatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:50)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GGFLGGVAGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGS**
GGS*VPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAI
AANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGF
QMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCA
DGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLAN
KADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQA
QEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIR
NLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIA
KIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKK
SASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSK
KDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTG
GKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACV
HKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLG
EEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP*

pDP73-His8-CD19 NT.1-GFLG-VK-FC-Tf (SEQ ID NO:51)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC
ACGAATTCGGGCCACCACCATCATCACCACCATCACaccggtcccgaggaacctctagt
ggtgaaggtggaagagggagataccgctgctctgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgac
ctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccg
atgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctcaacagatgggggcttctacctgtgccagccggggccccctctgaga

aggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtgg

cctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtat

gtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagag

cctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccagggg

ccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggcc

agagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgt

ggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcgctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctg

gaagggtgggTTCCTGggaggcGTAAAAggcGTAGACGGCGACAAAACTCACACAT

GCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC

TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGT

CACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA

ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG

GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT

GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC

AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCA

GCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGA

CCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGC

GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA

AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCA

AGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC

TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTC

CCTGTCTCCGGGTAAAggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtg

cggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagc

gacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgac

gccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttcta

cggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaacca

gctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactg

cgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgac

ggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcgg

cgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaac

aaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgcca

cctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaac

caggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctg

ttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtga

ccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgcc

ctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccg

agacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacat

tgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggc

cggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgc

cacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcg

acgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcc

tgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggg

acgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctga

acgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggcca

gagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcac

ctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccggga

cgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgt

gggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:52)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**
CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV
SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC
GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL
SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR
PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA
HSDLRTGGWK*GGFLGGVKGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGS**
GGS*VPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAI*
AANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGF
QMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCA
DGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLAN
KADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQA
QEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIR
NLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIA
KIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKK
SASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSK
KDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTG
GKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACV
HKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLG

*EEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

pDP74-His8-CD19 NT.1-GFLG-VR-FC-Tf (SEQ ID NO:53)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGGGCCACCACCATCATCACCACCATCACaccggtcccgaggaacctctagt

ggtgaaggtggaagagggagataccgctgctctgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgac

ctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccg

atgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctcaacagatgggggcttctacctgtgccagccggggccccctctgaga

aggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtgg

cctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtat

gtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagag

cctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccagggg

ccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggcc

agagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgt

ggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcgctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctg

gaagggtgggTTCCTGggaggcGTACGGggcGTAGACGGCGACAAAACTCACACAT

GCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC

TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGT

CACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA

ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG

GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT

GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC

AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCA

GCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGA

CCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGC

GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA

AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCA

AGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC

TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTC

CCTGTCTCCGGGTAAAggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtg

cggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagc

gacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgac

gccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttcta

cggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaacca

gctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactg

cgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgac

ggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcgg

cgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaac

aaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgcca

cctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaac

caggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctg

ttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtga

ccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgcc

ctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccg

agacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacat

tgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggc

cggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgc

cacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcg

acgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcc

tgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggg

acgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctga

acgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggcca

gagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcac

ctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccggga

cgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgt

gggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:54)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GGFLGGVRGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD

TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY

RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP

PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF

LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGS**

GGS*VPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAI*

AANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGF

QMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCA

DGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLAN

KADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQA

QEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIR

NLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIA

KIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKK

SASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSK

KDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTG

GKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACV

HKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLG

*EEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

pDP75-His8-CD19 NT.1-GFLG-GGFG-FC-Tf (SEQ ID NO:55)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGGGCCACCACCATCATCACCACCATCACaccggtcccgaggaacctctagt

ggtgaaggtggaagagggagataccgctgctctgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgac

ctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccg

atgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctcaacagatgggggggcttctacctgtgccagccggggccccccctctgaga

aggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtgg

cctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtat

gtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagag

cctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccagggg

ccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggcc

agagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgt

ggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcgctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctg

gaagggtgggTTCCTGggaggcggtgggTTCgggGTAGACGGCGACAAAACTCACACA

TGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCT

CTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGG

TCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTC
AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG
GGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCC
TGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC
AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCA
GCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGA
CCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGC
GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA
AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCA
AGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC
TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTC
CCTGTCTCCGGGTAAAggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtg
cggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagc
gacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgac
gccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttcta
cggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaacca
gctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactg
cgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgac
ggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcgg
cgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaac
aaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgcca
cctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaac
caggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctg
ttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtga

ccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgcc

ctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccg

agacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacat

tgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggc

cggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgc

cacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcg

acgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcc

tgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggg

acgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctga

acgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggcca

gagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcac

ctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccggga

cgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgt

gggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:56)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GGFLGGGGFGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK

DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST

YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL

PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF

FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGG**

SGGS*VPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAI*

AANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGF

QMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCA

DGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLAN

KADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQA

QEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIR

NLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIA

KIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKK

SASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSK

KDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTG

GKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACV

HKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLG

*EEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

pDP76-His8-CD19 NT.1-FK-FC-Tf (SEQ ID NO:57)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGGGCCACCACCATCATCACCACCATCACaccggtcccgaggaacctctagt

ggtgaaggtggaagagggagataccgctgctctgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgac

ctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccg

atgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctcaacagatgggggggcttctacctgtgccagccggggccccccctctgaga

aggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtgg

cctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtat

gtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagag

cctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccagggg

ccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggcc

agagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgt

ggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcgctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctg

gaagggcTTCAAAggcGTAGACGGCGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC

CAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAA

CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGT

GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG

ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTA

CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT

GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA

GCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC

CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAG

GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG

GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTC

CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGG

ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAT

GAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG

TAAAggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctg

agcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcct

gtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccg

gcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggaccc

ccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcc

tgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccgga

agcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctg

tgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaagga

cggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagta

cgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcac

acagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggc

aaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggc

tttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagag

agggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctg

aagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgc

caagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtg

cctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcg

tgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggacc

gccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgc

gctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaa

caaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccag

accgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgct

gtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggt

cacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccg

actgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaag

ctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagc

acctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:58)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GFKGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR

TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL

TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL

TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT

VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS***VP*

DKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEAD

AVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLR

GKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGTDFP

QLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQ

YELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGK

DKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTC

PEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEA

DAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTW

DNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCK

LCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDP

WAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQ

QQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKA

*VGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

pDP77-His8-CD19 NT.1-VA-FC-Tf (SEQ ID NO:59)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGGGCCACCACCATCATCACCACCATCACaccggtcccgaggaacctctagt

ggtgaaggtggaagagggagataccgctgctctgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgac

ctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccg

atgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctcaacagatgggggggcttctacctgtgccagccggggccccccctctgaga

aggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtgg

cctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtat

gtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagag

cctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccagggg

ccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggcc

agagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgt

ggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcgctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctg

gaagggcGTAgctggcGTAGACGGCGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCC

AGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAAC

CCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTG

GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGA

CGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC

AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG

GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAG

CCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACC

ACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGG

TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGG

AGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCC

CGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGA

CAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATG

AGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

AAAggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctga

gcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctg

tgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccgg

cctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggacccc

cagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcct

gtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccgga

agcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttccccagctg

tgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaagga

cggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagta

cgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcac

acagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggc

aaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggc

tttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagag

agggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctg

aagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgc

caagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtg

cctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcg

tgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggacc

gccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgc

gctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaa

caaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccag

accgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgct

gtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggt

cacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccg

actgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaag

ctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagc

acctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:60)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GVAGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR

TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL

TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL

TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT

VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS***VP*

DKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEAD

AVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLR

GKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGTDFP

QLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQ

YELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGK

DKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTC

PEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEA

DAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTW

DNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCK

LCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDP

WAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQ

QQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKA

*VGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

pDP78-His8-CD19 NT.1-VK-FC-Tf (SEQ ID NO:61)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGGGCCACCACCATCATCACCACCATCACaccggtcccgaggaacctctagt

ggtgaaggtggaagagggagataccgctgctctgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgac

ctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccg

atgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctcaacagatgggggggcttctacctgtgccagccggggccccccctctgaga

aggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtgg

cctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtat

gtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagag

cctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccagggg

ccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggcc

agagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgt

ggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcgctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctg

gaagggcGTAAAAggcGTAGACGGCGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC

CAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAA

CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGT

GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG

ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTA

CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT

GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA

GCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC

CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAG

GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG

GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTC

CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGG

ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAT

GAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG

TAAAggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctg

agcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcct

gtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccg

gcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggaccc

ccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcc

tgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccgga

agcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctg

tgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaagga

cggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagta

cgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcac

acagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggc

aaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggc

tttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagag

agggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctg

aagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgc

caagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtg

cctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcg

tgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggacc

gccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgc

gctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaa

caaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccag

accgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgct

gtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggt

cacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccg

actgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaag

ctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagc

acctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:62)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GVKGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR

TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL

TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL

TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT

VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS***VP*

DKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEAD

AVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLR

GKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGTDFP

QLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQ

YELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGK

DKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTC

PEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEA

DAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTW

DNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCK

LCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDP

WAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQ

QQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKA

*VGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

pDP79-His8-CD19 NT.1-VR-FC-Tf (SEQ ID NO:63)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGGGCCACCACCATCATCACCACCATCACaccggtcccgaggaacctctagt

ggtgaaggtggaagagggagataccgctgctctgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgac

ctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccg

atgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctcaacagatgggggggcttctacctgtgccagccggggccccccctctgaga

aggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtgg

cctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtat

gtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagag

cctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccagggg

ccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggcc

agagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgt

ggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcgctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctg

gaagggcGTACGGggcGTAGACGGCGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC

CAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAA

CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGT

GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG

ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTA

CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT

GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA

GCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC

CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAG

GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG

GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTC

CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGG

ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAT

GAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG

TAAAggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctg

agcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcct

gtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccg

gcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggaccc

ccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcc

tgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccgga

agcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttccccagctg

tgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaagga

cggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagta

cgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcac

acagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggc

aaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggc

tttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagag

agggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctg

aagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgc

caagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtg

cctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcg

tgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggacc

gccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgc

gctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaa

caaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccag

accgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgct

gtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggt

cacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccg

actgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaag

ctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagc

acctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:64)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GVRGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR

TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL

TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL

TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT

VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS***VP*

DKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEAD

AVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLR

GKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGTDFP

QLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQ

YELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGK

DKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTC

PEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEA

DAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTW

DNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCK

LCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDP

WAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQ

QQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKA

*VGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

pDP80-His8-CD19 NT.1-GGFG-FC-Tf (SEQ ID NO:65)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGGGCCACCACCATCATCACCACCATCACaccggtcccgaggaacctctagt

ggtgaaggtggaagagggagataccgctgctctgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgac

ctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccg

atgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctcaacagatgggggcttctacctgtgccagccggggccccctctgaga

aggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtgg

cctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtat

gtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagag

cctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccagggg

ccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggcc

agagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgt

ggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcgctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctg

gaagggtgggTTCggaggcGTAGACGGCGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC

CCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAA

ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGG

TGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG

GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGT

ACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC

TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCC

AGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA

CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCA

GGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGT

GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT

CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTG

GACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA

TGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG

GTAAAggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtct

gagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggc

ctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgcc

ggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggacc

cccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtc

ctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccgg

aagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagct

gtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaagg

acggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagt

acgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctca

cacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcgg

caaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacgg

ctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgaga

gagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggct

gaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcg

ccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggt

gcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtc

gtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggac

cgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctg

cgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaaca

acaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacacca

gaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactg

ctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtg

gtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgacc

gactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaa

gctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcag

cacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:66)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**
CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV
SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC
GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL
SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR
PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA
HSDLRTGGWK*GGFGGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS***VP*
DKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEAD
AVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLR
GKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGTDFP
QLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQ
YELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGK
DKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTC
PEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEA
DAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTW
DNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCK
LCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDP
WAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQ

QQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKA

*VGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

pDP86-PDL1-scfv-GFLG-fc-Tf (SEQ ID NO:67)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGGATATACAGATGACCCAATCCCCATCCAGCTTGTCCGCTAGC

GTAGGCGATAGAGTAACTATTACATGCCGCGCTAGTCAAGACGTGTCAACT

GCAGTCGCGTGGTACCAACAAAAGCCTGGCAAAGCTCCGAAACTGCTGAT

TTACAGCGCGTCTTTCCTTTACTCTGGGGTACCTAGCCGATTTTCTGGGTCT

GGTAGCGGAACCGATTTCACGCTTACAATTTCTAGCCTCCAACCCGAAGAT

TTCGCGACGTACTACTGCCAACAATACCTTTACCATCCAGCCACATTTGGA

CAGGGCACGAAGGTTGAAATAAAAGGCGGAGGTGGATCTGGCGGAGGAG

GAAGTGGGGGTGGAGGTTCAGAAGTTCAGCTGGTTGAATCAGGCGGCGG

ACTTGTTCAGCCGGGCGGAAGCCTTCGGCTTAGCTGTGCTGCCAGTGGCTT

CACATTCAGTGATAGCTGGATTCATTGGGTTCGCCAGGCACCAGGCAAAGG

TTTGGAGTGGGTCGCCTGGATTAGTCCGTATGGGGGCTCCACCTACTACGC

TGACTCAGTGAAAGGGCGGTTTACCATTAGTGCTGATACGTCCAAAAATAC

AGCTTACCTTCAGATGAACTCTCTGAGGGCCGAAGATACTGCTGTGTACTA

CTGCGCTCGGAGACATTGGCCAGGAGGGTTCGATTACTGGGGGCAAGGCA

CTTTGGTGACAGTCAGTTCAGGTGGTTCCGGCAGCGCAGGAggtgggTTCCT

GggaGGCGTAGACGGCGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCAC

CTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAG

GACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGA

CGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG

TGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAG

CACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGA

ATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCC

ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGG

TGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGC

CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG

GAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC

TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAG

AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGC

TCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAgg

atcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgag

gccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaaga

aggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgta

cgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttc

tactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacacc

ggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctg

gaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagct

gtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgct

ggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctg

ctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtgg

tggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggaca

agagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaag

gtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacc

tgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgac

gagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcat

gaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctg

gccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaag

tccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtg

gaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccgg

cagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagg

gctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgcc

ccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcg

acggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggtcacccgg

aaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagc

ggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacga

ccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctag

cctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:68)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTA**

VAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA

TYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGG

LVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTY

YADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYW

GQGTLVTVSSGGSGSAG*GGFLGGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK

PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN

STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY

TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG

SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGS**

GGSGGS*VPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCI*

RAIAANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDS

GFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAP

CADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENL

ANKADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLN

QAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTA

IRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDC

IAKIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVK

KSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGS

KKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNT

GGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEAC

VHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYL

*GEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

pDP96-CD20_HC_Fc-N297G,S427C-Tf (SEQ ID NO:69)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGCAGATTGTTCTGAGCCAGTCCCCGGCAATCCTCTCTGCCAGC

CCAGGCGAAAAGGTGACAATGACTTGCCGAGCGAGTTCCAGTGTCTCTTA

TATCCACTGGTTCCAGCAAAAGCCGGGAAGCAGCCCTAAACCATGGATATA

TGCAACGTCTAACCTGGCGAGCGGGGTCCCAGTGAGATTTTCCGGAAGCG

GCAGCGGAACTAGTTACTCTTTGACAATAAGCAGAGTGGAGGCTGAGGAC

GCTGCTACTTACTATTGCCAGCAATGGACGAGTAACCCGCCGACGTTTGGA

GGTGGAACGAAGCTGGAGATTAAAGGTGGAGGTGGTTCTGGCGGAGGTG

GTTCCGGTGGTGGTGGAAGTCAGGTGCAGCTCCAACAGCCTGGTGCCGAA

CTTGTCAAACCTGGGGCTAGTGTGAAGATGAGTTGCAAAGCTTCAGGGTA

CACGTTTACGTCATACAACATGCATTGGGTAAAGCAAACACCAGGACGCG

GCTTGGAATGGATCGGCGCGATATATCCAGGAAACGGTGACACTTCTTATA

ACCAGAAGTTCAAGGGGAAAGCTACTCTCACAGCGGACAAATCTTCTTCA

ACAGCGTATATGCAGTTGTCAAGCCTTACTAGCGAGGACAGTGCTGTTTAT

TACTGCGCCCGGTCCACCTATTATGGGGGTGATTGGTACTTTAATGTTTGGG

GCGCGGGTACTACCGTTACTGTGTCCGCGGGTGTAGACGGCAGCGGCAGC

gacaaaactcacacatgcCCCCCCTGCCCAGCGCCAGAATTGCTGGGCGGACCCAGC

GTGTTCCTGTTCCCCCCCAAACCTAAAGACACCCTGATGATCAGCCGAACC

CCTGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAGG

TGAAGTTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGAGGTCCACAATGCCAAAACG

AAGCCCAGGGAGGAGCAGTACGGCAGCACCTACAGGGTAGTGAGCGTCT

TGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAATGCAAG

GTCAGCAATAAGGCTCTGCCGGCTCCTATCGAGAAGACAATCAGCAAGGC

AAAGGGCCAGCCACGCGAACCGCAGGTGTATACTCTGCCCCCCAGCCGGG

ACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAAGGCTTC

TACCCCAGCGACATCGCTGTGGAGTGGGAGAGTAACGGGCAGCCCGAGA

ACAACTACAAGACCACGCCTCCTGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTC

CTGTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAACAGGGCAACGT

GTTCTGCTGCTCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCATTACACCCAGAA

GAGTCTCAGTCTGAGCCCGGGAAAGggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtg

cccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaag

tccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccg

ccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgt

ggtggccgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcgg

cttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccat

cggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgc

gccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagta

cttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcg

agaacctggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgag

tacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatct

gggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacg

gcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctggg

ctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgt

gaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagt

gcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggc

ggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgagg

ataccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaaggg

caagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaac

cactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgca

tgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggt

ggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctggg

ccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaact

gtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggc

agcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacct

cctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatat

gtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:70)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYI**

HWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAA

TYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQPGAE

LVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDT

SYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYF

NVWGAGTTVTVSAG*VDGSGS*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL

MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRV

VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS

RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY

SKLTVDKSRWQQGNVFCCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSG**

GS*VPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAA*

NEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQM

NQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADG

TDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKA

DRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQE

HFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNL

REGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKI

MNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSA

SDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKK

DSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGG

KNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVH

KILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGE

*EYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

pDP97-cd20-scfv-GFLG-FC-N297G, S427C-Tf (SEQ ID NO:71)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGCAGATTGTTCTGAGCCAGTCCCCGGCAATCCTCTCTGCCAGC

CCAGGCGAAAAGGTGACAATGACTTGCCGAGCGAGTTCCAGTGTCTCTTA

TATCCACTGGTTCCAGCAAAAGCCGGGAAGCAGCCCTAAACCATGGATATA

TGCAACGTCTAACCTGGCGAGCGGGGTCCCAGTGAGATTTTCCGGAAGCG

GCAGCGGAACTAGTTACTCTTTGACAATAAGCAGAGTGGAGGCTGAGGAC

GCTGCTACTTACTATTGCCAGCAATGGACGAGTAACCCGCCGACGTTTGGA

GGTGGAACGAAGCTGGAGATTAAAGGTGGAGGTGGTTCTGGCGGAGGTG

GTTCCGGTGGTGGTGGAAGTCAGGTGCAGCTCCAACAGCCTGGTGCCGAA

CTTGTCAAACCTGGGGCTAGTGTGAAGATGAGTTGCAAAGCTTCAGGGTA

CACGTTTACGTCATACAACATGCATTGGGTAAAGCAAACACCAGGACGCG

GCTTGGAATGGATCGGCGCGATATATCCAGGAAACGGTGACACTTCTTATA

ACCAGAAGTTCAAGGGGAAAGCTACTCTCACAGCGGACAAATCTTCTTCA

ACAGCGTATATGCAGTTGTCAAGCCTTACTAGCGAGGACAGTGCTGTTTAT

TACTGCGCCCGGTCCACCTATTATGGGGGTGATTGGTACTTTAATGTTTGGG

GCGCGGGTACTACCGTTACTGTGTCCGCGGGTGGCAGCGGCAGCggtgggTT

CCTGggaGGCGTAGACGGCgacaaaactcacacatgcCCCCCCTGCCCAGCGCCAGA

ATTGCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAACCTAAAGACA

CCCTGATGATCAGCCGAACCCCTGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTG

AGCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGA

GGTCCACAATGCCAAAACGAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACGGCAGCACC

TACAGGGTAGTGAGCGTCTTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG

CAAGGAATACAAATGCAAGGTCAGCAATAAGGCTCTGCCGGCTCCTATCG

AGAAGACAATCAGCAAGGCAAAGGGCCAGCCACGCGAACCGCAGGTGTA

TACTCTGCCCCCCAGCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGA

CCTGTCTGGTGAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCTGTGGAGTGGGAG

AGTAACGGGCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCTGTGCTGGA

CAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCA

GGTGGCAACAGGGCAACGTGTTCTGCTGCTCTGTGATGCACGAGGCCCTG

CACAACCATTACACCCAGAAGAGTCTCAGTCTGAGCCCGGGAAAGggatcctc

tgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccac

caagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggc

cagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgat

gcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctact

acgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcc

tgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaa

ggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccc

cggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgac

gtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcc

tggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggccc

ggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagc

aaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcc

ccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcc

cgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagt

ggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaac

ggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccg

agaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgc

cagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaata

ttcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagca

agaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctact

acggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaa

caccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggca

cccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggac

aaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaac

ttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaa

cacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctg

gaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:72)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYI**

HWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAA

TYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQPGAE

LVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDT

SYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYF

NVWGAGTTVTVSAG*GSGSGGFLGGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP

PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ

YGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ

VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS

DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSG**

GSGGSGGS*VPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYL*

DCIRAIAANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVK

KDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGS

CAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIF

ENLANKADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWE

LLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYE

YVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETT

EDCIAKIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAI

AVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGC

APGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTV

PQNTGGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKD

KEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTY

*EKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

pDP98-CD20_HC_Fc-N297G,S427C (SEQ ID NO:73)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGCAGATTGTTCTGAGCCAGTCCCCGGCAATCCTCTCTGCCAGC

CCAGGCGAAAAGGTGACAATGACTTGCCGAGCGAGTTCCAGTGTCTCTTA

TATCCACTGGTTCCAGCAAAAGCCGGGAAGCAGCCCTAAACCATGGATATA

TGCAACGTCTAACCTGGCGAGCGGGGTCCCAGTGAGATTTTCCGGAAGCG

GCAGCGGAACTAGTTACTCTTTGACAATAAGCAGAGTGGAGGCTGAGGAC

GCTGCTACTTACTATTGCCAGCAATGGACGAGTAACCCGCCGACGTTTGGA

GGTGGAACGAAGCTGGAGATTAAAGGTGGAGGTGGTTCTGGCGGAGGTG

GTTCCGGTGGTGGTGGAAGTCAGGTGCAGCTCCAACAGCCTGGTGCCGAA

CTTGTCAAACCTGGGGCTAGTGTGAAGATGAGTTGCAAAGCTTCAGGGTA

CACGTTTACGTCATACAACATGCATTGGGTAAAGCAAACACCAGGACGCG

GCTTGGAATGGATCGGCGCGATATATCCAGGAAACGGTGACACTTCTTATA

ACCAGAAGTTCAAGGGGAAAGCTACTCTCACAGCGGACAAATCTTCTTCA

ACAGCGTATATGCAGTTGTCAAGCCTTACTAGCGAGGACAGTGCTGTTTAT

TACTGCGCCCGGTCCACCTATTATGGGGGTGATTGGTACTTTAATGTTTGGG

GCGCGGGTACTACCGTTACTGTGTCCGCGGGTGTAGACGGCAGCGGCAGC

gacaaaactcacacatgcCCCCCCTGCCCAGCGCCAGAATTGCTGGGCGGACCCAGC

GTGTTCCTGTTCCCCCCCAAACCTAAAGACACCCTGATGATCAGCCGAACC

CCTGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAGG

TGAAGTTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGAGGTCCACAATGCCAAAACG

AAGCCCAGGGAGGAGCAGTACGGCAGCACCTACAGGGTAGTGAGCGTCT

TGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAATGCAAG

GTCAGCAATAAGGCTCTGCCGGCTCCTATCGAGAAGACAATCAGCAAGGC

AAAGGGCCAGCCACGCGAACCGCAGGTGTATACTCTGCCCCCCAGCCGGG

ACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAAGGCTTC

TACCCCAGCGACATCGCTGTGGAGTGGGAGAGTAACGGGCAGCCCGAGA

ACAACTACAAGACCACGCCTCCTGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTC

CTGTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAACAGGGCAACGT

GTTCTGCTGCTCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCATTACACCCAGAA

GAGTCTCAGTCTGAGCCCGGGAAAGTAA

(SEQ ID NO:74)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYI**

HWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAA

TYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQPGAE

LVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDT

SYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYF

NVWGAGTTVTVSAG*VDGSGS*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL

MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRV

VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS

RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY

SKLTVDKSRWQQGNVFCCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

cd20-scFV-FC-Tf (SEQ ID NO:75)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGCAGATTGTTCTGAGCCAGTCCCCGGCAATCCTCTCTGCCAGC

CCAGGCGAAAAGGTGACAATGACTTGCCGAGCGAGTTCCAGTGTCTCTTA

TATCCACTGGTTCCAGCAAAAGCCGGGAAGCAGCCCTAAACCATGGATATA

TGCAACGTCTAACCTGGCGAGCGGGGTCCCAGTGAGATTTTCCGGAAGCG

GCAGCGGAACTAGTTACTCTTTGACAATAAGCAGAGTGGAGGCTGAGGAC

GCTGCTACTTACTATTGCCAGCAATGGACGAGTAACCCGCCGACGTTTGGA

GGTGGAACGAAGCTGGAGATTAAAGGTGGAGGTGGTTCTGGCGGAGGTG

GTTCCGGTGGTGGTGGAAGTCAGGTGCAGCTCCAACAGCCTGGTGCCGAA

CTTGTCAAACCTGGGGCTAGTGTGAAGATGAGTTGCAAAGCTTCAGGGTA

CACGTTTACGTCATACAACATGCATTGGGTAAAGCAAACACCAGGACGCG

GCTTGGAATGGATCGGCGCGATATATCCAGGAAACGGTGACACTTCTTATA

ACCAGAAGTTCAAGGGGAAAGCTACTCTCACAGCGGACAAATCTTCTTCA

ACAGCGTATATGCAGTTGTCAAGCCTTACTAGCGAGGACAGTGCTGTTTAT

TACTGCGCCCGGTCCACCTATTATGGGGGTGATTGGTACTTTAATGTTTGGG

GCGCGGGTACTACCGTTACTGTGTCCGCGGGTGTAGACGGCAGCGGCAGC

GACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGG

ACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTC

CCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC

CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC

AAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCA

GCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG

TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTC

CAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCAT

CCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA

GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCC

GGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT

TCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGG

AACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACG

CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAggatcctctgggggaagtggaggtagcggtg

gttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggacca

catgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggcc

attgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctga

agcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaagg

acagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaac

atccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcgg

cagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctga

accagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcac

catcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgt

ggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagagga

tctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagc

ccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgt

acctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgca

agcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaa

gatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcct

ggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaa

ctgcgaggataccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaat

ctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaac

aagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgca

agctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttcc

ggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccg

acccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaat

acgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaaga

tcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagac

aaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggc

gaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacc

tTAA

(SEQ ID NO:76)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYI**

HWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAA

TYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQPGAE

LVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDT

SYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYF

NVWGAGTTVTVSAG*VDGSGS*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL

MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV

VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS

RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY

SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGG**

S*VPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAAN*

EADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMN

QLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGT

DFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKAD

RDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEH

FGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNLRE

GTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMN

GEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASD

LTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDS

SLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKN

PDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKI

LRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEY

*VKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

PD-L1-scFV-FC-Tf (SEQ ID NO:77)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGGATATACAGATGACCCAATCCCCATCCAGCTTGTCCGCTAGC

GTAGGCGATAGAGTAACTATTACATGCCGCGCTAGTCAAGACGTGTCAACT

GCAGTCGCGTGGTACCAACAAAAGCCTGGCAAAGCTCCGAAACTGCTGAT

TTACAGCGCGTCTTTCCTTTACTCTGGGGTACCTAGCCGATTTTCTGGGTCT

GGTAGCGGAACCGATTTCACGCTTACAATTTCTAGCCTCCAACCCGAAGAT

TTCGCGACGTACTACTGCCAACAATACCTTTACCATCCAGCCACATTTGGA

CAGGGCACGAAGGTTGAAATAAAAGGCGGAGGTGGATCTGGCGGAGGAG

GAAGTGGGGGTGGAGGTTCAGAAGTTCAGCTGGTTGAATCAGGCGGCGG

ACTTGTTCAGCCGGGCGGAAGCCTTCGGCTTAGCTGTGCTGCCAGTGGCTT

CACATTCAGTGATAGCTGGATTCATTGGGTTCGCCAGGCACCAGGCAAAGG

TTTGGAGTGGGTCGCCTGGATTAGTCCGTATGGGGGCTCCACCTACTACGC

TGACTCAGTGAAAGGGCGGTTTACCATTAGTGCTGATACGTCCAAAAATAC

AGCTTACCTTCAGATGAACTCTCTGAGGGCCGAAGATACTGCTGTGTACTA

CTGCGCTCGGAGACATTGGCCAGGAGGGTTCGATTACTGGGGGCAAGGCA

CTTTGGTGACAGTCAGTTCAGGTGGTTCCGGCAGCGCAGGAGTAGACGGC

AGCGGCAGCGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACT

CCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCC

TCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGC

CACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT

GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTAC

CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAA

GGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGA

AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACAC

CCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCT

GCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC

AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTC

CGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGT

GGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC

AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAggatcctctgggg

gaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtg

ccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctac

ctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacct

ggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtg

gccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcag

aagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtg

gccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgt

ggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggcct

tcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggaca

acaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccat

gggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagt

tccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccaga

atggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcc

cccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgt

gaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgagg

ccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaacta

caacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcga

cctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctat

ggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaa

gacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggc

tacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccg

gcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccgg

aagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaaga

ggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgc

ctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacct

acgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaag

cctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:78)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTA**

VAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA

TYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGG

LVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTY

YADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYW

GQGTLVTVSSGGSGSAG*VDGSGS*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD

TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY

RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP

PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF

LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGS**

GGS*VPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAI*

AANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGF

QMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCA

DGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLAN

KADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQA

QEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIR

NLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIA

KIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKK

SASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSK

KDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTG

GKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACV

HKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLG

*EEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

pDP124-cd20-scfv-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:79)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYI**

HWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAA

TYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQPGAE

LVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDT

SYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYF

NVWGAGTTVTVSAG*VDGSGS*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL

MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV

VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS

RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY

SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGG**

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNE

RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTK

LTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSY

AMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM

NSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP125-cd20-scfv-FC-TfR-M16 (SEQ ID NO:80)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYI**

HWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAA

TYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQPGAE

LVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDT

SYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYF

NVWGAGTTVTVSAG*VDGSGS*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL

MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV

VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS

RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY

SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGG**

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNE
RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTK
LTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRYPFHH
HDHHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ
MNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP126-cd20-scfv-GFLG-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:81)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYI**
HWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAA
TYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQPGAE
LVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDT
SYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYF
NVWGAGTTVTVSAG*GSGSGGFLGGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSG**
GSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVL
VMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGP
VFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAA
SRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP127-cd20-scfv-GFLG-FC-TfR-M16 (SEQ ID NO:82)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYI**
HWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAA

TYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQPGAE

LVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDT

SYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYF

NVWGAGTTVTVSAG*GSGSGGFLGGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP

PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ

YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ

VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS

DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSG**

GSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVL

VMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGP

VFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAA

SRYPFHHHDHHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNS

KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP155-His8-CD19 NT.1-2XGFLG-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:83)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GGFLGGGFLGGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP

KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS

TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT

LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS

FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSG**

GSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMY

GRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFG

GGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRF

TFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTL

YLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP156-His8-CD19 NT.1-3XGFLG-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:84)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GGFLGGGFLGGGFLGGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVF

LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR

EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR

EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV

LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GS**

SGGSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAP

VLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLT

GPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSC

AASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN

SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP157-His8-CD19 NT.1-GFLG-FK-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:85)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**
CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV
SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC
GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL
SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR
PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA
HSDLRTGGWK*GGFLGGFKGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGS**
GGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGR
NERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGG
TKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFS
SYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP158-His8-CD19 NT.1-GFLG-VA-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:86)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**
CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV
SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC
GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL
SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR
PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA
HSDLRTGGWK*GGFLGGVAGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD

TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGS**
GGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGR
NERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGG
TKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFS
SYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP159-His8-CD19 NT.1-GFLG-VK-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:87)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**
CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV
SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC
GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL
SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR
PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA
HSDLRTGGWK*GGFLGGVKGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGS**
GGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGR
NERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGG
TKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFS

SYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL

QMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP160-His8-CD19 NT.1-GFLG-VR-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:88)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GGFLGGVRGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD

TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY

RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP

PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF

LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGS**

GGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGR

NERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGG

TKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFS

SYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL

QMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP161-His8-CD19 NT.1-GFLG-GGFG-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:89)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GGFLGGGGFGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK

DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST

YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL

PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF

FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGG**

SGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYG

RNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGG

GTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFT

FSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTL

YLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP162-His8-CD19 NT.1-FK-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:90)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GFKGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR

TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL

TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL

TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT

VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS**SEL

TQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPS

GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTV

LGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAM

HWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS

LRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP163-His8-CD19 NT.1-VA-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:91)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GVAGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR

TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL

TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL

TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT

VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS**SEL

TQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPS

GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTV

LGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAM

HWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS

LRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP164-His8-CD19 NT.1-VK-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:92)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GVKGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR

TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL

TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL

TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT

VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS**SEL

TQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPS

GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTV

LGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAM

HWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS

LRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP165-His8-CD19 NT.1-VR-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:93)

MYRMQLLSCIALSLALVTN**SGHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GVRGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR

TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL

TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL

TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT

VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS**SEL

TQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPS

GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTV

LGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAM

HWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS

LRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP166-His8-CD19 NT.1-GGFG-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:94)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GGFGGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS

RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV

LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE

LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL

TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS**SE

LTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPS

GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTV

LGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAM

HWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS

LRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP167-CD20_HC_Fc-N297G,S427C-TfR-H7 (SEQ ID NO:95)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYI**

HWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAA

TYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQPGAE

LVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDT

SYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYF

NVWGAGTTVTVSAG*VDGSGS*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL

MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRV

VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS

RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY

SKLTVDKSRWQQGNVFCCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSG**

GSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRN

ERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGT

KLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSS

YAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ

MNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP168-CD20-scfv-GFLG-FC-N297G, S427C-TfR-H7 (SEQ ID NO:96)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYI**

HWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAA

TYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQPGAE

LVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDT

SYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYF

NVWGAGTTVTVSAG*GSGSGGFLGGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP

PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSG**
GSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVL
VMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGP
VFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAA
SRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP169-cd20-scfv-GFLG-FK-FC-(N297G, S427C)-TfR-H7 (SEQ ID NO:97)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYI**
HWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAA
TYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQPGAE
LVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDT
SYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYF
NVWGAGTTVTVSAG*GSGSGGFLGGFKGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GS**
SGGSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAP
VLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLT
GPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSC
AASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN

SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP170-cd20-scfv-GFLG-VR-FC-(N297G, S427C)-TfR-H7 (SEQ ID NO:98)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYI**

HWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAA

TYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQPGAE

LVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDT

SYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYF

NVWGAGTTVTVSAG*GSGSGGFLGGVRGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVF

LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR

EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR

EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV

LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GS**

SGGSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAP

VLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLT

GPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSC

AASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN

SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP171-His8-EGFR affi-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:99)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHH***TG***LQVDNKFNKEMWAAWEEI**

RNLPNLNGWQMTAFIASLVDDPSQSANLLAEAKKLNDAQAPKVD*GSGSV*

DGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP

EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC

KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS

DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV

MHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS**SELTQDPAVSVALGQTVRIT
CQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASL
AISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGG
SQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAV
ISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSG
YGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP172-His8-EGFR affi-GFLG-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:100)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHH***TG***LQVDNKFNKEMWAAWEEI**
RNLPNLNGWQMTAFIASLVDDPSQSANLLAEAKKLNDAQAPKVD*GGFLG*
GVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS**SELTQDPAVSVALGQTV
RITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSA
SLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGG
GGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEW
VAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD
LSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP173-His8-EGFR affi-GFLG-FK-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:101)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHH***TG***LQVDNKFNKEMWAAWEEI**
RNLPNLNGWQMTAFIASLVDDPSQSANLLAEAKKLNDAQAPKVD*GGFLG*
GFKGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG

KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV

KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN

VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS**SELTQDPAVSVALG

QTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKS

GTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGG

GSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKG

LEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC

ARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP174-His8-EGFR affi-GFLG-VR-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:102)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHH***TG***LQVDNKFNKEMWAAWEEI**

RNLPNLNGWQMTAFIASLVDDPSQSANLLAEAKKLNDAQAPKVD*GGFLG*

GVRGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV

SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG

KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV

KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN

VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS**SELTQDPAVSVALG

QTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKS

GTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGG

GSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKG

LEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC

ARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP210-CD20-HC-(EVR)-FC (GRLR) -N297G-TfR-H7 (SEQ ID NO:103)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFT**

SYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTA

YMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAASTKGPS

VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL

QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKAEPKSCG*GSGS*

GGEVRGVDGDKTHTCPPCPAPELLRGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV

DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWL

NGKEYKCKVSNKARPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC

LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ

GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS**SELTQDPAVSVA

LGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGS

KSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSG

GGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPG

KGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY

YCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP213-CD20-HC-(EVR)-FC (GRLR) -N297G (SEQ ID NO:104)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFT**

SYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTA

YMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAASTKGPS

VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL

QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKAEPKSCG*GSGS*

GGEVRGVDGDKTHTCPPCPAPELLRGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV

DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWL

NGKEYKCKVSNKARPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC

LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ

GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

pDP219-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:105)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHHH***TG****GGGGEVRGVDGSGSGFLGS GS***DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS**SELTQDPAVSVALGQTVRIT CQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASL AISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGG SQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAV ISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSG YGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP223-pFUSE-H7 scFV-杵-Fc-His (SEQ ID NO:106)

MYRMQLLSCIALSLALVTNSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASW YQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYY CAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVV QPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGT LVTVSS*PW*EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GGSHHHHHH***

pDP224-pFUSE-CD 19 NT.1-杵-Fc-H7 scFV-His (SEQ ID NO:107)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**PEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQ**
LTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQP
GPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSEGPSSPS
GKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWL
SCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSL
MLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGWK*PW*E
PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED
PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS**SELTQDPAVSVALGQTVRI
TCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSAS
LAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGG
GSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVA
VISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLS
GYGDYPDYWGQGTLVTVSS**GGSHHHHHH***

pDP225-2-臼Fc_H7 scFV (SEQ ID NO:108)

MRMQLLLLIALSLALVTNS*TS***G**EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
LPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSG**
GSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMY
GRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFG

GGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRF

TFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTL

YLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP226-臼Fc_-avi標籤(SEQ ID NO:109)

MRMQLLLLIALSLALVTNS*TS***G**EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP

KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS

TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT

LPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS

FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GGGGS*GL***

NDIFEAQKIEWHEG*

pDP227-杵Fc_H7 scFV-His (SEQ ID NO:110)

MRMQLLLLIALSLALVTNS*TS***G**EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP

KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS

TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT

LPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS

FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSG**

GSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMY

GRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFG

GGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRF

TFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTL

YLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS**GGSHHHHH**

H*

PD-L1 TransTAC (pDP186) (SEQ ID NO: 111)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTA**

VAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA

TYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGG

LVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTY

YADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYW

GQGTLVTVSSGGSGSAG*GGFLGGVRGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL

FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE

EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE

PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL

DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSS**

GGSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPV

LVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTG

PVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCA

ASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNS

KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS

CD20 TransTAC：

重鏈(pDP210) (SEQ ID NO: 112)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFT**

SYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTA

YMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAASTKGPS

VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL

QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKAEPKSCG*GSGS*

GGEVRGVDGDKTHTCPPCPAPELLRGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV

DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWL

NGKEYKCKVSNKARPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC

LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ

GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS**SELTQDPAVSVA

LGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGS

KSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSG

GGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPG

KGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY

YCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS

輕鏈(pDP118) (SEQ ID NO: 113)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS***QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHW***

FQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQ

QWTSNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR

EAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC

EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

CD20 TransTAC -M16形式(pDP127)：

重鏈(SEQ ID NO: 114)（輕鏈如緊接上文）

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYI**

HWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAA

TYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQPGAE

LVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDT

SYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYF

NVWGAGTTVTVSAG*GSGSGGFLGGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP

PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ

YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ

VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS

DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSG**

GSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVL

VMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGP

VFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAA

SRYPFHHHDHHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNS

KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

EGFR TransTAC (pDP211) (SEQ ID NO: 115)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**LQVDNKFNKEMWAAWEEIRNLPNLNGWQM**

TAFIASLVDDPSQSANLLAEAKKLNDAQAPKVD*GGGGEVRGVDG*DKTHTC

PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV

DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP

APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES

NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN

HYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS**SELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRS

YYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPED

EANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQES

GGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNK

YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDY

WGQGTLVTVSS

CD19 CAR TransTAC (pDP160) (SEQ ID NO: 116)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHHHTGPEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GGFLGGVRGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD

TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY

RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP

PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF

LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGS**

GGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGR

NERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGG

TKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFS

SYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL

QMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS

CD19 CAR TransTAC較早形式(pDP50) (SEQ ID NO: 117)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHHHTG**PEEPLVVKVEEGDTAALW

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GGFLGGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI

SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS

VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD

ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK

LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS***V*

PDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEA
DAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQL
RGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGTDF
PQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRD
QYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFG
KDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNLREGT
CPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGE
ADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLT
WDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSL
CKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNP
DPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKIL
RQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEY
VKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP

【0100】 在一些實施例中，雙特異性調節劑可係融合蛋白R1-R2-R3（R1係POIB；R2係R4-R5或R5-R4，其中R4係抗體Fc區，且R5係蛋白酶敏感性連接子；R3係TRB，如上）與融合蛋白R3-R4或R4-R3（其中R3係TRB且R4係抗體Fc區）之間的異二聚體。在一些實施例中，可選地，R3與R4、或R3-R4或R4-R3之間可存在蛋白酶敏感性連接構件。

【0101】 在一些實施例中，本文中所揭示之雙特異性調節劑可具有式R1-R6-R3，其中R1係所關注蛋白結合子(POIB)，R6係二聚構件，且R3係運鐵蛋白受體結合(TRB)構件。在一些實施例中，R6可係連接R1及R3之部份（例如連接R1及R3之連接構件）。在一些實施例中，R6可係胺基酸連接子。在一些實施例中，胺基酸連接子可係蛋白酶敏感性的。在一些實施例中，R6可係二聚域，其可經由共價（例如，含半胱胺酸Fc抗體區或其他二聚域）或非共價鍵與R6之另一複

本形成二聚體。在一些實施例中，R6可係如上連接分子（例如其可係蛋白酶敏感性的）及二聚域之組合。

【0102】 在一些實施例中，本文中所揭示之雙特異性調節劑可具有式R1-R6-R3，其中R1係所關注蛋白結合子(POIB)，R6係二聚構件，且R3係運鐵蛋白受體結合(TRB)構件。在一些實施例中，R6可係連接R1及R3之部份，且含有二聚域。二聚域可經由共價（例如含半胱胺酸Fc抗體區）或非共價鍵與R6之另一複本形成二聚體。在一些實施例中，二聚域可係具有一或多個半胱胺酸之Fc抗體區。在一些實施例中，或可選地，R1與R6之間或R6與R3之間的連接可係蛋白酶敏感性連接構件。

【0103】 在一些實施例中，雙特異性調節劑之第一組分可係R1-R6或R6-R1，其中R1可係POIB，且R6可係如上二聚域，且可選地亦係蛋白酶敏感性胺基酸連接子。雙特異性調節劑之第二組分可係R3-R7，其中R3可係TRB構件，且R7可係如上多聚域，且可選地亦係蛋白酶敏感性胺基酸連接子。當第一組分之多聚域（例如，二聚域）與第二組分之多聚域形成共價或非共價鍵結時，可形成雙特異性調節劑。

【0104】 在一些實施例中，本文所揭示之雙特異性調節劑經設計以靶向腫瘤細胞上之細胞表面分子（例如所關注分子，諸如所關注蛋白）。在一些實施例中，此等細胞表面分子可調控細胞生長。在一些實施例中，此等細胞表面分子之靶向可殺滅腫瘤細胞。在一些實施例中，雙特異性調節劑所靶向之細胞表面分子可係表皮生長因子受體(EGFR)。在一些實施例中，此等雙特異性調節劑對於腫瘤/癌細胞相比於其他治療具有10倍至50倍更佳的IC_{50}。

【0105】 在一些實施例中，本文所揭示之雙特異性調節劑用於內化及降解多重跨膜蛋白（亦即，跨膜多次且產生多個細胞外域之跨膜蛋白）。在一些實施例中，CD20係使用此等雙特異性調節劑靶向之蛋白。

【0106】 在一些實施例中，雙特異性調節劑可係一條多肽鏈。在一些實施例中，雙特異性調節劑可係二條多肽鏈。在雙多肽構形之一些實施例中，二個結合子編碼於二條多肽鏈中。在一些實施例中，二條多肽鏈可藉由二聚域連接(linked/connected)。在一些實施例中，二條多肽鏈可藉由杵-臼Fc連接。

藉由TransTAC之靶向受體降解

【0107】 在一些實施例中，雙特異性調節劑靶向之細胞表面分子（亦即所關注分子，諸如所關注蛋白）可以藉由雙特異性調節劑內化。在一些實施例中，經內化分子在細胞內部可不降解或可降解極少。在一些實施例中，本文所揭示之雙特異性調節劑經修飾以更有效地降解靶向之蛋白，且更有效地以使得藥劑可有效之方式將治療劑遞送至細胞。在一些實施例中，雙特異性調節劑經修飾以含有對蛋白酶敏感之胺基酸序列（例如參見**圖35**）。蛋白酶可係胞內體或溶酶體蛋白酶。在一些實施例中，可使用作為組織蛋白酶之目標的肽連接子。當連接子經蛋白酶裂解時，所關注分子自雙特異性調節劑釋放。

【0108】 在一些實施例中，連接子對藉由組織蛋白酶裂解敏感。在一些實施例中，組織蛋白酶可係組織蛋白酶A、B、C、D、E、F、G、H、K、L1、L2、O、S、W、或Z。

【0109】 在一些實例中，所關注分子可藉由除包括蛋白酶敏感性連接子外之方式自雙特異性調節劑釋放（例如TRB之pH依賴性結合）。

【0110】 連接子在細胞內部（例如在胞內體中）之裂解可使所關注分子自內化受體或膜蛋白釋放，且增加所關注分子將降解的可能性。在一些實施例中，可定位蛋白酶敏感性肽連接子，以使得雙特異性調節劑藉由蛋白酶之裂解使靶向之蛋白自雙特異性調節劑釋放或解離，從而允許靶向之蛋白更完全降解。

【0111】 在一些實施例中，雙特異性調節劑係如先前所描述之R1-R2-R3，

且其中R2可係R4-R5或R5-R4（R5係蛋白酶敏感性連接構件），蛋白酶敏感性連接構件可位於POIB (R1)與來自抗體之Fc區(R4)之間，如R1-R5-R4-R3。在一些實施例中，蛋白酶敏感性連接構件可位於來自抗體之Fc區(R4)與TRB (R3)之間，如R1-R4-R5-R3。在一些實施例中，靶向之蛋白自雙特異性調節劑之釋放可藉由將低pH敏感性胺基酸區併入雙特異性調節劑中實現。在一些實施例中，當雙特異性調節劑位於胞內體內時，低pH環境可使靶向之蛋白自雙特異性調節劑釋放/解離，使得靶向之蛋白更有效地降解。

【0112】 在一些實施例中，連接子可對胞內體中存在之低pH敏感。在一些實施例中，低pH可引起連接子裂解。

【0113】 在一些實施例中，運鐵蛋白受體結合構件(TRB)可視pH而定結合運鐵蛋白。舉例而言，TRB可在胞內體中發現的較低pH下對運鐵蛋白受體親和力較低。較低親和力可使得TRB釋放運鐵蛋白受體。此釋放可以促進結合至POIB之所關注蛋白降解。此類TRB可係如**圖35**中所示之「M16」。

【0114】 在一些實施例中，蛋白酶敏感性連接子可位於第一部份（靶向所關注分子）與第二部份（結合內化受體或膜蛋白）之間。在一些實施例中，連接子可位於比第二部份更接近第一部份處。

【0115】 在一些實施例中，蛋白酶敏感性連接構件可包括Gly-Phe-Leu-Gly (GFLG; SEQ ID NO: 118)。在一些實施例中，肽連接子可包括纈胺酸-精胺酸(VR)及/或苯丙胺酸-離胺酸(FK)序列。在一些實施例中，肽連接子可係GFLG (SEQ ID NO: 118)、3xGFLG (GFLGGFLGGFLG; SEQ ID NO: 119)、GFLGVA (SEQ ID NO: 120)、GFLGVK (SEQ ID NO: 121)、GFLGVR (SEQ ID NO: 122)、GFLGGFLG (SEQ ID NO: 123)、FK、VA、EVA、或VK連接子（**圖35**）。在一些實施例中，肽連接子可係GGFLGGVRGVDG (SEQ ID NO: 7)或GSGSGGEVRGVDG (SEQ ID NO: 8)。在一些實施例中，肽連接子可係GFLGGVR (SEQ ID NO: 144)或

GGGEVRG (SEQ ID NO: 145)。

【0116】 在實驗中，(**圖57A至圖57B**)，使用酵母呈現肽庫來鑑別尚未已知對組織蛋白酶裂解敏感之肽。此等肽可來自見於SEQ ID NO: 144及145中之小模體之組合。在一些實施例中，此等肽可係GRLVGFD (SEQ ID NO: 124)、GRLVGFG (SEQ ID NO: 125)、RMLVGFV (SEQ ID NO: 126)、RRLYAFL (SEQ ID NO: 127)、VFRLLMF (SEQ ID NO: 128)、LVGVLLF (SEQ ID NO: 129)、VKLYGLG (SEQ ID NO: 130)、TWRVDLY (SEQ ID NO: 131)、EQLYLYA (SEQ ID NO: 132)、KLFLMIF (SEQ ID NO:133)、NFVIILF (SEQ ID NO: 134)、MSLLIGV (SEQ ID NO: 135)、VRLLSLQ (SEQ ID NO: 136)、STLMWNV (SEQ ID NO: 137)、VRFLAAA (SEQ ID NO: 138)、HGWSFHE (SEQ ID NO: 139)、ENLYFQG (SEQ ID NO: 140)、VVMMFLH (SEQ ID NO: 141)、VFRLLMF (SEQ ID NO:142)、或VGALVWL (SEQ ID NO: 143)。

【0117】 可使用其他序列。

【0118】 在一些實施例中，可使用此等肽連接子、及/或纈胺酸-瓜胺酸(VC)連接子、及/或麩胺酸-纈胺酸-精胺酸(EVR)連接子之任何組合。

--治療部份

【0119】 在一些實施例中，治療劑或治療部份可與雙特異性調節劑結合。在一些實施例中，治療劑可與雙特異性調節劑接合（例如共價連接）。

【0120】 在實施例中，治療劑或治療部份可以1、2、3、4、5、6、7、8、或9之藥物-抗體比率(drug-antibody ratio, DAR)與雙特異性調節劑接合。在實例中，治療劑或治療部份可以2或4之平均DAR與雙特異性調節劑接合。在實例中，治療劑或治療部份可以2之平均DAR與雙特異性調節劑接合。在實例中，治療劑或治療部份可以4之平均DAR與雙特異性調節劑接合。在實例中，治療劑或治療

部份可與雙特異性調節劑之鉸鏈區接合。

【0121】 可使用各種類型的治療部份。在一些實施例中，治療部份可係小分子（例如≤1,000道耳頓）。在一些實施例中，治療部份可係大分子（例如蛋白、多肽、核酸、多醣、及其類似物）。在一些實施例中，治療部份可係生物製劑（例如抗體）。

【0122】 在一些實施例中，治療部份可係可在習知抗體藥物接合物(ADC)之情況下使用的任何藥劑。在一些實施例中，治療劑可係以下使用之任何者：吉妥珠單抗奧佐米星(gemtuzumab ozogamicin)、本妥昔單抗維多汀(brentuximab vedotin)、曲妥珠單抗恩他新(tsastuzumab emtansine)、英妥珠單抗奧佐米星(inotuzumab ozogamicin)、泊洛妥珠單抗維多汀(polatuzumab vedotin)、恩諾單抗維多汀(enfortumab vedotin)、曲妥珠單抗德魯替康(trastuzumab deruxtecan)、賽妥珠單抗戈維替康(sacituzumab govitecan)、貝蘭妥單抗馬佛多坦(belantamab mafodotin)、妥莫單抗帕西(moxetumomab pasudotox)、朗妥昔單抗特林(loncastuximab tesirine)、替索妥單抗維多汀-tftv (tisotumab vedotin-tftv)、米妥昔單抗索星(mirvetuximab soravtansine)、及其類似物。

【0123】 在一些實施例中，治療部份可係抗癌劑或糖皮質素受體調節劑(glucocorticoid receptor modulator, GRM)。

【0124】 在一些實施例中，抗癌劑可係微管蛋白抑制劑（例如單甲基奧瑞他汀(auristatin) E或MMAE；單甲基奧瑞他汀F或MMAF、美登素(mertansine)、及其類似物）、DNA結合劑（例如卡奇黴素(calicheamicin)及其類似物）、拓樸異構酶1抑制劑（例如SN-38、依沙替康(exatecan)、德魯替康(deruxtecan)、及其類似物）。在一些實施例中，GRM可係地塞米松(dexamethasone)、布地奈德(budesonide)、及其類似物。

【0125】 在一些實施例中，治療部份可係小RNA，如siRNA。在一些實施

例中，治療部份可係雙鏈抗體(diabody)、Fab、scFv、雙環肽、及其類似物。

使用TransTAC功能化抗體藥物接合物

【0126】 在一些實施例中，本文所揭示之雙特異性調節劑用於內化及降解抗體藥物接合物(ADC)治療劑。因為治療性小分子在胞內體或溶酶體環境中無法自ADC有效釋放，靶向非內化或緩慢內化受體、或內化膜蛋白的ADC可能無效。

【0127】 本文揭示雙特異性調節劑可用於靶向非內化或緩慢內化受體、或內化膜蛋白且遞送有效的ADC治療劑。在一些實施例中，藥物與雙特異性調節劑接合。雙特異性調節劑可引起藥物之細胞內化及在細胞內部藥物之活性形式的釋放。在一些實施例中，蛋白酶敏感性連接子可用於促進此過程。在一些實施例中，靶向之受體係CD20。在一些實施例中，ADC經遞送以治療B細胞惡性病。

【0128】 在一些實施例中，治療部份可與結合所關注蛋白(POI)之雙特異性調節劑之部分接合。在一些實施例中，含有之具有接合之治療部份的雙特異性調節劑具有：位於治療部份所接合之雙特異性調節劑之部分（例如所關注蛋白結合子）與結合內化受體（例如運鐵蛋白受體）之雙特異性調節劑之部分之間的蛋白酶敏感性連接子或蛋白酶敏感性連接構件。

【0129】 在一些實施例中，治療部份與雙特異性調節劑之接合可使用化學反應。在一些實施例中，接合可使用生物接合。生物接合反應可具有不同類型。常見類型之生物接合反應可包括半胱胺酸、離胺酸、及酪胺酸胺基酸之偶合。常見類型之生物接合反應可包括色胺酸胺基酸以及蛋白之N端及C端之修飾。在一些實施例中，生物接合反應可使用連接子將治療部份連接至雙特異性調節劑。

【0130】 在一些實施例中，使用策略將治療部份之特定位點連接至雙特異性調節劑上之特定位點。在一些實施例中，此可藉由將獨特官能基安置於蛋白部分上且使用生物正交反應將治療部份偶合至雙特異性調節劑來進行。在一些實

施例中，此等反應可使用酮及醛之修飾、與有機疊氮化物之施陶丁格接合(Staudinger ligation)、疊氮化物之銅催化之胡伊斯根環加成(Huisgen cycloaddition)、或疊氮化物之應變促進之胡伊斯根環加成。可使用其他類型之反應。

【0131】 在一些實施例中，生物接合反應可係基於順丁烯二醯亞胺之半胱胺酸反應。

抗體

【0132】 揭示獨特重組單株抗體，其可係本文中所揭示之雙特異性調節劑之一部分。在實施例中，抗體可用於本文所揭示之雙特異性調節劑之第一及/或第二部份中。

【0133】 「重組(recombinant)」關於多肽（諸如抗體）或多核苷酸時，係指不天然存在之多肽或多核苷酸形式，其非限制性實例可藉由將通常不一起存在之多核苷酸或多肽組合而產生。如本文所用，「多肽(polypeptide)」可涵蓋單一「多肽」以及複數個「多肽」，且係指由藉由醯胺鍵（亦稱為肽鍵）線性連接之單體（胺基酸）構成的分子。用語「多肽」係指二個或更多個胺基酸的任何一或多條鏈，且不指產物的具體長度。因此，肽、二肽、三肽、寡肽、「蛋白(protein)」、「胺基酸鏈(amino acid chain)」、或用以指二個或更多個胺基酸之一或多條鏈的任何其他用語可在本文中指「多肽」，且可使用用語「多肽」替代此等用語中之任一者，或用語「多肽」可與此等用語中之任一者互換使用。「多肽」亦可指多肽之表現後修飾產物，包括但不限於醣基化、乙醯化、磷酸化、醯胺化、藉由已知保護/阻隔基衍生化、蛋白分解裂解、或藉由非天然存在之胺基酸修飾。多肽可衍生自天然生物學來源或藉由重組技術製得，但不一定自指定的核酸序列轉譯而成。其可以任何方式產生，包含化學合成。關於胺基酸序列，所屬技術領域

中具有通常知識者將容易地認識到，改變、添加、刪除、或取代所編碼序列中之單個胺基酸或小百分比胺基酸之核酸、肽、多肽、或蛋白序列之個別取代、缺失、或添加在本文中統稱為「經保守修飾之變體(conservatively modified variant)」。在一些實施例中，改變引起胺基酸經化學上類似之胺基酸取代。提供功能上類似之胺基酸之保守取代表係所屬技術領域中所熟知。與未經修飾之抗體相比，本文所揭示之抗體之此類經保守修飾之變體可展現增加之交叉反應性。

【0134】 舉例而言，「保守胺基酸取代(conservative amino acid substitution)」係胺基酸殘基經具有類似側鏈之胺基酸殘基置換的胺基酸取代。所屬技術領域中已定義具有類似側鏈之胺基酸殘基家族，包括鹼性側鏈（例如離胺酸、精胺酸、組胺酸）、酸性側鏈（例如天冬胺酸、麩胺酸）、不帶電極性側鏈（例如甘胺酸、天冬醯胺酸、麩醯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱胺酸）、非極性側鏈（例如丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸、色胺酸）、β-分支側鏈（例如蘇胺酸、纈胺酸、異白胺酸）、及芳族側鏈（例如酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸）。因此，免疫球蛋白多肽中之非必需胺基酸殘基經來自相同側鏈家族之另一胺基酸殘基置換。在另一實施例中，一串胺基酸可經側鏈家族成員之順序及/或組成不同的結構上類似的一串置換。

【0135】 一些實施例亦特徵係與本文所述之抗體之胺基酸或核苷酸序列具有指定同一性或類似性百分比的抗體。舉例而言，「同源性(homology)」、或「同一性(identity)」、或「類似性(similarity)」係指二種肽之間或二種核酸分子之間的序列類似性。同源性可藉由對出於比較目的而比對之各序列中的位置進行比較來判定。當所比較序列中之一位置由相同的鹼基或胺基酸佔據時，則分子在彼位置處係同源的。序列之間的同源性程度係序列共有之匹配或同源位置數目的函數。舉例而言，當與本文所述抗體中之任一者之指定區或全長相比時，抗體可具有60%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、

97%、98%、99%、或更高胺基酸序列同一性。舉例而言，當與本文所述抗體中之任一者之指定區或全長相比時，抗體可具有60%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或更高核酸同一性。與本發明之核酸及蛋白的序列同一性或類似性可藉由所屬技術領域中已知之方法，例如使用所屬技術領域中已知之軟體程式，諸如以下中描述者，藉由序列比較及/或比對判定：Ausubel等人編，(2007) Current Protocols in Molecular Biology。舉例而言，可利用序列比較演算法（亦即，BLAST或BLAST 2.0）、人工比對、或目視檢查來判定針對本發明之核酸及蛋白的序列同一性或類似性百分比。

【0136】 本發明之態樣提供經分離之抗體。如本文中關於細胞、諸如DNA或RNA的核酸所使用之用語「經分離(isolated)」分別係指與存在於巨分子之天然來源中之其他DNA或RNA分離的分子。用語「經分離」亦可指在藉由重組DNA技術產生時實質上不含細胞材料、病毒材料、或培養基，或在化學合成時實質上不含化學前驅物或其他化學物質的核酸或肽。舉例而言，「經分離核酸(isolated nucleic acid)」可包括天然不作為片段存在且將不存在於天然狀態下之核酸片段。「經分離」亦可指與其他細胞蛋白或組織分離之細胞或多肽。經分離多肽可包括純化及重組多肽二者。

【0137】 如本文所用，「抗體(antibody)」或「抗原結合多肽(antigen-binding polypeptide)」可指特異性識別且結合抗原之多肽或多肽複合物。抗體可係全抗體及其任何抗原結合片段或單鏈。舉例而言，「抗體」可包括具有與抗原結合之生物活性的含有包含免疫球蛋白分子之至少一部分的分子之任何蛋白或肽。非限制性實例係結合蛋白之重鏈或輕鏈或其配體結合部分的互補決定區(complementarity determining region, CDR)、重鏈或輕鏈可變區、重鏈或輕鏈恆定區、構架(FR)區、或其任何部分、或至少一部分。如本文所用，用語「抗體」可

指免疫球蛋白分子及免疫球蛋白(Ig)分子之免疫活性部分，亦即含有特異性結合抗原（與抗原免疫反應）之抗原結合位點的分子。「特異性結合(specifically bind)」或「與……免疫反應(immunoreact with)」可指與所要抗原之一或多個抗原決定子反應且不與其他多肽反應的抗體。

【0138】 如本文所用，用語「抗體片段(antibody fragment)」或「抗原結合片段(antigen-binding fragment)」係抗體之一部分，諸如$F_{(ab')2}$、$F_{(ab)2}$、F_{ab}'、F_{ab}、Fv、scFv、及其類似物。不論結構，抗體片段與完整抗體所識別之相同抗原結合。用語「抗體片段」可包括適體（諸如鏡像適體(spiegelmer)）、微型抗體、及雙鏈抗體。用語「抗體片段」亦可包括任何合成或經基因工程改造之蛋白，其藉由結合特異性抗原以形成複合物而起到如同抗體的作用。本文所描述之抗體、抗原結合多肽、變體、或衍生物包括但不限於多株、單株、多特異性、人類、人源化、或嵌合抗體、單鏈抗體、表位結合片段，例如Fab、Fab'、及$F(ab')_2$、Fd、Fv、單鏈Fv (scFv)、單鏈抗體、dAb（域抗體）、微型抗體、二硫鍵連接之Fv (sdFv)、包含VL或VH域之片段、由Fab表現庫產生之片段、及抗對象基因型（抗Id）抗體。

【0139】 「單鏈可變片段(single-chain variable fragment)」或「scFv」係指免疫球蛋白之重鏈(V_H)及輕鏈(V_L)可變區的融合蛋白。單鏈Fv（「scFv」）多肽分子係共價連接之VH:VL異二聚體，其可由包括由肽編碼連接子連接之VH及VL編碼基因的基因融合物表現。（參見Huston等人，(1988) Proc Nat Acad Sci USA 85(16):5879-5883）。在一些態樣中，該等區域與十個至約25個胺基酸之短連接子肽連接。連接子可富含甘胺酸以具有可撓性，以及絲胺酸或蘇胺酸以具有可溶性，且可將V_H之N端與V_L之C端連接，或反過來。儘管移除恆定區且引入連接子，但此蛋白保留原始免疫球蛋白之特異性。已描述多種方法來辨別化學結構以用於使來自抗體V區之天然聚集，但化學分離之輕多肽鏈及重多肽鏈轉化成為scFv分子，該scFv分子將摺疊以形成實質上與抗原結合位點之結構類似之三維結構。

參見例如美國專利第5,091,5 13號；第5,892,019號；第5,132,405號；及第4,946,778號，該等專利各自以全文引用之方式併入本文中。

【0140】 獲自人類之抗體分子屬於五類之免疫球蛋白：IgG、IgM、IgA、IgE、及IgD，其根據分子中存在之重鏈之性質而彼此不同。所屬技術領域中具有通常知識者應瞭解，重鏈分類為伽馬(gamma)、米歐(mu)、阿爾法(alpha)、德耳塔(delta)、或伊普西龍(epsilon) (γ, μ, α, δ, ε)，其中存在一些子類（例如γ1至γ4）。某些類別亦具有子類，諸如IgG_1、IgG_2、IgG_3、及IgG_4、及其他。免疫球蛋白子類（同型），例如IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgG_5等，已得到良好表徵且已知可賦予功能專門化。關於IgG，標準免疫球蛋白分子包含分子量大約係23,000道耳頓之二個相同輕鏈多肽及分子量大約係53,000至70,000之二個相同重鏈多肽。四條鏈以「Y」構形藉由二硫鍵接合，其中輕鏈在「Y」之開口處開始支托(bracket)重鏈且繼續貫穿可變區。本文所描述之免疫球蛋白或抗體分子可具有任何類型（例如IgG、IgE、IgM、IgD、IgA、及IgY）、類別（例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、及IgA2）、或子類別之免疫球蛋白分子。

【0141】 輕鏈分類為卡帕(kappa)或拉姆達(lambda) (κ, λ)。各重鏈類別可與κ或λ輕鏈結合。舉例而言，輕鏈及重鏈彼此共價結合，且當免疫球蛋白由融合瘤、B細胞、或經基因工程改造之宿主細胞產生時，二條重鏈之「尾端(tail)」部分藉由共價二硫鍵或非共價鍵彼此結合。在重鏈中，胺基酸序列自Y構形之分叉末端處的N端延行至各鏈之底部的C端。

【0142】 輕鏈及重鏈二者分成結構及功能同源區。用語「恆定(constant)」及「可變(variable)」係依功能使用。輕鏈(VL)及重鏈(VH)部分之可變域決定抗原識別及特異性。相反，輕鏈(CL)及重鏈（CH1、CH2、或CH3）之恆定域賦予生物性質，諸如分泌、經胎盤移動性、Fc受體結合、補體結合、及其類似性質。用語「抗原結合位點(antigen-binding site)」或「結合部分(binding portion)」可指免

疫球蛋白分子參與抗原結合之部分。抗原結合位點由重鏈（「H」）及輕鏈（「L」）之N端可變（「V」）區之胺基酸殘基形成。稱為「高變區(hypervariable region)」之重鏈及輕鏈之V區內的三個高度分歧區段插入於稱為「框架區(framework region)」或「FR」之間的更加保守的側翼區段。因此，用語「FR」可指天然地發現於免疫球蛋白中之高變區之間及鄰接於高變區的胺基酸序列。在抗體分子中，輕鏈之三個高變區與重鏈之三個高變區在三維空間中相對於彼此安置以形成抗原結合表面。抗原結合表面與所結合抗原之三維表面互補，且重鏈及輕鏈中之各者之三個高變區稱為「互補決定區」或「CDR」。

【0143】 各抗原結合域中存在之六個CDR係隨著抗體在水性環境中呈現其三維構形，特異性定位以形成抗原結合域之非連續短胺基酸序列。抗原結合域中之胺基酸之其餘部分，亦即FR區，展示較小分子間可變性。構架區主要採用β褶板構形且CDR形成環，該等環連接β褶板結構且在一些情形中形成β褶板結構之部分。構架區用於形成骨架，該骨架藉由鏈間非共價相互作用提供CDR在正確方向中之定位。由經定位之CDR形成的抗原結合域提供與免疫反應性抗原上之表位互補的表面，其促進抗體與其同源表位之非共價結合。因為先前已定義，一般所屬技術領域中具有通常知識者可容易地針對重鏈或輕鏈可變區分別鑑別構成CDR及構架區之胺基酸（參見「Sequences of Proteins of Immunological Interest,」Kabat, E.等人，U.S. Department of Health and Human Services, (1983)；及Chothia及Lesk, *J. Mol. Biol.*, 196:901-917 (1987)）。

【0144】 在存在二種或更多種所屬技術領域內所用及/或所接受之用語定義的情況下，除非明確地相反陳述，否則如本文所用之用語的定義意欲包括所有此類含義。特定實例係使用用語「互補決定區」（「CDR」）描述在重鏈及輕鏈多肽二者之可變區內發現的非連續抗原組合位點。此區域已藉由Kabat等人，U.S. Dept. of Health and Human Services,「Sequences of Proteins of Immunological

Interest」(1983)且藉由Chothia等人，*J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)描述，該等文獻以全文引用之方式併入本文中。根據Kabat及Chothia之CDR定義包括當相對於彼此比較時胺基酸殘基之重疊或子集。然而，涉及抗體或其變體之CDR之任何定義的應用意欲處於如本文中所定義及所用之用語的範疇內。涵蓋如上文所引用之參考文獻中之各者所定義的CDR的適當胺基酸殘基闡述於下表中作為比較。涵蓋特定CDR的確切殘基數目將視CDR序列及大小而變。在指定抗體之可變區胺基酸序列之情況下，所屬技術領域中具有通常知識者可以常規方式判定哪些殘基構成特定CDR。

CDR	Kabat 編號	Chothia 編號
VH CDR1	31 至 35	26 至 32
VH CDR2	50 至 65	52 至 58
VH CDR3	95 至 102	95 至 102
VL CDR1	24 至 34	26 至 32
VL CDR2	50 至 56	50 至 52
VL CDR3	89 至 97	91 至 96

【0145】 Kabat等人定義適用於任何抗體之可變域序列編號系統。熟練技術人員可將此「Kabat編號(Kabat numbering)」系統明確地分配給任何可變域序列，而不依賴於除序列本身以外的任何實驗資料。如本文所用，「Kabat編號」係指由Kabat等人, U.S. Dept. of Health and Human Services,「Sequence of Proteins of Immunological Interest」(1983)所闡述之編號系統。

【0146】 除上表以外，Kabat編號系統如下描述CDR區：CDR-H1在大約胺基酸31（亦即，在第一半胱胺酸殘基之後大約9個殘基）處開始，包括大約5至7個胺基酸，且在下一色胺酸殘基處結束。CDR-H2在CDR-H1末端後之第十五個殘基處開始，包括大約16至19個胺基酸，且在下一個精胺酸或離胺酸殘基處結束。CDR-H3在CDR-H2末端後之大約第三十三個胺基酸殘基處開始；包括3至25

個胺基酸；且在序列W-G-X-G處結束，其中X係任何胺基酸。CDR-L1在大約殘基24處（亦即在半胱胺酸殘基後）開始；包括大約10至17個殘基；且在下一個色胺酸殘基處結束。CDR-L2在CDR-L1末端後之大約第十六個殘基處開始且包括大約7個殘基。CDR-L3在CDR-L2末端後之大約第三十三個殘基處（亦即在半胱胺酸殘基後）開始；包括大約7至11個殘基且在序列F或W-G-X-G處結束，其中X係任何胺基酸。

【0147】 如本文所用，用語「表位(epitope)」可包括可特異性結合免疫球蛋白、scFv、或T細胞受體之任何蛋白決定子。可變區允許抗體選擇性識別且特異性結合抗原上之表位。舉例而言，抗體之VL域及VH域、或互補決定區(CDR)之子集組合以形成界定三維抗原結合位點之可變區。此四元抗體結構形成存在於Y之各臂末端的抗原結合位點。表位決定子可由諸如胺基酸或糖側鏈之分子之化學活性表面分組組成，且可具有特定三維結構特徵，以及荷質比特徵。舉例而言，可針對多肽之N端或C端肽而產生抗體。更特定言之，抗原結合位點由VH及VL鏈中之各者上的三個CDR（亦即CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、及CDR-L3）定義。

【0148】 如本文所用，用語「免疫結合(immunological binding)」及「免疫結合性質(immunological binding property)」可指在免疫球蛋白分子與免疫球蛋白具有特異性之抗原之間發生的類型之非共價相互作用。免疫結合相互作用之強度或親和力可以相互作用之解離常數(K_d)表示，其中較小的K_d表示較大的親和力。所選多肽之免疫結合性質可使用所屬技術領域中熟知之方法定量。一種此類方法需要測量抗原結合位點/抗原複合物形成及解離之速率，其中彼等速率視複合搭配物之濃度、相互作用之親和力、及同等影響二個方向上速率之幾何參數而定。因此，「締合速率常數(on rate constant)」(K_{on})及「解離速率常數(off rate constant)」(K_{off})可藉由計算濃度及締合與解離之實際速率來判定。（參見Nature

361: 186-87 (1993))。K_{off}/K_{on}之比率使得能夠消除所有與親和力無關之參數，且等於平衡結合常數K_D。(通常參見Davies等人，(1990) Annual Rev Biochem 59:439-473)。如藉由動力學分析，諸如放射性配體結合分析，或所屬技術領域中具有通常知識者已知之類似分析，諸如BIAcore或Octet (BLI)所測量，當平衡結合常數(K_D)係≤1 μM、≤10 μM、≤ 10 nM、≤ 10 pM、或≤ 100 pM至約1 pM時，本發明之抗體可特異性結合表位。舉例而言，在一些實施例中，K_D係約1E-12 M至K_D係約1E-11 M。在一些實施例中，K_D係約1E-11 M至K_D係約1E-10 M。在一些實施例中，K_D係約1E-10 M至K_D係約1E-9 M。在一些實施例中，K_D係約1E-9 M至K_D係約1E-8 M。在一些實施例中，K_D係約1E-8 M至K_D約1E-7 M。在一些實施例中，K_D係約1E-7 M至K_D係約1E-6 M。舉例而言，在一些實施例中，K_D係約1E-12 M，而在其他實施例中，K_D係約1E-11 M。在一些實施例中，K_D係約1E-10 M，而在其他實施例中，K_D係約1E-9 M。在一些實施例中，K_D係約1E-8 M，而在其他實施例中，K_D係約1E-7 M。在一些實施例中，K_D係約1E-6 M，而在其他實施例中，K_D係約1E-5 M。在一些實施例中，舉例而言，K_D係約3 E-11 M，而在其他實施例中，K_D係約3E-12 M。在一些實施例中，K_D係約6E-11 M。「特異性結合(specifically bind)」或「對……具有特異性(has specificity to)」可指抗體經由其抗原結合域結合表位，且該結合需要抗原結合域與表位之間具有一定互補性。舉例而言，當抗體經由其抗原結合域結合表位比其結合隨機不相關表位更容易時，則抗體稱為「特異性結合」該表位。

【0149】 舉例而言，抗體可係單價或二價，且可包含單鏈或雙鏈。功能上，抗體之結合親和力在10^{-5} M至10^{-12} M範圍內。舉例而言，抗體之結合親和力係10^{-6} M至10^{-12} M、10^{-7} M至10^{-12} M、10^{-8} M至10^{-12} M、10^{-9} M至10^{-12} M、10^{-5} M至10^{-11} M、10^{-6} M至10^{-11} M、10^{-7} M至10^{-11} M、10^{-8} M至10^{-11} M、10^{-9} M至10^{-11} M、10^{-10} M至10^{-11} M、10^{-5} M至10^{-10}M、10^{-} M至10^{-10} M、10^{-7} M至10^{-10} M、10^{-8} M至

10^{-10} M、10^{-9} M至10^{-10} M、10^{-5} M至10^{-9} M、10^{-6} M至10^{-9} M、10^{-7} M至10^{-9} M、10^{-8} M至10^{-9} M、10^{-5} M至10^{-8} M、10^{-6} M至10^{-8} M、10^{-7} M至10^{-8} M、10^{-5} M至10^{-7} M、10^{-6} M至10^{-7} M、或10^{-5} M至10^{-6} M。

【0150】 所屬技術領域中具有通常知識者應認識到，在無不當實驗之情況下，可藉由確定人類單株抗體是否阻止本發明之人類單株抗體特異性結合，來判定人類單株抗體是否與本發明之人類單株抗體具有相同特異性。舉例而言，若如由本發明之人類單株抗體結合減少所示，所測試人類單株抗體與本發明之人類單株抗體競爭，則二種單株抗體結合同一表位或密切相關之表位。

【0151】 用於判定人類單株抗體是否具有本發明人類單株抗體之特異性的另一方式係，將本發明之人類單株抗體與表位（人類單株抗體通常與其具有反應性）預培育，且隨後添加測試之人類單株抗體以判定該測試之人類單株抗體結合表位之能力是否受到抑制。若測試之人類單株抗體受到抑制，則其具有與本發明之單株抗體相同或在功能上等效的表位特異性。本發明之人類單株抗體之篩選亦可藉由利用表位及判定測試單株抗體是否能夠中和含有表位之多肽來進行。

【0152】 所屬技術領域內已知之各種程序可用於產生針對本發明蛋白，或針對其衍生物、片段、類似物同源物、或直系同源物之多株或單株抗體。（參見例如Antibodies: A Laboratory Manual, Harlow E及Lane D, 1988, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY，其以引用的方式併入本文中）。

【0153】 抗體可藉由熟知技術，諸如主要提供免疫血清之IgG流份的使用蛋白A或蛋白G之親和層析純化。隨後或替代地，作為免疫球蛋白所搜尋之目標的特定抗原或其表位可以固定在管柱上以藉由免疫親和層析純化免疫特異性抗體。舉例而言，D. Wilkinson論述了免疫球蛋白之純化（The Scientist, The Scientist, Inc.出版, Philadelphia PA, Vol. 14, No. 8 (April 17, 2000), pp. 25-28）。

【0154】 如本文所用，用語「單株抗體(monoclonal antibody)」、或「mAb」、或「Mab」、或「單株抗體組成物(monoclonal antibody composition)」可指抗體分子之群體，其僅含有一種分子物種之由獨特輕鏈基因產物及獨特重鏈基因產物組成之抗體分子。舉例而言，單株抗體之互補決定區(CDR)在群體之所有分子中均相同。MAb含有可與抗原之特定表位進行免疫反應之抗原結合位點，其特徵在於對該表位具有獨特結合親和力。

【0155】 單株抗體可使用融合瘤方法製備，諸如由Kohler及Milstein, Nature, 256:495 (1975)所描述。在融合瘤方法中，小鼠、倉鼠、或其他適當宿主動物用免疫接種劑免疫接種以產生淋巴球，其產生或能夠產生將特異性結合免疫接種劑之抗體。替代地，淋巴球可在活體外免疫接種。

核酸、載體、及表現雙特異性調節劑之細胞

【0156】 亦揭示編碼本文所述之雙特異性調節劑之全部或一部分的核酸。亦揭示包括該等核酸之各種載體（例如質體、病毒、及其類似物）。亦揭示含有核酸或載體且可表現融合蛋白之各種細胞（例如原核、真核細胞）。

方法

【0157】 本文揭示用於向對象投予本文所述之雙特異性調節劑及接合治療部份的方法。在各種實施例中，雙特異性調節劑可內化所關注膜蛋白（例如細胞受體或其他膜蛋白）且選擇性降解及/或調節此等蛋白。在實施例中，接合治療部份自雙特異性調節劑移除以使得其在細胞中具有活性。在一些實施例中，雙特異性調節劑可靶向CAR-T細胞上之CAR受體或其他受體。在一些實施例中，該等方法用於治療已接受CAR-T細胞輸注以治療癌症之對象的毒性（例如，由於細胞介素釋放之毒性）。在一些實施例中，使用該等方法提高已投予對象以治療癌

症之CAR-T細胞之功效。在一些實施例中，與治療部份接合之雙特異性調節劑可用於治療癌症或免疫病症。

【0158】 在一些實施例中，可以靶向癌細胞上之膜蛋白以降解及/或調節蛋白（例如表皮生長因子受體或EGFR、程式性死亡配體或PD-L1）。在一些實例中，雙特異性調節劑可以此方式用於改良抗腫瘤反應。

【0159】 在一些實施例中，本文所揭示之試劑及方法可用於並非癌細胞之細胞。

【0160】 在一些實施例中，方法可用於功能化抗體藥物接合物。

治療製劑

【0161】 本發明之態樣係關於治療製劑。如本文所用，用語「治療製劑(therapeutic preparation)」可指可使用或投予以達到治療作用之任何化合物或組成物（例如雙特異性調節劑）。如本文所用，用語「治療作用(therapeutic effect)」可指足以引起症狀之改善，例如治療、治癒、預防、或改善相關醫學病況，或增加治療、治癒、預防、或改善此類病況之速率之作用。

【0162】 如本文所述之實施例可以針對所欲投予途徑製備之醫藥組成物或治療製劑形式向對象投予。此類組成物及製劑可包含例如活性成分及醫藥學上可接受之載劑。此類組成物及製劑可呈適於經口、皮下、腸胃外（諸如靜脈內、腹膜內）、肌內、經直腸、硬膜外、氣管內、鼻內、經皮、經陰道、經頰、經眼、或經肺投予之形式，諸如適於藉由周邊途徑投予之形式，或適於經口投予或適於腸胃外投予。其他投予途徑係皮下、腹膜內、及靜脈內，且此類組成物可以所屬技術領域中具有通常知識者熟知的方式製備，例如如「Remington's Pharmaceutical Sciences」, 17.Ed.Alfonso R. Gennaro（編）, Mark Publishing Company, Easton, Pa., U.S.A., 1985及更新近版本，及「Drugs and the Pharmaceutical Sciences」系列專書,

Marcel Dekker中所描述。組成物及製劑可以習知形式出現，例如用於注射之溶液及懸浮液，膠囊及錠劑，呈腸溶調配物形式，例如美國專利第5,350,741號中所揭示，及用於經口投予。

【0163】 用於腸胃外、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、甘油、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；緩衝劑，諸如乙酸鹽、檸檬酸鹽、或磷酸鹽，及用於調整張力之試劑，諸如氯化鈉或右旋糖。pH可藉由酸或鹼，諸如鹽酸或氫氧化鈉調整。腸胃外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。

【0164】 適合於可注射使用之醫藥組成物包括無菌水性溶液（當水溶性時）、或分散液、及用於即用型製備無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末。對於靜脈內投予，適合載劑包括生理鹽水、抑細菌水、Cremophor EM™ (BASF, Parsippany, N.J.)、或磷酸鹽緩衝鹽水(phosphate buffered saline, PBS)。在所有情況下，組成物可係無菌的且流動性可達至存在易於注射性之程度。在實施例中，其可在製造及儲存條件下穩定且可保存以防諸如細菌及真菌之微生物的污染作用。載劑可係含有例如水、乙醇、醫藥學上可接受之多元醇（如甘油、丙二醇、液態聚乙二醇）、及其適合混合物的溶劑或分散介質。適當流動性可以例如藉由使用諸如卵磷脂之包衣、藉由在分散液之情況下維持所需粒度、及藉由使用界面活性劑來維持。微生物活動之防止可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、及硫柳汞。在許多情況下，在組成物中包括等張劑，例如糖、諸如甘露糖醇、山梨糖醇的多元醇、氯化鈉可係有用的。可藉由使組成物中包括延遲吸收之試劑，例如，單硬脂酸鋁及明膠，實現可注射組成物之延長吸收。

【0165】 視需要，無菌可注射溶液可藉由將所需量之化合物併入具有一種本文所列舉成分或其組合的適當溶劑中，繼之以過濾殺菌來製備。藉由將活性化合物併入含有鹼性分散介質及來自本文所列舉之成分之所需其他成分的無菌媒劑中來製備分散液。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末的情況下，有用製備方法之實例係真空乾燥及冷凍乾燥，其利用先前無菌過濾溶液產生活性成分加上任何額外所要成分的粉末。

【0166】 口服組成物可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。出於治療性經口投予之目的，活性化合物可與賦形劑合併且以錠劑、糖衣錠、或膠囊之形式使用。亦可使用用作漱口劑之流體載劑製備口服組成物，其中流體載劑中之化合物經口施用且漱口且吐掉或吞服。例如視藥物之半衰期而定，口服配方之藥物可一天一次、一天二次、一天三次、或一天四次投予。

【0167】 可包括醫藥學上相容之黏合劑及/或佐劑材料作為向對象投予之組成物之一部分。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、Primogel®（羥基乙酸澱粉鈉）、或玉米澱粉；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂或斯特羅特斯(sterotes)；滑動劑，諸如膠態二氧化矽；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、或橙味調味劑。

【0168】 全身性投予亦可藉由經黏膜或經皮方式來進行。對於經黏膜或經皮投予，在調配物中使用適合於待滲透之障壁的滲透劑。此類滲透劑係所屬技術領域中已知的，且對於經黏膜投予，包括例如清潔劑、膽汁鹽、及梭鏈孢酸衍生物。經黏膜投予可經由使用鼻噴霧劑或栓劑來實現。對於經皮投予，如所屬技術領域中已知將活性化合物調配成軟膏、油膏、凝膠、或乳膏。

【0169】 在實施例中，投予可以包含藉由使得組成物至少部分定位於所要部位處，以使得產生所要作用之方法或途徑將醫藥組成物置放於對象中。

【0170】 舉例而言，醫藥組成物可藉由推注注射或藉由輸注投予。推注注射可指其中注射器連接至IV存取裝置且藥品直接注射至對象中之投予途徑。用語「輸注(infusion)」可指血管內注射。

【0171】 如本文所述之實施例可一次性向對象投予（例如以單次注射、推注、或沈積形式）。替代地，投予可係每天一次或二次向對象投予一段時間，諸如約2週至約28天。投予可持續至多一年。在實施例中，投予可持續對象壽命長度之時間。其亦可每天一次或二次向對象投予1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12次/年、或其組合之時段。

【0172】 在實施例中，如本文所述之組成物可長期向對象投予。「長期投予(chronic administration)」可指以連續方式投予，以便在長時段內維持治療作用（活性）。

【0173】 用於任何特定患者之具體劑量及治療方案將視多種因素而定，該等因素包括：所用的特定抗體、其變體、或衍生物；患者年齡、體重、一般健康狀況、性別、及飲食；及投予時間；排泄率；藥物組合；及所治療之特定疾病的嚴重程度。醫學照護者對此類因素之判斷屬於所屬技術領域之通常知識。該量亦將取決於待治療之個別患者、投予途徑、調配物之類型、所用化合物之特徵、疾病之嚴重程度、及所要作用。所用量可藉由所屬技術領域中熟知之藥理學及藥物動力學原理判定。

【0174】 本發明之試劑或治療組成物的治療有效量可係達成治療目的所需之量。如本文中所指出，此可係試劑或治療組成物與其目標之間的結合相互作用，其在某些情況下，干擾目標之功能。所需待投予之量將進一步取決於試劑或治療組成物對其特異性目標之結合親和力，且亦取決於所投予試劑或治療組成

物自其所投予之自由容積其他對象(free volume other subject)耗乏的速率。向對象（例如患者）投予的本文所描述之結合多肽之劑量係約0.1 mg/kg至100 mg/kg患者體重、0.1 mg/kg至20 mg/kg患者體重、或1 mg/kg至10 mg/kg患者體重。由於對外來多肽存在免疫反應，因此人類抗體在人體內的半衰期比其他物種的抗體更長。因此，降低人類抗體的劑量及減少投予頻率一般係可能的。此外，本揭露之試劑或治療組成物之投予劑量及頻率可藉由諸如脂質化的修飾，增強抗體之吸收及組織穿透（例如至腦中）而降低。作為非限制性實例，本發明之抗體或抗體片段之治療有效劑量的常見範圍可係約0.1 mg/kg體重至約50 mg/kg體重。常見給藥頻率可例如在每天二次至一週一次之範圍內。

【0175】 在使用片段（例如抗體片段）的情況下，特異性結合目標蛋白之結合域的最小抑制片段係較佳的。舉例而言，基於抗體的可變區序列，可設計出保留結合目標蛋白序列之能力的肽分子。此類肽可化學合成及/或藉由重組DNA技術產生。（參見例如Marasco等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 7889-7893 (1993)）。調配物亦可含有超過一種係所治療之特定適應症所必需之活性化合物，例如具有不會對彼此產生不利影響之互補活性的活性化合物。替代地或另外，組成物可包含增強其功能之藥劑，諸如細胞毒性劑、細胞介素（例如IL-15）、化學治療劑、或生長抑制劑。此類分子適合地以對預期目的有效的量存在於組合中。

【0176】 活性成分亦可包覆於例如藉由凝聚技術或藉由界面聚合所製備之微膠囊中，例如分別係羥基甲基纖維素或明膠微膠囊及聚(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊，包覆於膠態藥物遞送系統（例如脂質體、白蛋白微球體、微乳液、奈米粒子、及奈米膠囊）中或巨乳液中。可製備持續釋放製劑。

【0177】 所採用之醫藥或治療載劑或稀釋劑可係習知固體或液體載劑。固體載劑之非限制性實例係乳糖、石膏粉、蔗糖、環糊精、滑石、明膠、瓊脂、果膠、阿拉伯膠(acacia)、硬脂酸鎂、硬脂酸、或纖維素之低碳烷基醚。液體載劑之

非限制性實例係糖漿、花生油、橄欖油、磷脂、脂肪酸、脂肪酸胺、聚氧化乙烯、及水。類似地，載劑或稀釋劑可包括單獨或與蠟混合的所屬技術領域中已知之任何持續釋放材料，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

【0178】 固體載劑用於經口投予時，製劑可製錠劑、以粉末或糰粒形式置於硬明膠膠囊中或其可呈糖衣錠或口含錠形式。固體載劑之量將廣泛變化，但可係約25 mg至約1 g。

【0179】 當使用液體載劑時，製劑可呈糖漿、乳液、軟明膠膠囊、或無菌可注射液體，諸如水性或非水性液體懸浮液或溶液形式。

【0180】 組成物及/或製劑亦可呈適合於局部或全身性注射或輸注之形式，且可按此與無菌水、或等張鹽水、或葡萄糖溶液一起調配。除可中樞投予之形式以外，組成物可呈僅適用於周邊投予之形式。組成物及/或製劑可呈適於中樞投予之形式。

【0181】 組成物及/或製劑可藉由所屬技術領域中熟知的習知滅菌技術滅菌。所得水性溶液可封裝使用或在無菌條件下過濾並凍乾，凍乾製劑在投予之前與無菌水性溶液組合。組成物及/或製劑可含有接近生理條件所需的醫藥學上及/或治療學上可接受之輔助物質，諸如緩衝劑、張力調節劑、及其類似物，例如乙酸鈉、乳酸鈉、氯化鈉、氯化鉀、氯化鈣等。

實施例

【0182】 以下編號段落中揭示本文中所揭示之示例性實施例。

1. 一種如本文所揭示之雙特異性調節劑。
2. 如實施例1之雙特異性調節劑，其包含：
    a. 第一部份，其包含可由嵌合抗原受體(CAR)結合之抗原或表位；及
    b. 第二部份，其可結合細胞上之內化受體或膜蛋白。

3. 如實施例1之雙特異性調節劑，其包含：

a. 第一部份，其包含可結合CAR之抗體；及

b. 第二部份，其可結合細胞上之內化受體或膜蛋白。

4. 如實施例2或3中之一者之雙特異性調節劑，其中該第二部份包含抗體。

5. 如實施例2或3中之一者之雙特異性調節劑，其中該第一部份由該CAR之結合及該第二部份由該細胞上之內化受體或膜蛋白之結合引起該CAR內化至該細胞中。

6. 如實施例5之雙特異性調節劑，其中該第一部份由該CAR之結合及該第二部份由該細胞上之內化受體或膜蛋白之結合引起該CAR內化至該細胞中。

7. 如實施例5之雙特異性調節劑，其中該第一部份由該CAR之結合及該第二部份由該細胞上之內化受體或膜蛋白之結合引起CAR內化至該細胞中及CAR降解。

8. 一種具有至少二個部份之分子，其包含：

a. 第一部份，其可結合細胞上所關注分子；及

b. 第二部份，其可結合細胞上之內化分子。

9. 如實施例29之分子，其中：

a. 第一部份包含抗體、抗體片段、配體、肽、小分子、或適體；及

b. 第二部份包含抗體、抗體片段、配體、肽、小分子、或適體。

10. 如實施例8之分子，其中該細胞上所關注分子與該細胞上之內化分子不相同。

11. 如實施例8之分子，其中該第一部份及該第二部份包含一個多肽。

12. 如實施例9之分子，其中該細胞上的該內化分子包含內化受體。

13. 如實施例12之分子，其中內化分子可藉由格形蛋白介導之胞吞作用內

化。

14. 如實施例12之分子，其中內化分子可藉由非格形蛋白依賴性之胞吞作用內化。

15. 如實施例12之分子，其中內化分子包含運鐵蛋白受體。

16. 如實施例12之分子，其中該內化分子包含G蛋白偶聯受體(GPCR)、受體酪胺酸激酶(RTK)、或跨膜受體(TMR)。

17. 如實施例16之分子，其中該GPCR包含腎上腺素受體、趨化因子受體、或凝血受體。

18. 如實施例16之分子，其中該RTK包含群落刺激因子受體、表皮生長因子受體、酪胺酸激酶受體、纖維母細胞生長因子受體、胰島素樣生長因子受體、血小板衍生生長因子受體、或轉化生長因子受體。

19. 如實施例16之分子，其中TMR包含葉酸受體、介白素受體（例如IL-2受體）、低密度脂蛋白受體、或運鐵蛋白受體。

20. 如實施例12之分子，其中內化分子包含運鐵蛋白受體(TfR)。

21. 如實施例20之分子，其中運鐵蛋白受體包含運鐵蛋白受體1 (TfR1)或運鐵蛋白受體2 (TfR2)。

22. 如實施例9之分子，其中內化分子之配體包含可由受體結合之天然存在之配體的至少一部分。

23. 如實施例22之分子，其中內化分子之配體包含運鐵蛋白、膽固醇、低密度脂蛋白、及表皮生長因子之至少一部分。

24. 如實施例9之分子，其中內化分子之配體可由G蛋白偶聯受體(GPCR)、受體酪胺酸激酶(RTK)、或跨膜受體(TMR)結合。

25. 如實施例22之分子，其中內化分子之配體可由運鐵蛋白受體結合。

26. 如實施例22之分子，其中內化分子之配體包含運鐵蛋白或運鐵蛋白之

一部分。

27. 如實施例9之分子，其中該第二部份包含Fab、scFv、單域抗體、奈米抗體、單鏈抗體、DARPin、或親和抗體。

28. 如實施例27之分子，其中該第二部份包含H7 scFv。

29. 如實施例27之分子，其中該第二部份包含H7 Fab或經工程改造之H7抗體變體。

30. 如實施例9之分子，其中該第二部份可結合運鐵蛋白受體、膽固醇受體、低密度脂蛋白受體、或表皮生長因子受體。

31. 如實施例9之分子，其中該第二部份可結合G蛋白偶聯受體(GPCR)、受體酪胺酸激酶(RTK)、或跨膜受體(TMR)。

32. 如實施例9之分子，其中第二部份可結合運鐵蛋白受體(TfR)。

33. 如實施例8之分子，其中該所關注分子包含蛋白。

34. 如實施例33之分子，其中蛋白包含膜蛋白。

35. 如實施例33之分子，其中蛋白包含整合膜蛋白。

36. 如實施例33之分子，其中蛋白包含細胞外蛋白。

37. 如實施例36之分子，其中該細胞外蛋白發現於外部環境中。

38. 如實施例36之分子，其中該細胞外蛋白係選自由以下組成之群組：自體抗體、細胞介素、酶、及其組合。

39. 如實施例33之分子，其中該蛋白包含跨膜蛋白。

40. 如實施例39之分子，其中該跨膜蛋白具有一(1)個或更多個跨膜域。

41. 如實施例8之分子，其中該所關注分子可結合荷爾蒙、細胞介素、生長因子、神經傳遞素、親脂性信號傳導分子（例如前列腺素）、或細胞識別分子（例如整合素、選滯蛋白）。

42. 如實施例8之分子，其中該所關注分子包含受體。

43. 如實施例42之分子，其中該受體包含G蛋白偶聯受體(GPCR)。

44. 如實施例42之分子，其中該受體包含受體酪胺酸激酶(RTK)或跨膜受體(TMR)。

45. 如實施例39之分子，其中受體包含配體閘控離子通道連接分子、轉運子、酶聯分子、或G蛋白連接受體。

46. 如實施例45之分子，其中該配體閘控離子通道連接分子提供Na+、K+、Ca2+、或Cl-移動跨越細胞之質膜之移動。

47. 如實施例45之分子，其中該酶聯分子包含受體酪胺酸激酶、酪胺酸激酶相關受體（例如與細胞介素相關之酶）、受體樣酪胺酸磷酸酶（例如其自細胞內蛋白之酪胺酸移除磷酸酯基團）、受體絲胺酸/蘇胺酸激酶、受體鳥苷酸環化酶、或組胺酸激酶相關受體。

48. 如實施例8之分子，其中該所關注分子包含嵌合抗原受體(CAR)、受體酪胺酸激酶（例如EGFR）、檢查點抑制劑可結合之分子（例如PD-L1）、或譜系特異性標記物（例如CD20）。

49. 如實施例8之分子，其中該所關注分子包含CAR、EGFR、CD20、或PD-L1。

50. 如實施例9之分子，其中該第一部份包含受體可結合之胺基酸序列。

51. 如實施例50之分子，其中該第一部份包含受體之配體。

52. 如實施例51之分子，其中配體包含CD19之胞外域且受體包含對CD19具有特異性之CAR。

53. 如實施例50之分子，其中該受體包含嵌合抗原受體(CAR)、T細胞受體(TCR)、或B細胞受體(BCR)。

54. 如實施例9之分子，其中該第一部份包含scFv、Fab、單域抗體、奈米抗體、單鏈抗體、DARPin、或親和抗體。

55. 如實施例8或9之分子，其另外包含可藉由蛋白酶裂解之肽連接子。

56. 如實施例55之分子，其中該蛋白酶包含胞內體/溶酶體蛋白酶。

57. 如實施例56之分子，其中該蛋白酶包含組織蛋白酶。

58. 如實施例55之分子，其中該肽連接子位於包含該第一部份及該第二部份之多肽上的該第一部份與該第二部份之間。

59. 如實施例58之分子，其中該肽連接子比該第二部份更接近該第一部份。

60. 如實施例55之分子，其中該肽連接子包含Gly-Phe-Leu-Gly (GFLG)。

61. 如實施例55之分子，其中該肽連接子包含纈胺酸-精胺酸(VR)及/或苯丙胺酸-離胺酸(FK)。

62. 如實施例55之分子，其中該肽連接子包含GS、GFLG、3xGFLG、GFLG-VA、GFLG-VK、GFLG-VR、GFLG-GFLG、FK、VA、EVR、VK連接子、或其組合（**圖35**）。

63. 如實施例55之分子，其中該第二部份包含scFv、Fab、單域抗體、奈米抗體、單鏈抗體、DARPin、或親和抗體。

64. 如實施例63之分子，其中scFV包含H7。

65. 如實施例55之分子，其中由該蛋白酶裂解該肽連接子可以提供該所關注分子在細胞內部的捕獲及/或降解，具有至少二個部份之該分子內化於該細胞中。

66. 如實施例8或9之分子，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、或79至117，或與其

至少85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99百分比一致的胺基酸序列。

67. 如實施例8或9之分子，其中編碼該分子之核苷酸序列包含SEQ ID NO: 17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、或77，或與其至少85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99百分比一致的核苷酸序列。

68. 如實施例8至67中任一者之分子，其另外包含與分子接合之治療分子或藥物。

69. 如實施例68之分子，其中該治療分子或藥物包含抗癌劑。

69. 一種雙特異性調節劑，其包含：

a. 第一抗體或抗體片段，其結合細胞表面上之運鐵蛋白受體(TfR)；及

b. 第二抗體或抗體片段，其結合不係TfR之細胞表面上之跨膜蛋白。

70. 一種雙特異性調節劑，其包含：

a. 運鐵蛋白或運鐵蛋白之一部分，其結合細胞表面上之TfR；及

b. 抗體或抗體片段，其結合不係TfR之細胞表面上之跨膜蛋白。

71. 如實施例69或70之雙特異性調節劑，其中該第一抗體或抗體片段及該第二抗體或抗體片段（實施例69），或運鐵蛋白/運鐵蛋白之一部分及該抗體或抗體片段（實施例70）係一種多肽一部分。

72. 如實施例69或70之雙特異性調節劑，其中該第一抗體或抗體片段及該第二抗體或抗體片段，或運鐵蛋白/運鐵蛋白之一部分及該抗體或抗體片段係超過一種多肽。

73. 如實施例72之雙特異性調節劑，其中該超過一種多肽包含藉由二聚域

連接之二條多肽鏈。

74. 如實施例73之雙特異性調節劑，其中二聚域包含杵-臼Fc。

75. 如實施例69或70之雙特異性調節劑，其另外包含可藉由胞內體/溶酶體蛋白酶裂解之肽連接子。

76. 一種核酸，其編碼如實施例8至68中任一者之分子或如實施例69至75中任一者之雙特異性調節劑。

77. 一種載體，其包含如實施例76之核酸。

78. 一種細胞，其包含如實施例77之載體。

79. 一種用於治療與CAR-T療法相關之毒性或提高免疫檢查點及靶向癌症療法之功效的方法，其包含向對象投予如實施例8至68中任一者之分子或如實施例69至75中任一者之雙特異性調節劑。

實例

【0183】 下文為了促進對本發明的更完全理解而提供實例。以下實例說明進行及實踐本發明之例示性模式。然而，因為可利用替代性方法獲得類似結果，本發明之範疇不限於此等實例中所揭示之具體實施例，該等實施例僅出於說明之目的。

實例1-構築下調EGFR之TransTAC（雙特異性調節劑）

【0184】 表現且藉由SDS-PAGE驗證抗EGFR親和抗體-Fc-Tf TransTAC（**圖10，左**）。將零至60 nM TransTAC與MCF10A EGFR過度表現細胞系一起培育12、36、或68 hr。在68 hr藉由流式細胞術觀測到EGFR水平之急劇劑量依賴性降低，其中IC_{50}<6 nM（**圖10，右**）。藉由A549，一種腺癌肺癌細胞系，吾等觀測到EGFR之相同劑量依賴性減少（**圖11A**）。隨後用A549細胞上30、60、或90 nM

TransTAC進行時程實驗，其展示EGFR在90 nM TransTAC下以<30 min之半衰期有效下調。另外，吾等觀測到TransTAC介導之MCF10A-EGFR細胞殺滅（**圖11B**）。此等資料展現構築體之有效性。

【0185】 值得注意地，TransTAC在平衡時下調超過99%之細胞表面EGFR，而最近報導之LYTAC僅達成70至80%下調。另外，動力學亦不同。TransTAC驅動之EGFR內化具有<30 min之半衰期，而LYTAC係約10至20 hr。此等區別係歸因於研究中所用之載體蛋白的不同胞吞動力學。

【0186】 額外資料（**圖12**）展示使用在細胞表面上表現EGF受體(EGFR)之A549細胞，靶向EGFR之TransTAC比單獨的EGFR特異性抗體以更高程度內化受體。

實例2-構築下調抗CD19 CAR之TransTAC（雙特異性調節劑）

【0187】 資料展示具有對CD19、EGFR、及HER2具有特異性之抗體的運鐵蛋白融合蛋白在expi293細胞中表現良好（**圖13**）。

【0188】 **圖14**展示指示抗CD19嵌合抗原受體之杵-臼形式之TransTAC靶向內化受體的資料。

【0189】 **圖15**中展示類似於**圖14**中所示之研究，使用抗myc-生物素/鏈球菌親生物素蛋白647測量細胞表面CAR水平之資料。**圖15**中之資料展示CAR之同二聚TransTAC靶向有效內化CAR。在如**圖16**中所示之研究中，表現抗CD19 CAR之細胞與K562細胞（表現CD19）一起用TransTAC雙特異性調節劑培育。測量細胞活化。資料展示，TransTAC雙特異性調節劑在低於10 nm之濃度下開始展示抑制活性。此等資料指示，TransTAC分子有效內化CAR及下調CAR-T細胞活性。

【0190】 **圖17**中之資料類似於**圖16**中所示者。**圖12**中之資料展示TransTAC將抑制細胞活化之IC_{50}改良至約10至20 nM。

【0191】 **圖18**中之資料展示具有CD19NT.1變體胞外域之TransTAC分子以約800 pM之IC_{50}阻斷CAR-T活化。資料展示，在表現CD19的K562細胞不存在之情況下，TransTAC分子對Jurkat細胞無作用。

實例3-含有蛋白酶位點以增加目標降解之TransTAC分子

【0192】 **圖19A至圖19B**係此等研究中所用之分子的示意圖(**A**)及用分子獲得之結果(**B**)。此實例中之圖式之TransTAC1.0係如**圖44A**中所示之TransTAC0.4。

【0193】 **圖19C**繪示**圖19B**中之細胞上之靶向CAR之螢光顯微法結果。

【0194】 **圖20A至圖20B**係用於此等研究中之分子的示意圖(**A**)及靶向CAR及肌動蛋白對照物之西方墨點法結果(**B**)。

【0195】 **圖20C**展示來自**圖20B**之資料的圖式。

【0196】 **圖20D至圖20E**展示此等研究中所用之額外分子的西方墨點法結果(**D**)及資料之圖式(**E**)。

【0197】 **圖20F至圖20G**展示含有GFLG連接子的TransTAC分子(**F**)及使用分子之西方墨點法資料(**G**)。

【0198】 **圖20H**展示來自**圖20G**之資料的圖式。

【0199】 **圖20I**展示其他組織蛋白酶敏感性TransTAC分子之結果。

【0200】 **圖21A至圖21B**展示指示在其中表現抗CD19 CAR受體之細胞與CD19陽性A375細胞一起培育之實驗中，**圖20A**中所示之分子抑制Jukat細胞中之活化(**A**)且抑制干擾素γ (IFN-γ)自初代T細胞釋放(**B**)的結果。

【0201】 **圖22A**展示指示添加**圖20A**中所示之指示分子使人類初代抗CD19 CAR T細胞停止殺死CD19陽性A375目標細胞之結果。A375細胞表現細胞核mCherry以進行螢光顯微法。結果展示移除分子引起CAR-T細胞之再活化及

CD19陽性A375目標細胞之殺滅。相片展示螢光顯微鏡之紅色螢光通道。

【0202】 **圖22B**展示指示移除指示分子引起CAR-T細胞之再活化及CD19陽性A375目標細胞之殺滅之結果。相片展示紅色螢光通道及白場通道之重疊。

實例4-靶向表皮生長因子受體(EGFR)之TransTAC分子

【0203】 **圖23A至圖23B**展示此等研究中所用之分子的示意圖(**A**)。分子含有對EGFR具有特異性之抗體、親和抗體、及TransTAC分子。亦展示顯示使用分子降低A549細胞表面上之EGFR水平的結果(**B**)。

【0204】 **圖23C至圖23D**展示使用**圖53A**之分子抑制細胞增殖的結果。

實例5-靶向CD20之TransTAC分子

【0205】 此等資料展示使用具有對CD20具有特異性之抗體及與運鐵蛋白受體結合之分子（運鐵蛋白或抗體）的TransTAC分子的示例性方法。

【0206】 **圖24B至圖24C**展示此等研究中所用之分子的示意圖(**B**)及自其使用獲得之結果(**C**)。

【0207】 **圖24D**展示來自**圖24C**之正規化資料之圖式。

【0208】 資料展示，相比於單獨靶向CD20之抗CD20利妥昔單抗抗體，TransTAC分子之內化/降解更快速。

實例6-受體功能之可逆控制

【0209】 **圖25A**展示表現CAR之細胞。左圖區中之細胞已與CD19m-Fc抗體（CD19NT.1變體）接觸。右圖區中之細胞已與結合CAR之TransTAC分子接觸。二圖區中之細胞的細胞核已經DAPI染色。細胞亦用染色CAR之抗CD3z抗體染色。來自抗CD3z抗體之免疫螢光限於左圖區中之細胞表面。抗CD3z抗體螢光限

於右圖區之細胞中之細胞質。資料展示，TransTAC分子引起CAR內化。

【0210】 **圖25B**展示藉由TransTAC使CAR內化之可逆性。在圖式中之第一條形中，未經TransTAC接觸之細胞之細胞表面CAR特異性免疫螢光相對較高（約1.0）。在圖式之第二條形中，細胞已由TransTAC接觸且細胞表面CAR特異性免疫螢光較低（約0.2）。在圖式之第三條形中，細胞已由TransTAC接觸，但隨後移除TransTAC。在24小時之後，細胞表面CAR特異性免疫螢光升高至與未暴露於TransTAC之細胞類似的水平（約1.0）。

【0211】 此等資料展示CAR受體之TransTAC引起之內化充當可逆CAR-T細胞關閉開關。此可用於調節與CAR-T治療相關之任何毒性。

【0212】 **圖26**展示TransTAC抑制/停止干擾素γ產生。

【0213】 如別處所論述，**圖22A**展現TransTAC阻止初代人類抗CD19 CAR T細胞殺死CD19陽性A375目標細胞。資料展示移除TransTAC引起CAR-T細胞之再活化及CD19陽性A375目標細胞之殺滅。**圖22B**展示移除TransTAC分子引起CAR-T細胞之再活化及目標之殺滅。

實例7-靶向膜蛋白降解

【0214】 **圖27A至圖27B**展示如由螢光抗體指示之各種細胞上之運鐵蛋白受體的表現。資料指示，相比於非腫瘤細胞，運鐵蛋白受體可以更高水平表現於腫瘤細胞之表面上。

【0215】 **圖28**展示可藉由TransTAC靶向之細胞表面蛋白之實例。

【0216】 **圖29A**展示TransTAC分子（DP81及DP174）減少細胞中EGFR之量。

【0217】 **圖29B**展示TransTAC分子可降解EGFR。資料展示EGFR之TransTAC介導之降解對巴弗洛黴素（自噬小體-溶酶體融合物之抑制劑）及

MG132（蛋白體抑制劑）敏感。此等資料展示TransTAC誘導之EGFR降解係藉由溶酶體路徑介導。

【0218】 **圖30A**展示使用TransTAC治療肺癌之方法。TfR在癌細胞中之高表現允許靶向特異性。

【0219】 **圖30B**展示EGFR TransTAC分子可抑制PC9癌細胞（肺腺癌）。

【0220】 **圖30C至圖30D**展示EGFR TransTAC分子可抑制PC9癌細胞。

【0221】 **圖31**展示抗CAR TransTAC分子可以減少此等細胞中CAR之量。

【0222】 **圖32A**展示抗PD-L1 TransTAC分子(DP186, DP187)可減少此等細胞中PD-L1之量。

【0223】 **圖32B**繪示展現抗PD-L1 TransTAC分子可減少細胞中PD-L1之量的資料。

【0224】 **圖33**展示抗CD20 TransTAC分子(DP209S, DP210, DP213)可減少細胞中CD20之量。

【0225】 **圖34A至圖34C**及**圖34D**展示示例性TransTAC分子，其包括蛋白酶敏感性連接子，及用該等分子獲得之示例性資料。

【0226】 **圖35**展示用含有各種蛋白酶敏感性連接子之TransTAC分子獲得的示例性資料。

【0227】 **圖36A至圖36C**展示示例性TransTAC分子，其包括對運鐵蛋白結合具有特異性之抗體片段，及用該等分子獲得之示例性資料。

【0228】 **圖37A至圖37B**展示TransTAC分子的實例及用該等分子獲得之示例性資料。

實例8-用於癌症之TransTAC

【0229】 使用酪胺酸激酶抑制劑之靶向療法係具有EGFR突變之肺癌的標

準治療。吾等推論共靶向肺癌細胞上之EGFR及TfR受體可引起EGFR抑制，同時維持高腫瘤特異性（**圖30A**）。吾等產生抗EGFR親和抗體*H7*GFLG-VR TransTAC。與人類肺腺癌A549細胞系培育分子引起>90% EGFR降解（**圖30B**）。值得注意地，用TransTAC分子處理經工程改造以過度表現EGFR之非致瘤HEK細胞系引起的EGFR降解少得多，從而突顯該技術之腫瘤特異性。此特異性係來源於腫瘤細胞中之較高TfR表現（**圖27A至圖27B**）。

實例9-功能化抗體藥物接合物

【0230】 抗體藥物接合物(ADC)及蛋白降解劑係二種不同藥物模態，其在其各別領域中展示出潛能。此等實驗展現組合此等二種模態可如何產生可靶向非自內化膜蛋白，以遞送及釋放藥物酬載的一類新藥物。

【0231】 抗體藥物接合物(ADC)藉由選擇性靶向在腫瘤之表面上過度表現之受體且在彼等細胞內遞送細胞毒性酬載，來使靶向化學療法重新煥發活力。ADC可有效內化且經由胞內體-溶酶體路徑轉運以釋放酬載。因此，經歷極少溶酶體降解之非內化或緩慢內化受體、或再循環受體不能有效地充當ADC之目標。在一些情況下，若ADC使用在如B細胞惡性病的腫瘤細胞上之緩慢內化或非內化受體（例如CD20），則其可能不會最佳地起作用。此類受體可不提供用於酬載釋放的有效內化，及/或經由胞內體-溶酶體路徑之轉運。

【0232】 此處，吾等構築「基於降解劑之ADC (degrader-based ADC)」(DDC)。DDC將小分子藥物酬載連接至特異性靶向所關注膜蛋白之抗體降解劑。在結合目標蛋白之後，DDC內化且與目標蛋白共遷移至溶酶體以降解，釋放連接至降解劑之所有藥物酬載且產生強力細胞毒性作用。

【0233】 在一實例中，吾等產生CD20 DDC且展現其治療潛能。對Raji淋巴瘤細胞系之活體外研究揭露<100 pM之IC50，而在腫瘤異種移植模型中之活體

內研究展示極佳半衰期及功效。此等結果突出顯示DDC作為用於癌症治療之新類別之靶向治療劑的潛能。

【0234】 吾等設法使用靶向B細胞惡性病中之CD20的基於TransTAC之抗體藥物接合物，使用TransTAC分子將受體重導向至胞內體/溶酶體路徑（**圖38**）。

【0235】 為了做到這一點，吾等製造具有利妥昔單抗抗體Fab或scFv以結合CD20的TransTAC分子。將突變引入Fc域中以移除Fcγ結合。在基於scFv之TransTAC中將半胱胺酸引入至Fc域中，且在基於Fab之TransTAC中將半胱胺酸引入至輕鏈中，用於藥物酬載之位點特異性接合。二種分子均引起CD20降解，展現分子進入胞內體/溶酶體路徑之能力。

【0236】 吾等隨後產生與單甲基奧瑞他汀F (MMAF)接合之TransTAC分子。使用經改良之樹脂上順丁烯二醯亞胺-半胱胺酸生物接合規程製造TransTAC-MMAF分子。對於所有TransTAC-MMAF及對照物，完整蛋白LC-MS實驗展示約2之藥物-抗體比率(DAR)。隨後將此等ADC與Raji細胞一起培育，Raji細胞係具有高CD20表現之人類伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)細胞系。雖然無H7-MMAF對照物展示出極少細胞毒性作用，但基於TransTAC之ADC具有極強力抗腫瘤作用，基於scFv之分子之IC50係約400 pM，且基於Fab之分子之IC50<100 pM（**圖39、圖40A、圖40B、及圖40C、以及圖41**）。

【0237】 此外，處理將展示對Raji癌細胞之選擇性殺滅，同時保持對健康B細胞之極少細胞毒性。因為分子可不產生顯著細胞毒性作用，細胞毒性對於過度表現CD20之細胞可係選擇性的。

【0238】 可研究TransTAC ADC在小鼠中之穩定性、組織分佈、及清除率。結果可展示分子在循環中穩定且可展現針對Raji細胞之特異性富集。可進行活體內功效研究以評估TransTAC ADC在負載腫瘤小鼠中殺死腫瘤之能力。結果可展示腫瘤生長顯著減少，且在正常組織中毒性極小。此可以指示使用TransTAC ADC

作為復發性/難治性B細胞惡性病之治療選項的潛能。

【0239】 與抗體藥物接合物有關之額外研究的結果展示於**圖83A至圖83G**中。

實例10-癌細胞系、原發性腫瘤、及活化T細胞中之運鐵蛋白受體上調

【0240】 在額外研究中，吾等在五個非致瘤細胞系及10個癌細胞系上使用流式細胞術測量細胞表面TfR水平，該等非致瘤細胞系包括HEK293T（胚胎腎）、MCF10A（乳房上皮）、HFF-1（包皮纖維母細胞）、MCR-5（肺纖維母細胞）、及LF-1（胎兒肺纖維母細胞），該等癌細胞系包括希拉（子宮頸癌）；Raji（淋巴瘤）；Jurkat及K562（白血病）；MDA-MB-231及MCF-7（乳癌）；PC9及A549（肺癌），及具有EGFR耐藥性突變之PC9細胞。吾等觀測到與非致瘤細胞系相比，癌細胞系在細胞表面表現2至26倍更多TfR（**圖42C**）。在癌細胞系當中，白血病細胞系Jurkat及K562展現最高TfR表現。吾等之研究結果展現癌細胞系中TfR之上調。

【0241】 因為細胞系已經修飾以永生化，所以存在蛋白表現變化之可能性。因此，藉由對TfR1之基因TFRC進行轉錄組學分析，吾等進一步展示與初級健康組織相比在原發性腫瘤中TfR表現上調。初級健康組織及原發性腫瘤中TFRC之微陣列轉錄組學資料獲自MERAV資料庫。使用定製python指令碼進行健康相對於腫瘤樣本之配對組織分析。TFRC表現在癌症總體($p = 3.98e-89$)中及19個特定組織中之14個中統計學上顯著增加，該等組織包括乳、肺、胰、肝、膀胱、皮膚、食道、甲狀腺、睪丸、胃、唾液腺、腎、中樞神經系統、及女性生殖系統腫瘤（**圖42D**）。此等研究結果提供支持TfR作為癌症上調之目標的進一步證據。

【0242】 為研究TfR是否亦可係免疫細胞調節之潛在目標，分析DICE資料集，其含有自健康供體之血液樣本分離之人類免疫細胞的基因表現譜。儘管大部分免疫細胞表現低水平TfR，但在活化CD4及CD8 T細胞中觀測到與不活化T細胞

相比大約6倍更高TfR表現，該水平與在一些惡性組織中之TfR水平類似，指示TfR可係調節活化T細胞之目標（**圖42E**）。此等研究結果指示TfR不僅在腫瘤中上調，而且在活化T細胞中上調，從而突顯其作為用於癌症及免疫調節之細胞表面受體之價值。吾等轉錄組學分析提供特定組織中TfR表現之詳細比較，充當用於吾等技術及以外之疾病適應症之未來選擇的路線圖。

實例11-早期版本之TransTAC設計之靶向蛋白胞內體捕獲

【0243】 在此等實驗中，吾等使用表現N端myc表位標籤CAR之Jurkat細胞來測量細胞表面CAR水平（**圖43B**）。最初，吾等嘗試使用原生CD19之胞外域作為CAR結合組分，但在SDS-PAGE凝膠中觀測到顯著蛋白聚集（**圖47B，泳道1至2**）。隨後吾等評價使用酵母表面呈現較早研發之一小組CD19胞外域變體（Klesmith, Justin R.等人，「Retargeting CD19 chimeric antigen receptor T cells via engineered CD19-fusion proteins.」Molecular pharmaceutics 16.8, 2019: 3544-3558）且展示其表現及行為均良好（**圖47A至圖47B**）。最終，吾等選擇展現較佳表現的突變CD19NT.1用於CAR-TransTAC。

【0244】 因為TfR係同二聚受體且需要結合二種運鐵蛋白(TF)以使TfR二聚體完全為其生理功能作好準備，吾等測試含有二個TfR配體之分子在驅動靶向CAR內化方面比一個配體更有效的概念。因此，吾等產生二個形式之TransTAC：v0.1，具有結合TfR之單一TF及用於CAR之一個CD19NT.1之杵-臼Fc構築體，及v0.2，具有二個TF及二個CD19NT.1之Fc融合物（**圖43A**）。吾等亦設計缺乏TF配體之對照分子。此等CAR-TransTAC重組表現於293expi細胞中，藉由蛋白A樹脂純化，且隨後與myc-CAR-Jurkat細胞一起培育。18至24小時後，吾等使用抗myc抗體測量細胞表面CAR水平。吾等發現用v0.1及v0.2二者處理均顯著降低細胞表面CAR水平，v0.1展現60%之D_{max}且v0.2展現80%之D_{max}（**圖43C**）。有趣地，在v0.1

但非v0.2下觀測到鉤子效應。相比之下，用對照CD19NT.1-Fc蛋白處理不會引起細胞表面CAR水平降低。此等研究結果展示CAR-TransTAC可經由TF依賴性機制自細胞表面有效內化CAR，且在一些實施例中，二聚TransTAC比單體更有效。

【0245】 然而，不管自細胞表面有效移除CAR之能力如何，如全細胞溶解物西方墨點法展示，TransTACv0.2未引起CAR降解（**圖43D，圖48A至圖48B**），指示經內化受體捕獲在細胞內部且不降解。

【0246】 為了瞭解由v0.2內化之CAR之次細胞目的地，吾等在希拉細胞系中穩定表現CAR-GFP及針對不同胞內體及溶酶體標記物標記之mCherry，該等標記物包括Rab5+或EEA+ (EE)、Rab7+ (LE)、Rab11+ (RE)、及Lamp1+（溶酶體）（**圖43I、圖43J，圖49A至圖49D**）。經v0.2處理細胞之螢光顯微鏡成像展示CAR-GFP與Rab11共定位，指示經內化CAR遷移至RE（**圖43I，白色箭頭**）。因此，TransTACv0.2藉由將POI捕獲於目標細胞中之再循環胞內體隔室中來有效地自細胞膜移除POI。

實例12-藉由合理地重新佈置經內化蛋白複合物之細胞內遷移路徑之降解劑工程改造

【0247】 關於細胞內遷移之實驗描述於此實例中且更詳細地描述於此實例中。

【0248】 額外研究將研發不僅捕獲POI且亦使得其降解之次世代TransTAC。因為降解可允許更持續抑制蛋白功能，此可特別有益於癌症相關目標。

【0249】 為了導向目標蛋白降解，吾等測試所關注蛋白(POI)是否需要自EE中之再循環Tf/TfR複合物分離，在EE中發生降解或再循環路徑之分選（**圖42A、圖43E、圖43F**）。位於胞內體中之蛋白酶，諸如半胱胺酸蛋白酶組織蛋白

酶，可用於自Tf/TfR複合物分離POI。因此，吾等在Fc域與Tf配體(v0.3)之間或在CD19NT.1與Fc域(v0.4)之間將組織蛋白酶B敏感性Gly-Phe-Leu-Gly (GFLG)連接子併入至TransTAC中（**圖43A、圖48A**）。實際上，此連接子修飾改變CAR-GFP之細胞內遷移。在TransTACv0.4之情況下，大部分之受體現與Rab7（晚期胞內體）及Lamp1（溶酶體）共定位（**圖43L，圖49D至圖49F**）。此外，使用西方墨點法，吾等觀測到大約50%的CAR發生降解（**圖48C**）。相比於v0.4，v0.3之降解較低（**圖48C**），此可能係因為CD19NT.1在自Tf/TfR分離之後保持連接於Fc域，從而可介導經由FcRn路徑再循環。總體而言，吾等研究指示，蛋白酶可裂解連接子併入於TransTAC中引起POI之降解。

【0250】 吾等接下來之目標係提高降解效率且擴展吾等對胞內體中之蛋白分解的理解。傳統上，咸信蛋白降解主要在酸性溶酶體或LE中發生且關於在EE中之蛋白分解活性所知極少。為了尋找EE中之最佳蛋白酶受質，吾等進行小規模連接子篩選，認為EE中之蛋白酶活性將與降解效率相關。在TransTACv0.4及v1.0中，使用西方分析法，吾等篩選14個連接子之組，該等連接子含有單一或組合之組織蛋白酶B裂解模體（Poreba, Marcin.「Protease-activated prodrugs: strategies, challenges, and future directions.」*The FEBS Journal* 287.10, 2020: 1936-1969），諸如GFLG、Gly-Gly-Phe-Gly (GGFG)、Phe-Lys (FK)、Val-Ala (VA)、Val-Lys (VK)、及Val-Arg (VR)（**圖48D至圖48E**）。總體而言，吾等發現併入二肽模體VK、VR、及FK與GFLG序列相比有助於提高裂解活性。基於此等結果，吾等選擇GFLG-VR連接子及EVR連接子以用於研發下代TransTAC。因為先前研究發現包括麩胺酸提高連接子在小鼠血清中之穩定性，吾等使用EVR連接子而非VR來準備活體內研究。

【0251】 隨後，吾等進行另一步驟：藉由用稱為H7之抗TfR單鏈Fv (scFv)取代TF配體來最佳化TransTAC，H7係藉由噬菌體呈現鑑別之TF競爭性抗體（**圖**

43A）（Goenaga, Anne-Laure等人，「Identification and characterization of tumor antigens by using antibody phage display and intrabody strategies.」*Molecular immunology* 44.15, 2007: 3777-3788；Tillotson, Benjamin J.等人，「Engineering an anti-transferrin receptor ScFv for pH-sensitive binding leads to increased intracellular accumulation.」PLoS One 10.12, 2015: e0145820）。此取代旨在減少RE分選，因為分選至RE之蛋白無法遷移至LE/溶酶體以降解，其係可增加降解效率之步驟（**圖43G**、**圖43H**）。邏輯係，TF/TfR複合物之某些分子特徵涉及RE分選，且使用如H7之合成抗體結合子可改變此分選決定，並在EE中之鐵釋放之後重導向複合物之細胞內遷移。

【0252】 基於此，吾等產生二個形式之TransTAC：v0.5，含有H7結合子但不含有可裂解連接子，及v1.0，含有H7及可裂解連接子（**圖43A**）。用v0.5處理之細胞展示CAR-GFP主要與EE標記物Rab5及EEA共定位（**圖43G**、**圖43J**、**圖49A**、**圖49D**）。對應標記物之皮爾森共定位係數在統計學上不同於經含有TF作為抗TfR配體之TransTACv0.2處理之細胞（**圖43K**）。此結果證實，用抗TfR抗體置換TF可減少RE遷移。此外，重遷移引起降解效率之顯著改良。TransTACv1.0下，在西方及螢光顯微分析中，吾等觀測到超過80% CAR降解（**圖43D**、**圖43I**、**圖43J**；**圖49A至圖49C**）。除了改良降解以外，H7取代亦使蛋白之產率增加大約七倍，使得TransTAC之表現水平類似於習知抗體之表現水平。綜合而言，吾等合理的蛋白工程改造工作已成功研發出新穎蛋白設計TransTACv1.0作為CAR之強力分子降解劑，其完全重組且強健地表現。CAR-TransTACv1.0代表經製造以靶向合成受體之第一種重組蛋白降解劑。

實例13-CAR-TransTAC對初代CAR-T細胞功能之可逆控制

【0253】 在額外研究中，吾等研究使用TrasTAC作為關閉開關，從而微調

CAR-T細胞活性及管理相關毒性，諸如可顯現為由CAR-T細胞過度活化引起之細胞介素釋放症候群(CRS)的毒性（**圖51A**）。

【0254】 作為概念驗證，吾等展示CAR-TransTACv0.4可有效抑制人類初代CAR-T細胞。

【0255】 吾等自人類PBMC分離初代CD8+ T細胞且經由慢病毒轉導產生抗CD19 CAR T細胞。對於腫瘤細胞，吾等使用貼壁黑色素瘤細胞系A375，其經工程改造以表現CD19及細胞核mCherry以有助於活細胞成像。吾等觀測到CAR-TransTAC v0.4強力抑制IFN-γ分泌，IC50係大約0.4 nM且D_{max}係88%（**圖51B**、**圖51C**）。分子亦有效地阻斷腫瘤殺滅活性(**圖51B**、**圖51D**)。此外，因為移除TransTAC恢復初代CAR-T細胞之腫瘤殺滅活性，抑制係可逆的（**圖51B**、**圖51E**）。

【0256】 為較佳理解影響CAR-TransTAC之變化效能之因素，及判定TransTAC之通常結構-功能活性(SAR)關係，吾等產生且測試四種TransTACv0.5變體v0.6至v0.9，其在不同幾何結構中各自含有一或二個CD19NT.1或H7之複本（**圖45B**）。吾等之研究結果揭露，在增強CAR內化方面，具有二個H7優於具有二個CD19NT.1（**圖45C**、**圖45D**）。此突出顯示與二聚TfR雙重結合，而非具有二個抗POI結合子，在產生強力TransTAC方面之重要性。亦展現，TransTAC介導之CAR內化並非CAR交聯之結果。另外，吾等觀測到分子之不同幾何結構之內化效率有顯著差異（**圖45C**），指示三級複合結構在影響TransTAC效率方面起作用。此外，吾等產生Fc-H7分子作為TfR結合之競爭者，且在具有TransTACv0.5處理之溶液中存在競爭者下觀測到CAR內化之劑量依賴性減少（**圖45D**）。此觀測結果進一步指示TransTAC經由TfR依賴性機制起作用。

【0257】 由於CAR聚集可引起低水平自發CAR-T細胞活化，吾等假設吾等之二聚CAR關閉開關分子，藉由誘導CAR聚集，可影響其對CAR-T細胞之抑制作用。因此，吾等研發出含有僅一個CD19NT.1域之CAR關閉開關且將其與二聚

變體進行比較。研究指示CD19NT.1單體之效能相較於CD19NT.1-Fc二聚體顯著降低100倍。此研究結果突顯了CD19NT.1-Fc親合力在實現有效CAR-T細胞抑制方面之重要性。由於CAR-T/腫瘤相互作用涉及免疫突觸處之多個CAR/抗原相互作用，故具有多個複本之分子似乎能更有效地與腫瘤抗原競爭結合CAR。為進一步理解多價性之作用，吾等亦產生四聚變體，其展示與二聚體相比類似之CAR-T細胞抑制效能。

【0258】 CAR-TransTAC之作用不依賴於與腫瘤CD19之競爭，且因此不需要二聚形式才能有效。吾等觀測到基於CD19NT.1之單體TransTAC（CAR可結合之域與Fc區融合）對於阻斷CAR-Jurkat細胞展現強健效能且甚至勝過二聚變體。

【0259】 此研究已基於不同機制研發二種類型之基於蛋白之CAR關閉開關：CD19NT.1-Fc充當阻斷腫瘤CD19與CAR-T細胞之相互作用的「抗原捕獲劑(antigen trap)」，其依賴於親合力以有效競爭；相比之下，CAR-TransTAC自細胞表面移除CAR。二種類型之分子在臨床中均具有獨特潛在應用。此等蛋白開關代表調控CAR-T細胞之第一種非基因方法。不同於基於基因工程改造之方法，諸如分裂CAR，基於蛋白之CAR關閉開關可容易地適應於多種經批准及研發中的CAR-T細胞療法。

實例14-TransTAC可定址目標之擴展

【0260】 在額外研究中，吾等研究TransTAC之通用性。迄今為止，所有基於生物劑之降解劑經研發以靶向單重膜蛋白。吾等設法藉由包括以下二者擴展目標之範疇：單重膜目標，諸如表皮生長因子受體(EGFR)及程式化死亡配體1(PDL1)，以及多重膜蛋白，分化簇20 (cluster of differentiate 20, CD20)（**圖44A**）。此等目標具有多樣功能及調控路徑且發現於廣泛範圍之癌症及免疫細胞。

【0261】 吾等之第一目標係程式化死亡配體1 (PD-L1)，一種免疫檢查點

受體配體，其下調可增強抗腫瘤T細胞活性。使用單株抗體靶向PD-L1在臨床上得到中度成功，因此靶向此蛋白之新機制可係高度有價值的。使用阿特珠單抗之抗原結合片段(Fab)或單鏈可變片段(scFv)作為PDL1結合域產生PD-L1-TransTAC。在用PD-L1-TransTAC處理之MDA-MB-231乳癌細胞中觀測到至多98% PD-L1降解，而缺乏H7或含有TransTACv0.2及v0.4與TF配體之對照組不展示或展示極少PD-L1降解（**圖44B；圖50A**）。

【0262】 隨後，吾等旨在靶向表皮生長因子受體(EGFR)，一種在諸如肺癌及腦癌之各種類型癌症之發展及進展中起重要作用的受體酪胺酸激酶。親和抗體（Friedman, Mikaela等人，「Directed evolution to low nanomolar affinity of a tumor-targeting epidermal growth factor receptor-binding affibody molecule.」Journal of molecular biology 376.5, 2008: 1388-1402）用以結合EGFR且產生EGFR-TransTAC。用含有GFLG-VR或EVR連接子之EGFR-TransTACv1.0處理之A549肺癌細胞展示EGFR減少至多80至90%，而對照組展現極少降解至無降解（**圖44C、圖50B**）。v1.0中之不同連接子引起不同程度之EGFR降解，但所有均低於具有GFLG-VR或EVR之TransTAC，而v0.2無影響（**圖50B**）。此等結果與CAR-TransTAC變體之觀測結果一致，驗證了進行彼等修飾對改良TransTAC之重要性。

【0263】 分化簇20 (CD20)係具有四個跨膜域及未知功能之B細胞特異性表面標記物。用降解劑減弱細胞表面CD20可係有價值的。使用第一種臨床上批准之CD20抗體利妥昔單抗之Fab形式產生CD20-TransTAC，以結合CD20。人類B淋巴母細胞樣細胞系Raji細胞用所得CD20-TransTAC處理使CD20減少至多97%，而對照組不引起或引起顯著較少降解（**圖44D、圖50C**）。

【0264】 總之，成功產生針對所有四種目標之降解劑展現TransTAC設計之模組化性及普遍性。對於所有四種所研究目標，觀測到高效能，各種細胞系統中所有均達至>80%，其展現使用TransTAC降解劑設計之靶向降解之有效性。

實例15-TransTAC之動力學、結構-活性關係(SAR)、機制、及活體內表徵

【0265】 吾等進行降解劑之進一步表徵以理解其基礎機制及SAR。

【0266】 首先，吾等藉由測量細胞表面CAR水平之時程變化研究TransTAC介導之蛋白內化之動力學（**圖45A**）。吾等觀測到CAR自細胞表面快速消除，在用TransTACv1.0-GFLG-VR處理10分鐘之後僅剩餘17%，且20分鐘之後剩餘13%。此外，此反應持久，在v1.0下3小時之後，在細胞表面處觀測到10% CAR。此快速及持續蛋白下調突出顯示TransTAC作為基因方法之替代方案，係減弱細胞表面蛋白之有前景的研究工具，提供了膜蛋白調控之時間解決方案。

【0267】 為進一步理解結合子之數目及TransTAC之幾何結構如何影響其行為，吾等產生且測試四種CAR-TransTACv0.5變體v0.6至v0.9，其各自含有一或二個CD19NT.1或H7之複本（**圖45B**）。吾等之研究結果揭露，在增強CAR內化方面，具有二個H7優於具有二個CD19NT.1（v0.6相對於v0.7，**圖45C**）。此突出顯示與二聚TfR雙重結合，而非具有二個抗POI結合子，在產生強力TransTAC方面之重要性。亦指示，TransTAC介導之CAR內化並非CAR交聯之結果。另外，吾等觀測到不同幾何結構之分子之內化效率有顯著差異，指示三級複合結構在影響TransTAC效率方面起作用（v0.8相對於v0.9，**圖45C**）。此外，吾等產生Fc-H7分子作為TfR結合之競爭者，且在具有TransTACv0.5處理之溶液中存在競爭者下觀測到CAR內化之劑量依賴性減少（**圖45D**）。此觀測結果進一步驗證TransTAC經由TfR依賴性機制起作用。此等SAR分析為導引未來TransTAC設計提供有價值的洞察。

【0268】 吾等接下來研究TransTAC介導之蛋白降解之基礎細胞機制。測試涉及細胞蛋白降解之二個主要路徑：溶酶體路徑及蛋白酶體路徑。用巴弗洛黴素、抑制溶酶體酸化之液泡質子泵抑制劑、或蛋白酶體抑制劑MG132處理A549

細胞。吾等觀測到1 μM巴弗洛黴素防止TransTAC介導之EGFR降解，而1 μM MG132具有顯著性低得多的作用（**圖45E**）。此等結果展示，完整溶酶體功能對於TransTAC介導之蛋白降解係必需的。

【0269】 為判定TfR水平在TransTAC處理下是否保持恆定或降低，吾等使用西方墨點法分析用PD-L1-TransTAC表徵全細胞TfR表現。未觀測到TfR水平之變化，其與相同分析中之PD-L1損失形成明顯對比（**圖45F**）。此結果驗證吾等之假設，POI自TfR分離隨後引導至降解，而TfR再循環。

【0270】 最後，吾等研究TransTAC是否耐受良好且具有與IgG類似的活體內抗體清除率。吾等腹膜內注射5或7 mg/kg（體重）CD20 TransTAC或5 mg/kg IgG對照物至裸小鼠中（**圖45G**）。在TransTAC或對照物（**圖45H**）下未觀測到顯著體重變化。血漿抗體水平之西方墨點法分析揭露，在注射之後，TransTAC在血漿中保持至多10 d，半衰期係大約10 d，其長於測試對照IgG且與小鼠中IgG之報導半衰期類似（**圖45I**）。已知scFv-H7抗體與小鼠TfR有交叉反應性。總之，此等結果展現，儘管與小鼠細胞有交叉反應性，TransTAC耐受良好，且具有有利的藥物動力學且不被快速清除。

實例16-用EGFR-TransTAC靶向耐藥性小細胞肺癌

【0271】 另外，癌症快速演化以逃避療法，一般產生導致治療失敗及疾病再發之耐藥性突變。EGFR之C797S突變尤其在非小細胞肺癌(NSCLC)之治療中引起實質性挑戰，非小細胞肺癌佔所有肺癌病例之85%。C797S突變在用第三代EGFR酪胺酸激酶抑制劑(TKI)奧希替尼治療後大約10至26%之NSCLC患者中出現，其影響關鍵殘基C797，該殘基與不可逆TKI形成共價鍵。因此，現有TKI療法對疾病變得無效。

【0272】 可在TfR上調之癌細胞中誘導EGFR之靶向降解的EGFR-

TransTAC可靶向包括C797S突變之EGFR驅動肺癌患者群體（**圖46A**）。使用三個肺癌細胞系：PC9-野生型(wildtype, WT)、PC9 GR4、及PC9 GR4 C797S。PC9-WT細胞係EGFR基因之外顯子19缺失(Del 19)的肺腺癌細胞系，對所有三代TKI敏感。PC9-GR4係攜帶T790M突變(Del 19/T790M)、經由先前已確立之藥物選擇規程產生的吉非替尼耐藥性、奧希替尼敏感性細胞系。最後，PC9 GR4 C797S (Del 19/T790M/C797S)係CRISPR工程改造細胞系，其含有額外C797S突變，使其進一步對奧希替尼具有耐藥性。

【0273】 吾等產生若干基於EGFR親和抗體之TransTAC變體（**圖46B**），且首先使用溴化3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑鎓MTT細胞存活率分析，在PC9-WT細胞上評價其劑量依賴性抑制效率。TransTACv1.0及v0.5變體引起細胞之劑量依賴性抑制，其中IC50在低nM範圍內，而對照親和抗體-Fc融合物及v0.2不展示反應或展示極少反應（**圖46C**）。一致地，在TransTACv1.0處理下，PC9-WT細胞及PC9 GR4 C797S細胞中觀測到超過90%的最大EGFR降解，而親和抗體-Fc對照物不引起降解（**圖46D**）。相同的TransTAC分子在經工程改造之EGFR過度表現HEK293細胞系中僅誘導大約40至50% EGFR降解，相較於三種PC9細胞系，該細胞系表現3至10×更少之TfR（**圖52A**）。此結果指示TransTAC介導之蛋白降解之效率與TfR表現水平正相關，突出了TransTAC技術癌症特異性之潛在優勢。

【0274】 吾等接下來與第一代、第二代、及第三代EGFR TKI吉非替尼、阿法替尼、及奧希替尼比較EGFR-TransTAC。三種細胞系對此等TKI之敏感性與先前報導一致（**圖46E**、**圖52B**）。PC9-WT細胞對所有三種TKI展示敏感性，其中IC50在<0.1至33 nM範圍內。PC9-GR4細胞對阿法替尼及奧希替尼較不敏感，IC50分別係168及207 nM，且展示對吉非替尼之完全耐藥性。PC9-GR4-C797S細胞對三種抑制劑中之任一者無反應。

【0275】 與TKI不同，TransTACv1.0有效地抑制所有三種細胞系，展現在低或次nM範圍內之IC50（**圖46E**、**圖52B**）。特定言之，針對PC9 GR4 C797S細胞，TransTACv1.0-GFLG-VR之IC50係2 nM且TransTACv1.0-EVR之IC50係8 nM。為評價腫瘤脫靶毒性，分析中包括健康細胞人類纖維母細胞細胞系(HFF-1)。直至分子濃度達到高nM或μM範圍前，TransTAC或TKI均未展示顯著抑制（**圖46E**、**圖52B**）。

【0276】 為進一步比較TransTAC與標準照護療法之功效及特異性，吾等進行正常細胞及癌細胞之共培養分析且使用活細胞螢光成像監測藥物之作用（**圖46F至圖46G**）。PC9及PC9 GR4 C797S細胞經工程改造以表現GFP且HFF-1細胞表現mCherry。以1:10比率混合細胞且用TransTAC或TKI處理。與MTT分析結果一致，TransTAC展現針對PC9-WT及PC9 GR4 C797S細胞之高功效。相比之下，TKI抑制PC9 WT癌細胞，而不抑制PC9 GR4 C797S細胞。UT或親和抗體-Fc對照分子對任一細胞不展示作用。

【0277】 另外，亦將TransTAC與化學療法藥物進行比較。不同於不殺死HFF1健康細胞之TransTAC，卡鉑與太平洋紫杉醇化學療法之組合對癌細胞及正常細胞具有細胞毒性（**圖46F至圖46G**）。儘管化學療法係許多癌症類型之第一線療法，此與化學療法一般具有較高腫瘤脫靶毒性之先前觀念一致。

【0278】 此外，活細胞成像之結果藉由進行流式細胞術分析驗證，以判定處理之後GFP/mCherry陽性細胞之比率，其反映對於癌細胞相對於健康細胞的相對藥物細胞毒性（**圖52C**）。吾等分析指示TransTAC抑制PC9 WT及GR4 CS細胞，展示接近零的癌細胞/健康細胞比率，指示高癌症靶向效能及特異性。相比之下，TKI針對GR4 CS細胞之效率低得多，且癌細胞主導細胞混合物之整個群體。

【0279】 綜合而言，此等研究結果展現EGFR TransTAC分子可以靶向攜帶EGFR C797S突變之肺癌細胞。此外，與當前標準照護的比較展現TransTAC之優

良的腫瘤中靶功效及特異性。

實例17-用於遞送治療劑之雙特異性調節劑

【0280】 吾等闡述研發CD20 DDC以靶向B細胞淋巴瘤。在初步分析中，**圖54A至圖54C**展示使用雙特異性調節劑遞送藥物或治療劑之效率及效能的實例。吾等由於CD20在B細胞惡性病及自體免疫疾病中的重要性及缺乏靶向CD20的成功ADC而選擇CD20作為目標。CD20 DDC之一個研發階段係研發將驅動CD20遷移通過胞內體-溶酶體路徑之降解劑。在本文中在別處，吾等描述「運鐵蛋白受體介導之蛋白靶向嵌合體」(TransTAC，在本文中亦稱為雙特異性調節劑)。TransTAC利用在細胞鐵轉運中起作用的運鐵蛋白受體(TfR)，以誘導膜蛋白降解。出於二個原因選擇TfR。首先，TfR在癌細胞中因為此等快速分裂細胞需要升高水平之鐵來滿足其代謝需求而過度表現，使得其係腫瘤細胞療法之吸引人的目標。第二，TfR具有每秒大約500個分子/細胞之快速內化速率，從而有助於蛋白之高效靶向胞吞作用。

【0281】 在本文別處，吾等展現，一個臂結合TfR且另一個臂結合目標蛋白的異雙特異性TransTAC分子，在降解多種蛋白家族方面格外成功，該等家庭涵蓋受體酪胺酸激酶、免疫檢查點受體配體、合成受體、及多重膜蛋白。特定言之，基於利妥昔單抗之Fab域工程改造的CD20靶向TransTAC可誘導至多97% CD20降解。初步動物測試指示，CD20 TransTAC在小鼠中耐受良好且展現超過標準IgG對照物之半衰期的半衰期。TransTAC分子之一個特徵係包括組織蛋白酶敏感性連接子，其可在早期胞內體中加工。隨後，二分之一之分子與TfR將再循環，而另一半分子連同目標抗原將去往晚期胞內體/溶酶體以靶向降解。

【0282】 初始研究判定CD20 TransTAC之EC50，研究降解動力學，且展示該過程係可逆的(自細胞移除TransTAC之後，細胞上CD20水平恢復)。TransTAC

降解CD20經展現在表現CD20之多種細胞中發生。

【0283】 此外，吾等研發CD20 TransTAC之變體。此處，吾等採用單鏈可變片段(scFv)而非利妥昔單抗之Fab形式作為結合域。此允許TransTAC以單鏈形式表現，從而簡化了表現平台。降解劑之此scFv形式呈現CD20之類似強力降解。共同地，此等結果驗證CD20 TransTAC係用於靶向CD20之降解劑之強健且模組化的完全重組設計（**圖55A至圖55F**、**圖55G**、及本文別處）。

【0284】 建立於此等CD20降解劑上，吾等開始設計CD20 DDC且研究決定其功效之參數。吾等構築二個主要類別之降解劑。在第一類別中，吾等將半胱胺酸引入至基於scFv之降解劑之二個Fc單體中之各者中。吾等隨後採用基於順丁烯二醯亞胺之半胱胺酸生物接合反應，以經由不可裂解連接子使抗體連接至MMAF藥物酬載。在第二類別中，吾等將半胱胺酸引入至基於Fab之降解劑之二條輕鏈之恆定域內的胺基酸中。同樣，基於順丁烯二醯亞胺之半胱胺酸生物接合反應用於利用不可裂解連接子使抗體連接至MMAF藥物酬載。吾等篩選不同反應條件，包括還原劑、反應時間、及MMAF濃度，以鑑別產生2之平均藥物-抗體比率(DAR)的最佳條件以製備所有分子。

【0285】 鑒於TransTAC降解劑之設計，結合子與IgG1 Fc之間的組織蛋白酶敏感性連接子可在早期胞內體中加工。此設計引起二種藥物類型之相反結果。對於第一類型，預期接合MMAF跟隨TfR主要通過再循環路徑。相比之下，對於第二類型，接合MMAF有可能與CD20留在一起且跟隨晚期胞內體/溶酶體路徑，引起其降解及隨後在彼處釋放。此過程繼而產生有效細胞毒性。

【0286】 吾等之資料展示此情況（**圖56A至圖56B**）。如所預期，未接合抗體或TransTAC不會引起細胞毒性。CD20抗體（利妥昔單抗）ADC或第一類型之DDC產生極小細胞毒性，其中IC50在100至10 nM範圍內。相比之下，將分子引導至溶酶體降解之第二類型之DDC產生改良超過100倍之IC50，產生具有100 pM

IC50之令人印象深刻的強力藥物。此等研究結果指示DDC可顯著加強藥物內化及釋放之效率。吾等結果亦表明溶酶體介導之DDC降解係實現此增強作用之因素。此外，藉由將額外藥物分子引入至ADC之鉸鏈區，產生DAR係4之蛋白，吾等觀測到DDC效能之額外增強。此指示DDC功效可藉由使藥物標記比率最佳化而進一步改良。

【0287】 吾等繼續在活體內B細胞淋巴瘤模型內評價此等分子（**圖56C至圖56F**）。照射裸小鼠，且將經GFP標記之Raji細胞皮下引入雌性裸小鼠之側腹。為了判定最佳劑量，吾等最初測試二個劑量且發現1 mg/kg劑量之DDC相較於0.3 mg/kg展現更強抗腫瘤反應，且因此選擇其進行更大規模動物研究。未檢測更高劑量。一旦腫瘤達到約100 mm^3的大小，即投予TransTAC或對照物。隨著時間推移密切監測腫瘤大小及存活率。在處死小鼠之後，收集腫瘤，加工，且進行西方墨點法以確定中靶蛋白降解。

【0288】 吾等觀測到相比於PBS對照物或利妥昔單抗ADC對照物，在DDC情況下腫瘤大小統計學上顯著之減小及腫瘤生長減緩。此外，注意到顯著的存活率優勢。在所有七隻經DDC處理小鼠中觀測到中靶CD20降解。觀測到28至93%之CD20降解範圍，而在PBS或利妥昔單抗處理之條件中無明顯降解。此等研究結果展現，CD20 DDC可在活體內靶向腫瘤。

實例18-吾等已發現增強TransTAC之降解效率的設計原理之示意性說明

【0289】 **圖42B**係示例性TransTAC降解劑之繪示。通常，TransTAC係重組蛋白，其由用於在細胞表面上緊密接近橋接POI與TfR之抗POI結合子及抗TfR結合子組成。如**圖43A**及**圖48A**中所概述，吾等發現TransTAC之許多形式可有效地自細胞表面消除目標蛋白。因此，所有均賦予作為膜蛋白調節劑之有效性。

【0290】 然而，吾等發現使TransTAC成為有效的內化劑及降解劑的至少

三種示例性設計原理：(1)二聚TransTAC驅動比單體異雙特異性TransTAC更高效的蛋白內化；(2)組織蛋白酶*B*敏感性連接子促進POI之溶酶體遷移；及(3)靶向*TfR*而非原生運鐵蛋白(TF)配體之抗體結合子可減少POI向再循環胞內體(RE)之遷移，且因此增強降解效率。

【0291】 使用分子之特定變體，吾等可選擇誘導目標之胞內體捕獲或溶酶體降解，提供用於模組化操縱膜蛋白之可定製可能性。

實例19-尚未已知對組織蛋白酶裂解敏感之肽之鑑別

【0292】 使用酵母呈現肽庫鑑別尚未已知對組織蛋白酶裂解敏感之肽。此等肽可來自見於SEQ ID NO: 144及145中之小模體之組合。在pH 4.4（**圖57A**）下及在pH 6.4（**圖57B**）下進行研究。此等肽包括GRLVGFD (SEQ ID NO: 124)、GRLVGFG (SEQ ID NO: 125)、RMLVGFV (SEQ ID NO: 126)、RRLYAFL (SEQ ID NO: 127)、VFRLLMF (SEQ ID NO: 128)、LVGVLLF (SEQ ID NO: 129)、VKLYGLG (SEQ ID NO: 130)、TWRVDLY (SEQ ID NO: 131)、EQLYLYA (SEQ ID NO: 132)、KLFLMIF (SEQ ID NO:133)、NFVIILF (SEQ ID NO: 134)、MSLLIGV (SEQ ID NO: 135)、VRLLSLQ (SEQ ID NO: 136)、STLMWNV (SEQ ID NO: 137)、VRFLAAA (SEQ ID NO: 138)、HGWSFHE (SEQ ID NO: 139)、ENLYFQG (SEQ ID NO: 140)、VVMMFLH (SEQ ID NO: 141)、VFRLLMF (SEQ ID NO:142)、或VGALVWL (SEQ ID NO: 143)。

*****

同等物

【0293】 所屬技術領域中具有通常知識者至多使用常規實驗即可認識到

或能夠確定本文所述之特定物質及程序的諸多同等物。此類同等物視為在本發明之範疇內。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種融合蛋白-治療部份，其包含：

式I之融合蛋白：

R1-R2-R3 (I)，其中；

R1係至少一個所關注蛋白(POI)結合子(protein of interest binder, POIB)；

R2係式R4-R5或R5-R4之連接子，其中：

R4係IgG Fc區；及

R5係蛋白酶敏感性連接構件；及

R3係運鐵蛋白受體結合(transferrin receptor binding, TRB)構件，及

可選地，其中R2與R3之間的連接係富含甘胺酸之連接子；及

與該融合蛋白接合之治療部份。

【請求項2】如請求項1之融合蛋白-治療部份，其中該治療劑與該POIB接合。

【請求項3】如請求項1或2之融合蛋白-治療部份，其中R2與R3之間的連接係選自由SEQ ID NO: 9、10、11、12、13、14、15、及16組成之群組的富含甘胺酸之連接子。

【請求項4】如請求項1至3中任一項之融合蛋白-治療部份，其中該治療劑使用生物接合反應而接合。

【請求項5】如請求項4之融合蛋白-治療部份，其中該生物接合反應包含基於順丁烯二醯亞胺之半胱胺酸反應。

【請求項6】如請求項1至5中任一項之融合蛋白-治療部份，其中該蛋白酶敏感性連接構件包含組織蛋白酶可裂解肽。

【請求項7】如請求項6之融合蛋白-治療部份，其中該組織蛋白酶可裂解肽係選自由以下組成之群組：FK、VA、VK、SEQ ID NO: 7、8、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。

【請求項8】如請求項1至7中任一項之融合蛋白-治療部份，其中該TRB結合構件係H7或M16。

【請求項9】如請求項1至8中任一項之融合蛋白-治療部份，其中式I之該融合蛋白係同二聚體。

【請求項10】如請求項1至9中任一項之融合蛋白，其中式I之該融合蛋白係連接至以下式II之融合蛋白的異二聚體：

R4'-R3' (II)：

其中：

R4'係IgG Fc區；及

R3'係運鐵蛋白受體結合(TRB)構件；

可選地，其中R3'與R4'之間的連接係蛋白酶敏感性連接構件；及

可選地，其中治療部份與式II之該融合蛋白接合。

【請求項11】如請求項1至11中任一項之融合蛋白-治療部份，其中該TRB包含抗體或多肽。

【請求項12】如請求項1至12中任一項之融合蛋白-治療部份，其中該TRB係選自由SEQ ID NO: 3、4、及5組成之群組。

【請求項13】如請求項1至12中任一項之融合蛋白-治療部份，其中該POIB包含抗體。

【請求項14】如請求項1至13中任一項之融合蛋白-治療部份，其中該POIB結合跨膜蛋白之細胞外域。

【請求項15】如請求項1至14中任一項之融合蛋白-治療部份，其中該POIB結合CD20、CD30、CD22、CD33、CD79b、CD19、HER2、或Trop2之細胞外域。

【請求項16】如請求項1至15中任一項之融合蛋白-治療部份，其中該治療部份包含抗癌劑或糖皮質素受體調節劑(glucocorticoid receptor modulator, GRM)。

【請求項17】如請求項16之融合蛋白-治療部份，其中該抗癌劑包含單甲基奧瑞他汀(auristatin) A、單甲基奧瑞他汀F、美登素(mertansine)、卡奇黴素(calicheamicin)、SN-38、德魯替康(deruxtecan)、或依沙替康(exatecan)。

【請求項18】如請求項16之融合蛋白-治療部份，其中該GRM包含地塞米松(dexamethasone)或布地奈德(budesonide)。

【請求項19】一種核酸序列，其編碼如請求項1至18中任一項之融合蛋白-治療部份。

【請求項20】一種用於向對象遞送治療部份之方法，該方法包含向該對象投予如請求項1至18中任一項之融合蛋白-治療部份。

【請求項21】一種如請求項1至18中任一項之融合蛋白-治療劑，其用於將治療部份遞送至對象。

【請求項22】一種式III之融合蛋白之同二聚體：

R1-R2-R3 (III)：

其中：

R1係至少一個所關注蛋白(POI)結合子(POIB)；

R2係式R4-R5或R5-R4之連接子，其中：

R4係IgG Fc區；及

R5係蛋白酶敏感性連接構件；及

R3係運鐵蛋白受體結合(TRB)構件，及

可選地，其中R2與R3之間的連接係富含甘胺酸之連接子，及

其中治療部份與該融合蛋白接合。

【請求項23】如請求項22之同二聚體，其另外包含個別融合蛋白之R4中之

半胱胺酸胺基酸之間的二硫鍵。

【請求項24】一種式I之融合蛋白之同二聚體：

R1-R6-R3 (I)：

其中：

R1係至少一個所關注蛋白(POI)結合子(POIB)；

R6係二聚域；及

R3係運鐵蛋白受體結合(TRB)構件；及

可選地，其中R1與R6之間或R6與R3之間的連接係蛋白酶敏感性連接構件。

【發明圖式】


第一區
第二區之第四參考點
第二區
第四區
第三區
第一參考點
CAR-T細胞
腫瘤細胞
第二參考點
CAR-T細胞
腫瘤細胞
第三區之第四參考點
第三參考點

【圖1】

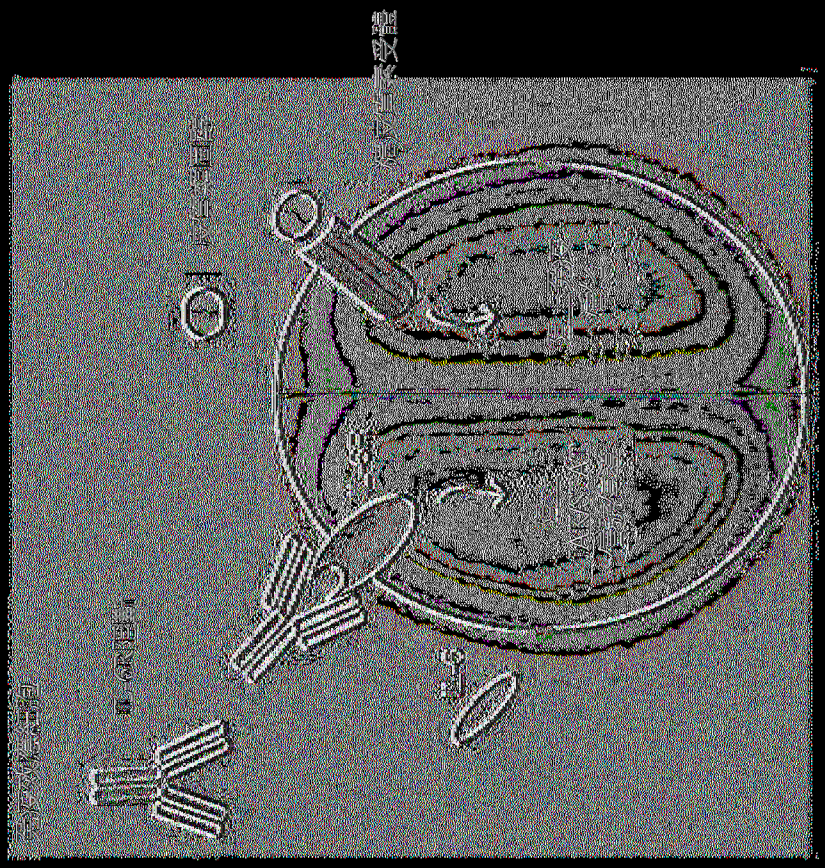
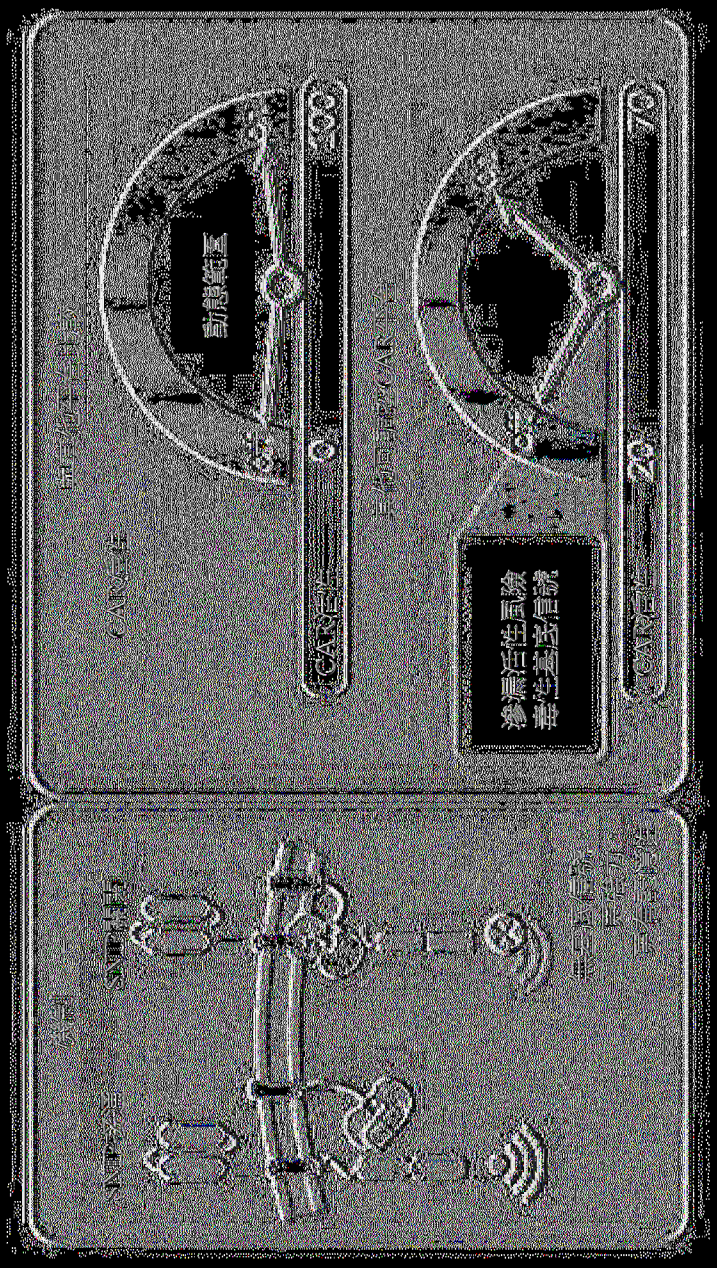

無效率曲線
效率曲線
EFFICIENCY
EFFICIENCY
EFFICIENCY

圖3

|(圖4)|


CAR主機
CAR主機
CAR主機

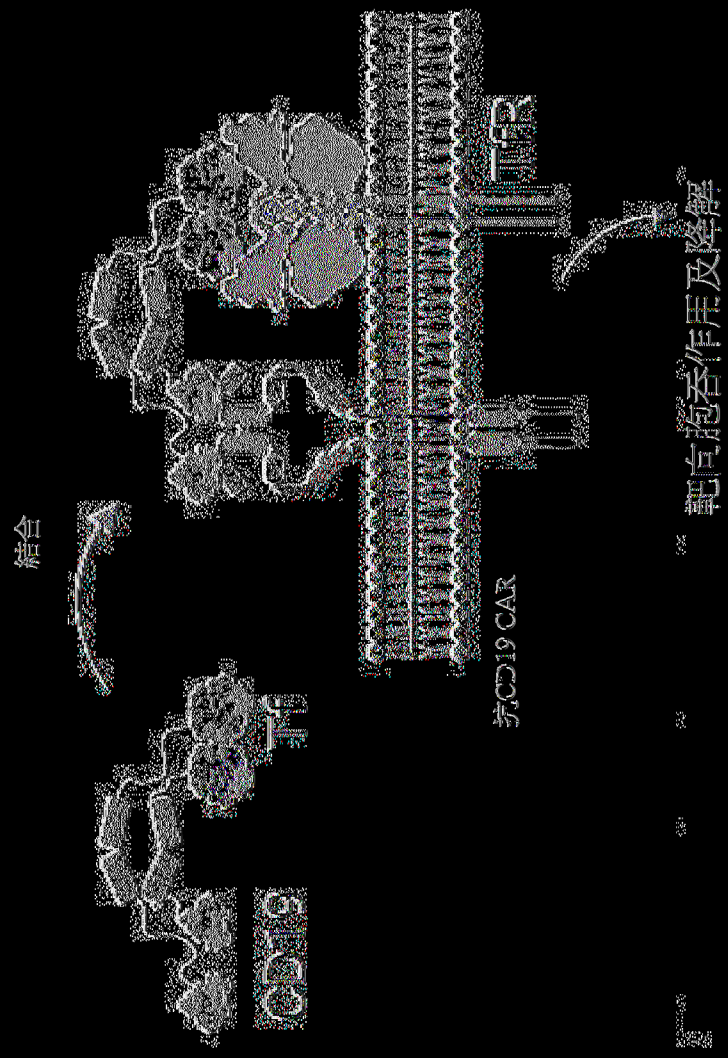
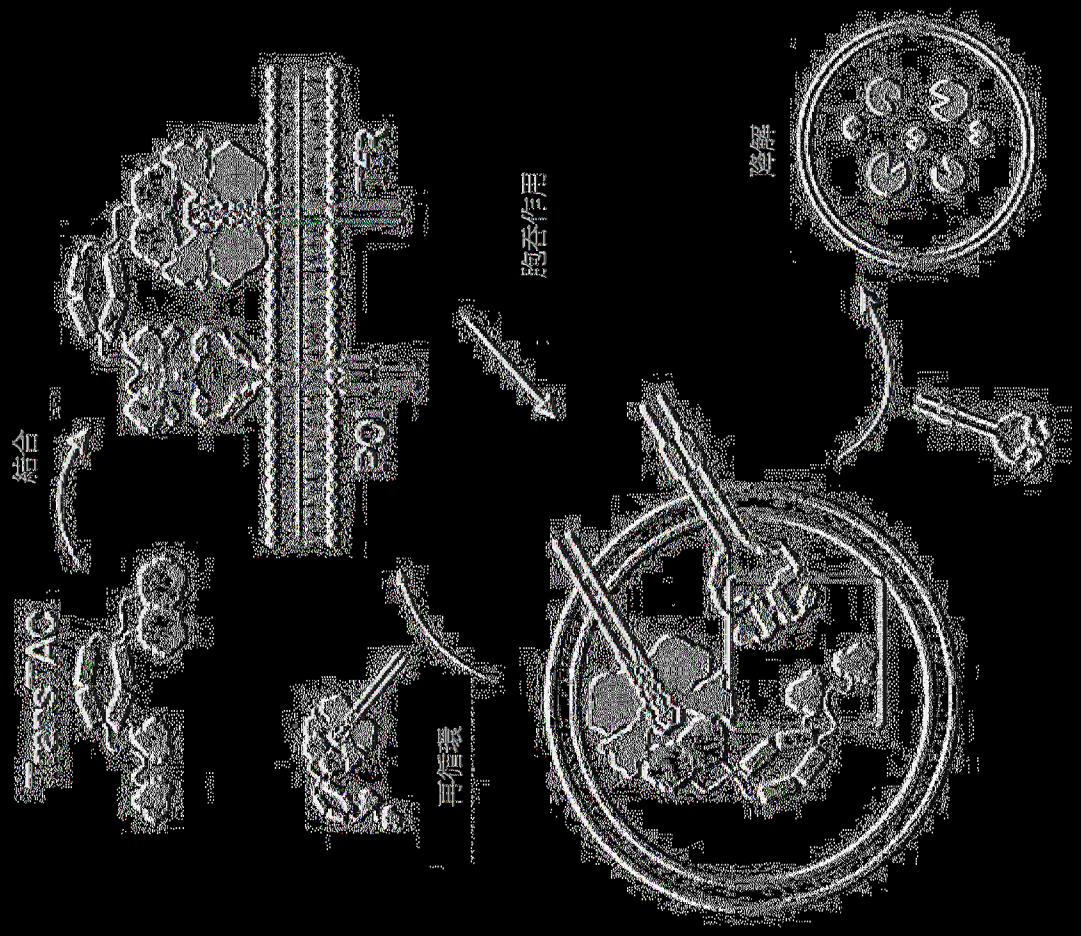


圖6


90°
加熱
熱氣
熱氣
熱氣

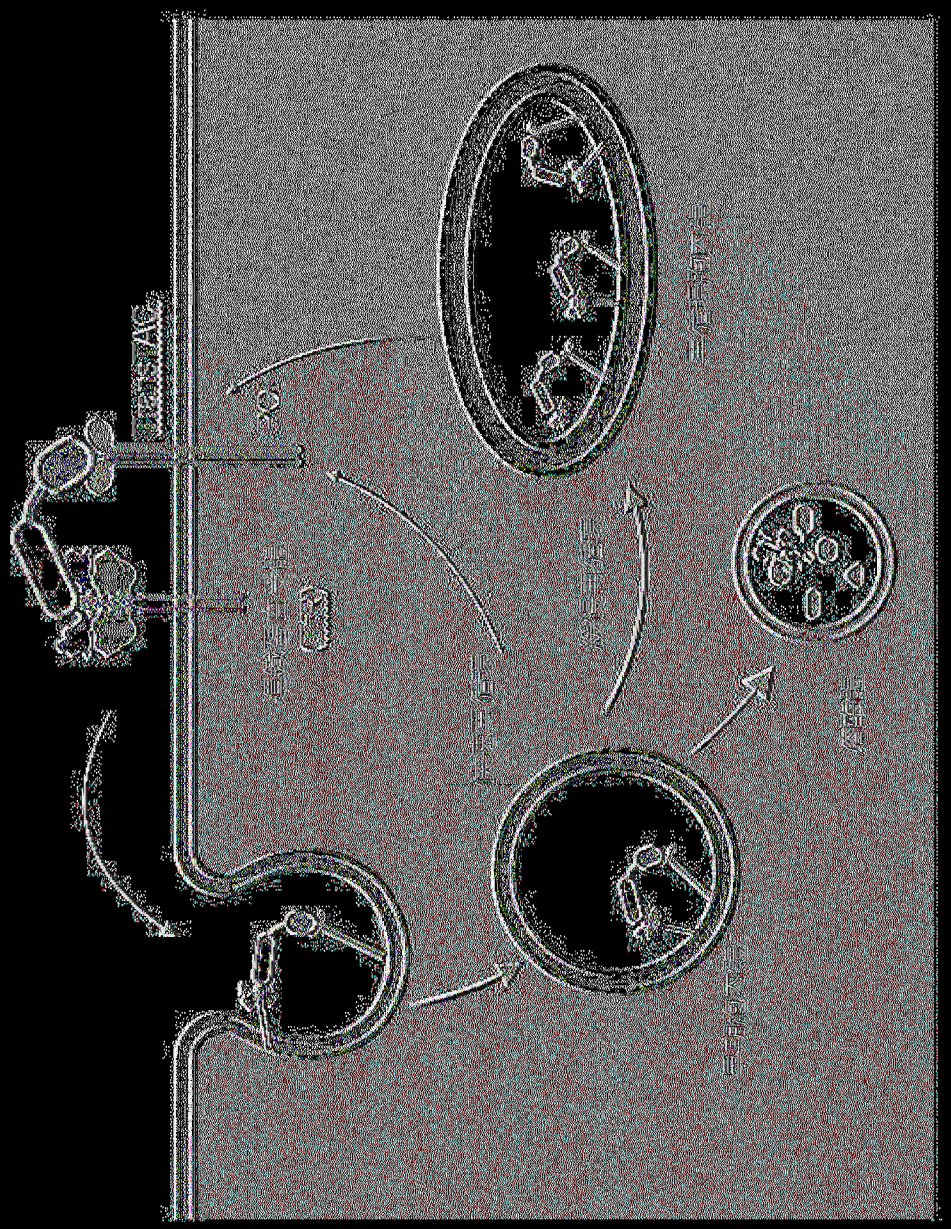
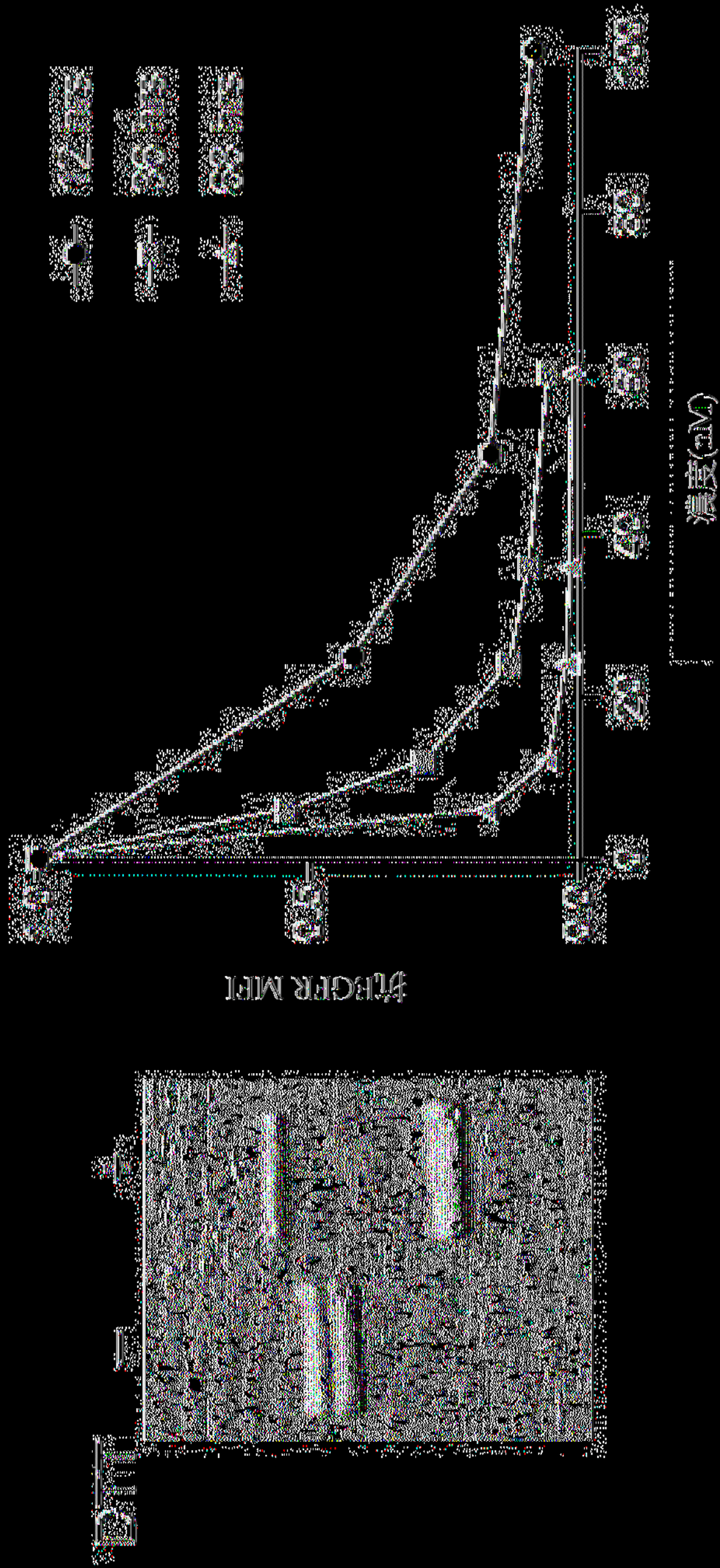

第一旋轉軸A1
第二旋轉軸A2
第一旋轉軸A1
第二旋轉軸A2
第一旋轉軸A1
第二旋轉軸A2
第一旋轉軸A1
第二旋轉軸A2

圖8

第一感測器
第二感測器
第一感測器
第二感測器
第一感測器
第二感測器



【圖10】

圖11A

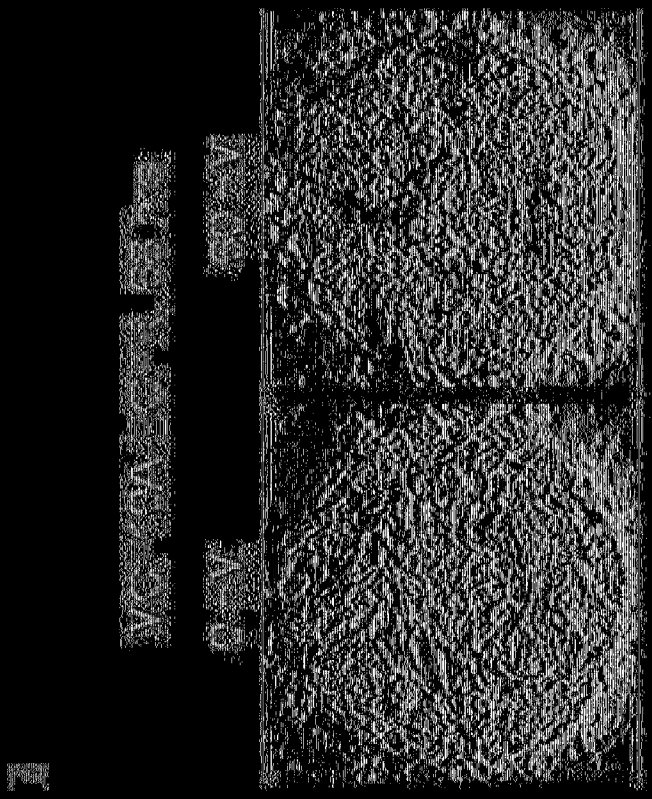
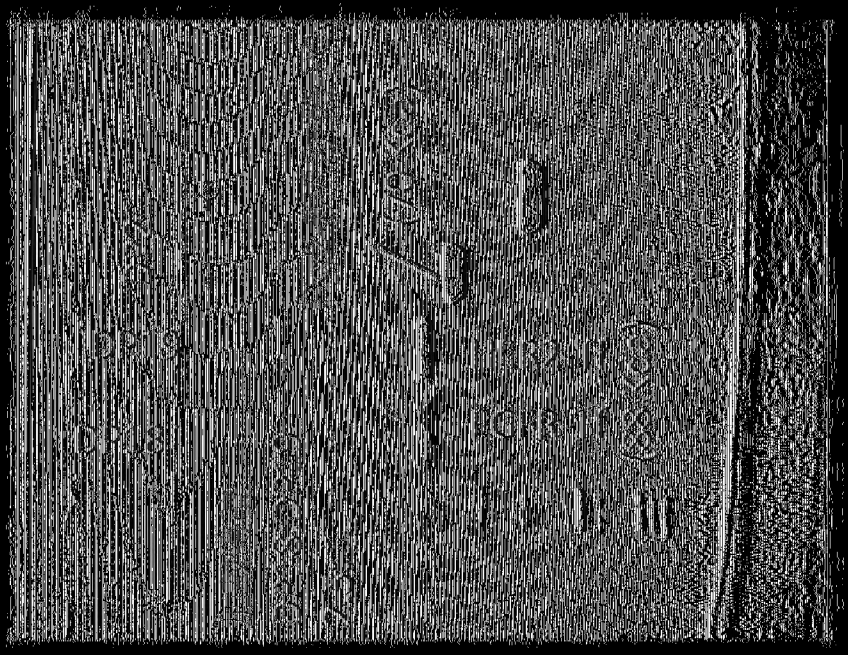


圖1113

NC：未經處理之對照組
DP18：抗EGFR表皮生長因子單株抗體(TransTAC)
DP22：抗EGFR表皮生長因子
NC
DP18-33.3nM
DP18-66.6nM
DP22-66.6nM
DP22-133.3nM
A549-Luc
0
3000
6000
9000
12000
15000
18000
21000
24000
27000
30000
IVIS-EGFR-647

圖(圖12)



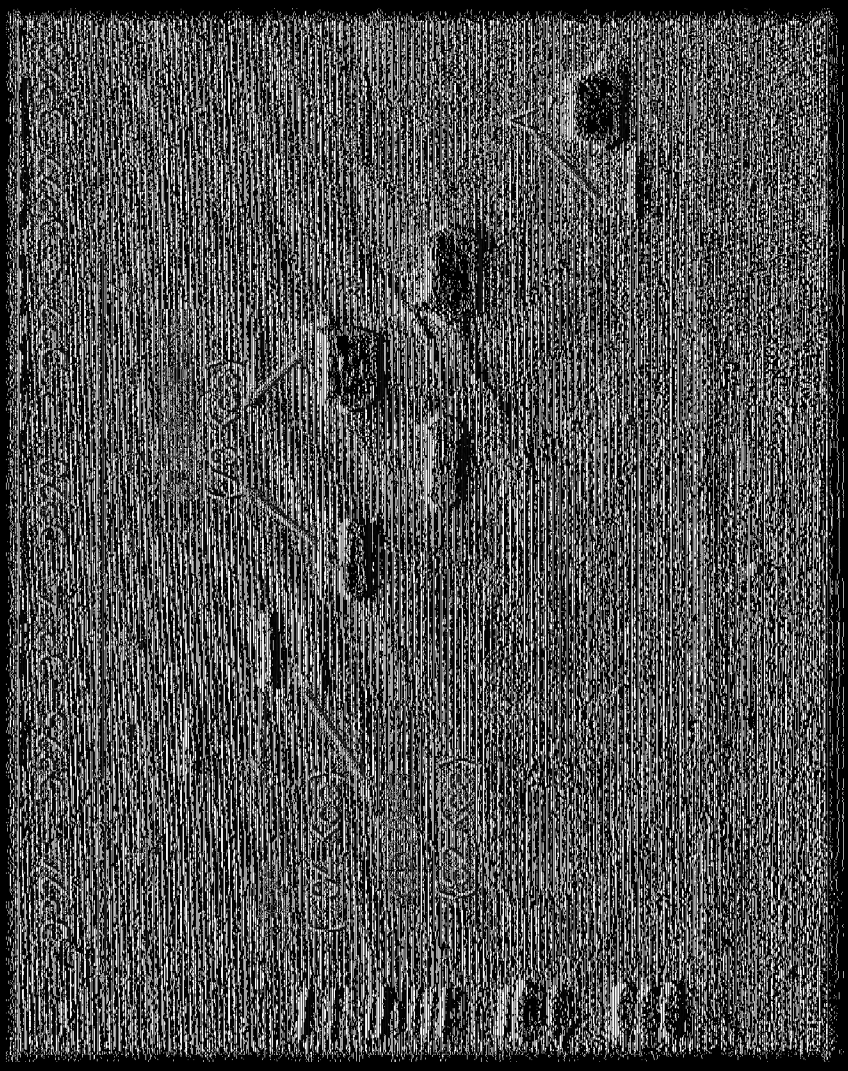
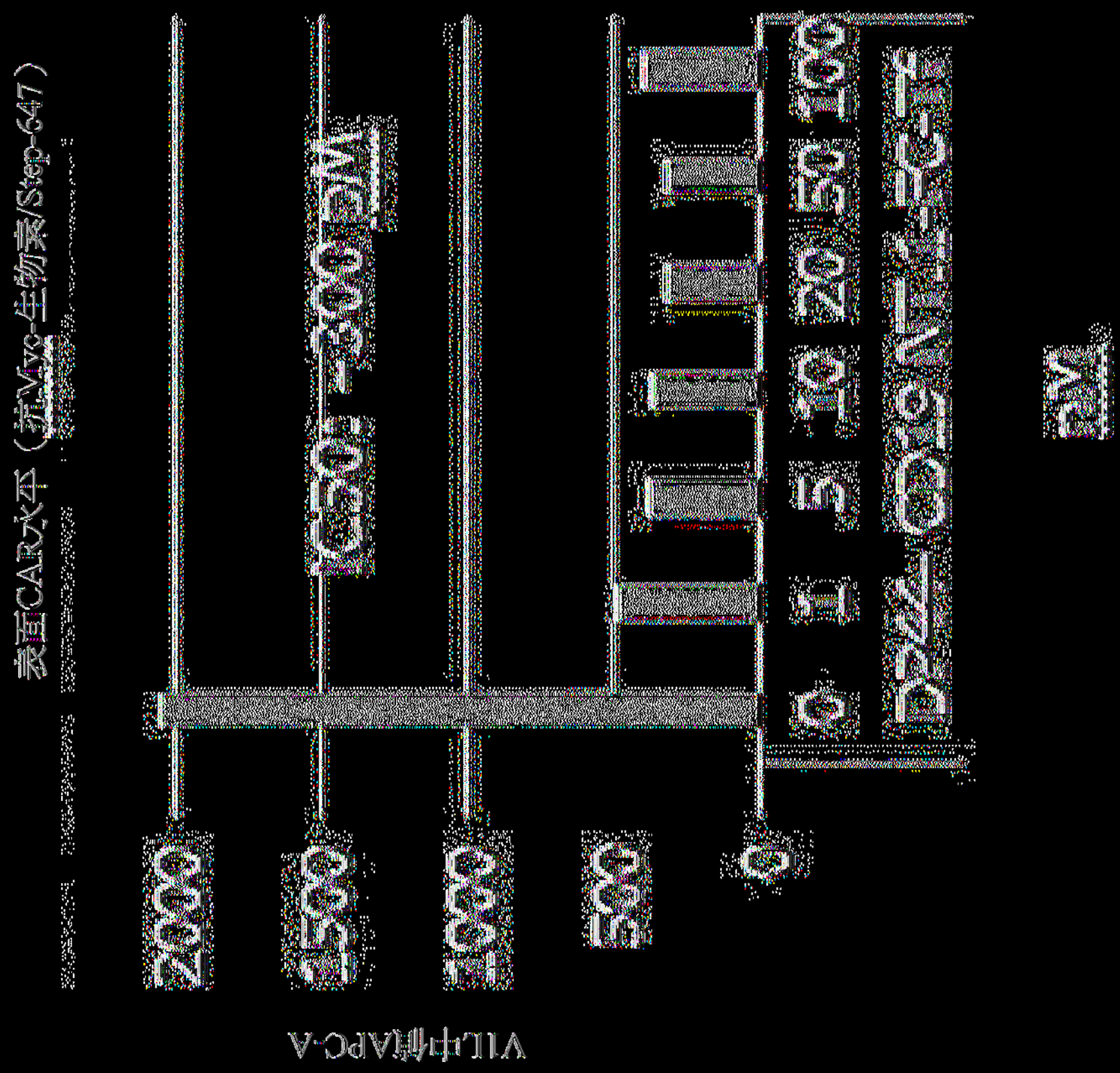


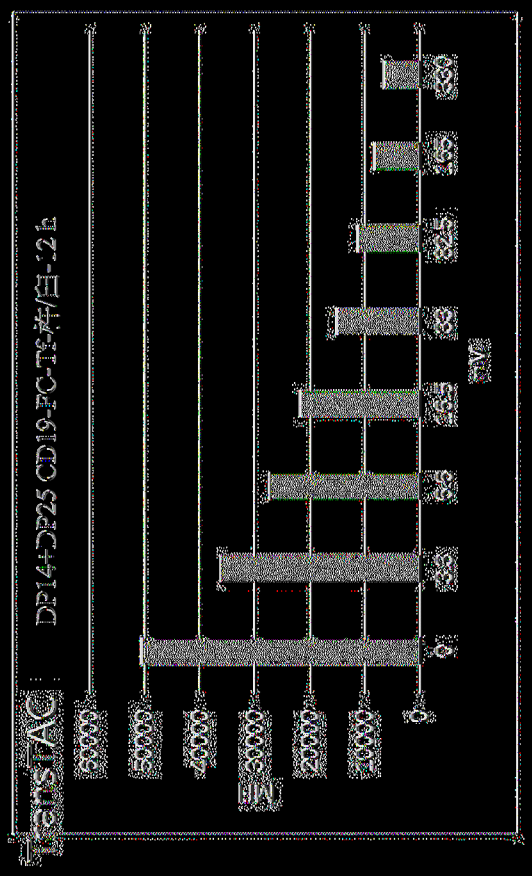
圖13

交錯水平

(圖14)


表面CAR水平（抗Myc-生物素/Strep-647）
IC50: ~300 pM
2000
1500
1000
500
0
0
1
3
10
20
50
100
pM

（圖15）


DP14+DP25 OD19-PC-TE件/組-2b
TestJAG
5000
5000
4000
3000
2000
2000
BIN
BW

圖(圖16)

圖(17)

DF4(CDG)AT引擎艙
1250 HP
1500 RPM
1 2 3 4 5 6
10 20 30 40 50 60
1 2 3 4 5 6
10 20 30 40 50 60
1 2 3 4 5 6
10 20 30 40 50 60

圖19A

|(圖1913)|

圖19C

CAP-1
CAP-2
CAP-3
CAP-4
CAP-5
CAP-6
CAP-7
CAP-8
CAP-9
CAP-10
CAP-11
CAP-12
CAP-13
CAP-14
CAP-15
CAP-16
CAP-17
CAP-18
CAP-19
CAP-20
CAP-21
CAP-22
CAP-23
CAP-24
CAP-25
CAP-26
CAP-27
CAP-28
CAP-29
CAP-30
CAP-31
CAP-32
CAP-33
CAP-34
CAP-35
CAP-36
CAP-37
CAP-38
CAP-39
CAP-40
CAP-41
CAP-42
CAP-43
CAP-44
CAP-45
CAP-46
CAP-47
CAP-48
CAP-49
CAP-50
CAP-51
CAP-52
CAP-53
CAP-54
CAP-55
CAP-56
CAP-57
CAP-58
CAP-59
CAP-60
CAP-61
CAP-62
CAP-63
CAP-64
CAP-65
CAP-66
CAP-67
CAP-68
CAP-69
CAP-70
CAP-71
CAP-72
CAP-73
CAP-74
CAP-75
CAP-76
CAP-77
CAP-78
CAP-79
CAP-80
CAP-81
CAP-82
CAP-83
CAP-84
CAP-85
CAP-86
CAP-87
CAP-88
CAP-89
CAP-90
CAP-91
CAP-92
CAP-93
CAP-94
CAP-95
CAP-96
CAP-97
CAP-98
CAP-99
CAP-100
CAP-101
CAP-102
CAP-103
CAP-104
CAP-105
CAP-106
CAP-107
CAP-108
CAP-109
CAP-110
CAP-111
CAP-112
CAP-113
CAP-114
CAP-115
CAP-116
CAP-117
CAP-118
CAP-119
CAP-120
CAP-121
CAP-122
CAP-123
CAP-124
CAP-125
CAP-126
CAP-127
CAP-128
CAP-129
CAP-130
CAP-131
CAP-132
CAP-133
CAP-134
CAP-135
CAP-136
CAP-137
CAP-138
CAP-139
CAP-140
CAP-141
CAP-142
CAP-143
CAP-144
CAP-145
CAP-146
CAP-147
CAP-148
CAP-149
CAP-150
CAP-151
CAP-152
CAP-153
CAP-154
CAP-155
CAP-156
CAP-157
CAP-158
CAP-159
CAP-160
CAP-161
CAP-162
CAP-163
CAP-164
CAP-165
CAP-166
CAP-167
CAP-168
CAP-169
CAP-170
CAP-171
CAP-172
CAP-173
CAP-174
CAP-175
CAP-176
CAP-177
CAP-178
CAP-179
CAP-180
CAP-181
CAP-182
CAP-183
CAP-184
CAP-185
CAP-186
CAP-187
CAP-188
CAP-189
CAP-190
CAP-191
CAP-192
CAP-193
CAP-194
CAP-195
CAP-196
CAP-197
CAP-198
CAP-199
CAP-200
CAP-201
CAP-202
CAP-203
CAP-204
CAP-205
CAP-206
CAP-207
CAP-208
CAP-209
CAP-210
CAP-211
CAP-212
CAP-213
CAP-214
CAP-215
CAP-216
CAP-217
CAP-218
CAP-219
CAP-220
CAP-221
CAP-222
CAP-223
CAP-224
CAP-225
CAP-226
CAP-227
CAP-228
CAP-229
CAP-230
CAP-231
CAP-232
CAP-233
CAP-234
CAP-235
CAP-236
CAP-237
CAP-238
CAP-239
CAP-240
CAP-241
CAP-242
CAP-243
CAP-244
CAP-245
CAP-246
CAP-247
CAP-248
CAP-249
CAP-250
CAP-251
CAP-252
CAP-253
CAP-254
CAP-255
CAP-256
CAP-257
CAP-258
CAP-259
CAP-260
CAP-261
CAP-262
CAP-263
CAP-264
CAP-265
CAP-266
CAP-267
CAP-268
CAP-269
CAP-270
CAP-271
CAP-272
CAP-273
CAP-274
CAP-275
CAP-276
CAP-277
CAP-278
CAP-279
CAP-280
CAP-281
CAP-282
CAP-283
CAP-284
CAP-285
CAP-286
CAP-287
CAP-288
CAP-289
CAP-290
CAP-291
CAP-292
CAP-293
CAP-294
CAP-295
CAP-296
CAP-297
CAP-298
CAP-299
CAP-300
CAP-301
CAP-302
CAP-303
CAP-304
CAP-305
CAP-306
CAP-307
CAP-308
CAP-309
CAP-310
CAP-311
CAP-312
CAP-313
CAP-314
CAP-315
CAP-316
CAP-317
CAP-318
CAP-319
CAP-320
CAP-321
CAP-322
CAP-323
CAP-324
CAP-325
CAP-326
CAP-327
CAP-328
CAP-329
CAP-330
CAP-331
CAP-332
CAP-333
CAP-334
CAP-335
CAP-336
CAP-337
CAP-338
CAP-339
CAP-340
CAP-341
CAP-342
CAP-343
CAP-344
CAP-345
CAP-346
CAP-347
CAP-348
CAP-349
CAP-350
CAP-351
CAP-352
CAP-353
CAP-354
CAP-355
CAP-356
CAP-357
CAP-358
CAP-359
CAP-360
CAP-361
CAP-362
CAP-363
CAP-364
CAP-365
CAP-366
CAP-367
CAP-368
CAP-369
CAP-370
CAP-371
CAP-372
CAP-373
CAP-374
CAP-375
CAP-376
CAP-377
CAP-378
CAP-379
CAP-380
CAP-381
CAP-382
CAP-383
CAP-384
CAP-385
CAP-386
CAP-387
CAP-388
CAP-389
CAP-390
CAP-391
CAP-392
CAP-393
CAP-394
CAP-395
CAP-396
CAP-397
CAP-398
CAP-399
CAP-400
CAP-401
CAP-402
CAP-403
CAP-404
CAP-405
CAP-406
CAP-407
CAP-408
CAP-409
CAP-410
CAP-411
CAP-412
CAP-413
CAP-414
CAP-415
CAP-416
CAP-417
CAP-418
CAP-419
CAP-420
CAP-421
CAP-422
CAP-423
CAP-424
CAP-425
CAP-426
CAP-427
CAP-428
CAP-429
CAP-430
CAP-431
CAP-432
CAP-433
CAP-434
CAP-435
CAP-436
CAP-437
CAP-438
CAP-439
CAP-440
CAP-441
CAP-442
CAP-443
CAP-444
CAP-445
CAP-446
CAP-447
CAP-448
CAP-449
CAP-450
CAP-451
CAP-452
CAP-453
CAP-454
CAP-455
CAP-456
CAP-457
CAP-458
CAP-459
CAP-460
CAP-461
CAP-462
CAP-463
CAP-464
CAP-465
CAP-466
CAP-467
CAP-468
CAP-469
CAP-470
CAP-471
CAP-472
CAP-473
CAP-474
CAP-475
CAP-476
CAP-477
CAP-478
CAP-479
CAP-480
CAP-481
CAP-482
CAP-483
CAP-484
CAP-485
CAP-486
CAP-487
CAP-488
CAP-489
CAP-490
CAP-491
CAP-492
CAP-493
CAP-494
CAP-495
CAP-496
CAP-497
CAP-498
CAP-499
CAP-500
CAP-501
CAP-502
CAP-503
CAP-504
CAP-505
CAP-506
CAP-507
CAP-508
CAP-509
CAP-510
CAP-511
CAP-512
CAP-513
CAP-514
CAP-515
CAP-516
CAP-517
CAP-518
CAP-519
CAP-520
CAP-521
CAP-522
CAP-523
CAP-524
CAP-525
CAP-526
CAP-527
CAP-528
CAP-529
CAP-530
CAP-531
CAP-532
CAP-533
CAP-534
CAP-535
CAP-536
CAP-537
CAP-538
CAP-539
CAP-540
CAP-541
CAP-542
CAP-543
CAP-544
CAP-545
CAP-546
CAP-547
CAP-548
CAP-549
CAP-550
CAP-551
CAP-552
CAP-553
CAP-554
CAP-555
CAP-556
CAP-557
CAP-558
CAP-559
CAP-560
CAP-561
CAP-562
CAP-563
CAP-564
CAP-565
CAP-566
CAP-567
CAP-568
CAP-569
CAP-570
CAP-571
CAP-572
CAP-573
CAP-574
CAP-575
CAP-576
CAP-577
CAP-578
CAP-579
CAP-580
CAP-581
CAP-582
CAP-583
CAP-584
CAP-585
CAP-586
CAP-587
CAP-588
CAP-589
CAP-590
CAP-591
CAP-592
CAP-593
CAP-594
CAP-595
CAP-596
CAP-597
CAP-598
CAP-599
CAP-600
CAP-601
CAP-602
CAP-603
CAP-604
CAP-605
CAP-606
CAP-607
CAP-608
CAP-609
CAP-610
CAP-611
CAP-612
CAP-613
CAP-614
CAP-615
CAP-616
CAP-617
CAP-618
CAP-619
CAP-620
CAP-621
CAP-622
CAP-623
CAP-624
CAP-625
CAP-626
CAP-627
CAP-628
CAP-629
CAP-630
CAP-631
CAP-632
CAP-633
CAP-634
CAP-635
CAP-636
CAP-637
CAP-638
CAP-639
CAP-640
CAP-641
CAP-642
CAP-643
CAP-644
CAP-645
CAP-646
CAP-647
CAP-648
CAP-649
CAP-650
CAP-651
CAP-652
CAP-653
CAP-654
CAP-655
CAP-656
CAP-657
CAP-658
CAP-659
CAP-660
CAP-661
CAP-662
CAP-663
CAP-664
CAP-665
CAP-666
CAP-667
CAP-668
CAP-669
CAP-670
CAP-671
CAP-672
CAP-673
CAP-674
CAP-675
CAP-676
CAP-677
CAP-678
CAP-679
CAP-680
CAP-681
CAP-682
CAP-683
CAP-684
CAP-685
CAP-686
CAP-687
CAP-688
CAP-689
CAP-690
CAP-691
CAP-692
CAP-693
CAP-694
CAP-695
CAP-696
CAP-697
CAP-698
CAP-699
CAP-700
CAP-701
CAP-702
CAP-703
CAP-704
CAP-705
CAP-706
CAP-707
CAP-708
CAP-709
CAP-710
CAP-711
CAP-712
CAP-713
CAP-714
CAP-715
CAP-716
CAP-717
CAP-718
CAP-719
CAP-720
CAP-721
CAP-722
CAP-723
CAP-724
CAP-725
CAP-726
CAP-727
CAP-728
CAP-729
CAP-730
CAP-731
CAP-732
CAP-733
CAP-734
CAP-735
CAP-736
CAP-737
CAP-738
CAP-739
CAP-740
CAP-741
CAP-742
CAP-743
CAP-744
CAP-745
CAP-746
CAP-747
CAP-748
CAP-749
CAP-750
CAP-751
CAP-752
CAP-753
CAP-754
CAP-755
CAP-756
CAP-757
CAP-758
CAP-759
CAP-760
CAP-761
CAP-762
CAP-763
CAP-764
CAP-765
CAP-766
CAP-767
CAP-768
CAP-769
CAP-770
CAP-771
CAP-772
CAP-773
CAP-774
CAP-775
CAP-776
CAP-777
CAP-778
CAP-779
CAP-780
CAP-781
CAP-782
CAP-783
CAP-784
CAP-785
CAP-786
CAP-787
CAP-788
CAP-789
CAP-790
CAP-791
CAP-792
CAP-793
CAP-794
CAP-795
CAP-796
CAP-797
CAP-798
CAP-799
CAP-800
CAP-801
CAP-802
CAP-803
CAP-804
CAP-805
CAP-806
CAP-807
CAP-808
CAP-809
CAP-810
CAP-811
CAP-812
CAP-813
CAP-814
CAP-815
CAP-816
CAP-817
CAP-818
CAP-819
CAP-820
CAP-821
CAP-822
CAP-823
CAP-824
CAP-825
CAP-826
CAP-827
CAP-828
CAP-829
CAP-830
CAP-831
CAP-832
CAP-833
CAP-834
CAP-835
CAP-836
CAP-837
CAP-838
CAP-839
CAP-840
CAP-841
CAP-842
CAP-843
CAP-844
CAP-845
CAP-846
CAP-847
CAP-848
CAP-849
CAP-850
CAP-851
CAP-852
CAP-853
CAP-854
CAP-855
CAP-856
CAP-857
CAP-858
CAP-859
CAP-860
CAP-861
CAP-862
CAP-863
CAP-864
CAP-865
CAP-866
CAP-867
CAP-868
CAP-869
CAP-870
CAP-871
CAP-872
CAP-873
CAP-874
CAP-875
CAP-876
CAP-877
CAP-878
CAP-879
CAP-880
CAP-881
CAP-882
CAP-883
CAP-884
CAP-885
CAP-886
CAP-887
CAP-888
CAP-889
CAP-890
CAP-891
CAP-892
CAP-893
CAP-894
CAP-895
CAP-896
CAP-897
CAP-898
CAP-899
CAP-900
CAP-901
CAP-902
CAP-903
CAP-904
CAP-905
CAP-906
CAP-907
CAP-908
CAP-909
CAP-910
CAP-911
CAP-912
CAP-913
CAP-914
CAP-915
CAP-916
CAP-917
CAP-918
CAP-919
CAP-920
CAP-921
CAP-922
CAP-923
CAP-924
CAP-925
CAP-926
CAP-927
CAP-928
CAP-929
CAP-930
CAP-931
CAP-932
CAP-933
CAP-934
CAP-935
CAP-936
CAP-937
CAP-938
CAP-939
CAP-940
CAP-941
CAP-942
CAP-943
CAP-944
CAP-945
CAP-946
CAP-947
CAP-948
CAP-949
CAP-950
CAP-951
CAP-952
CAP-953
CAP-954
CAP-955
CAP-956
CAP-957
CAP-958
CAP-959
CAP-960
CAP-961
CAP-962
CAP-963
CAP-964
CAP-965
CAP-966
CAP-967
CAP-968
CAP-969
CAP-970
CAP-971
CAP-972
CAP-973
CAP-974
CAP-975
CAP-976
CAP-977
CAP-978
CAP-979
CAP-980
CAP-981
CAP-982
CAP-983
CAP-984
CAP-985
CAP-986
CAP-987
CAP-988
CAP-989
CAP-990
CAP-991
CAP-992
CAP-993
CAP-994
CAP-995
CAP-996
CAP-997
CAP-998
CAP-999
CAP-1000

<

|(圖20A)|

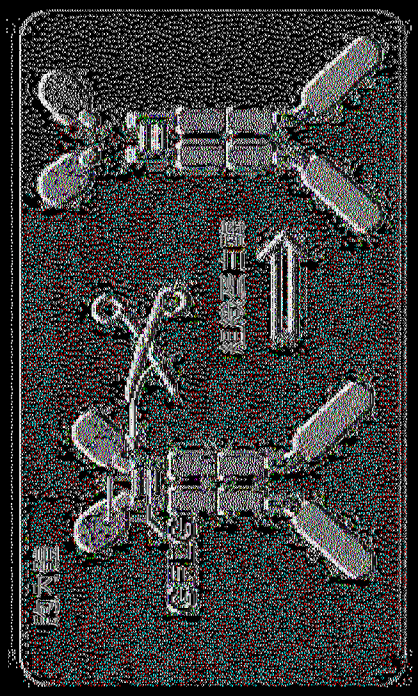
|(|H|203)|

CAR-TransTAC0.2重複2
正方定量
經β-胞動蛋白正規化之面積
(20C時)

GAP
GAP
GAP

[0]

|(E02H)|



「0」

|(時20F)|

圖2OG

經P-加勁筋占正投化之面積

圖名：

|(時2000)|

[(時201)]

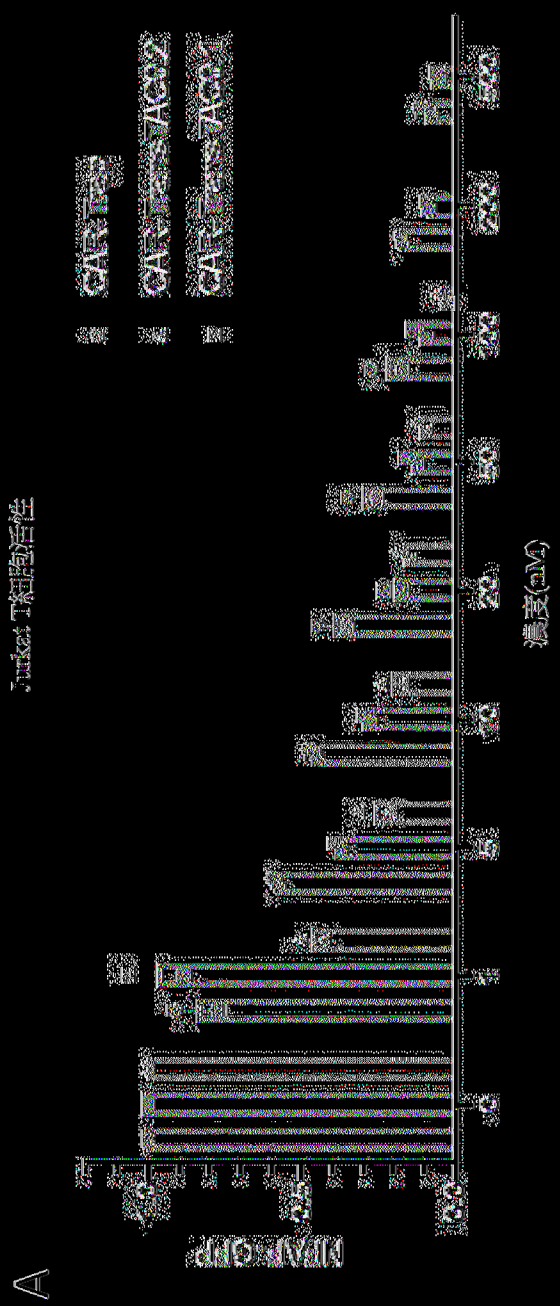


圖21A

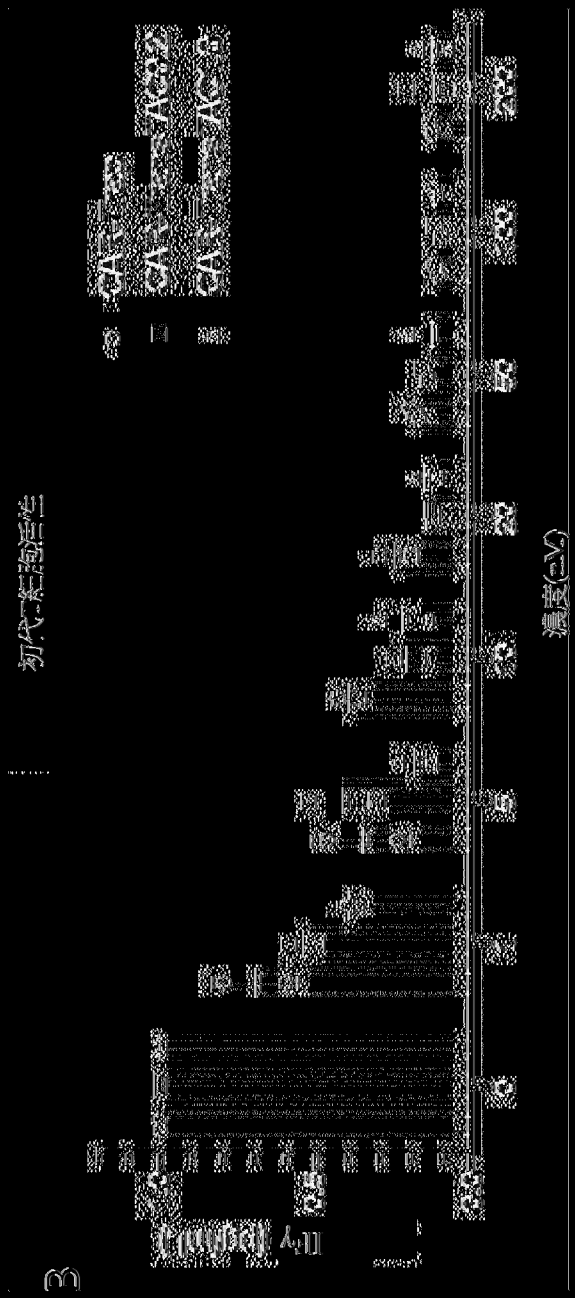
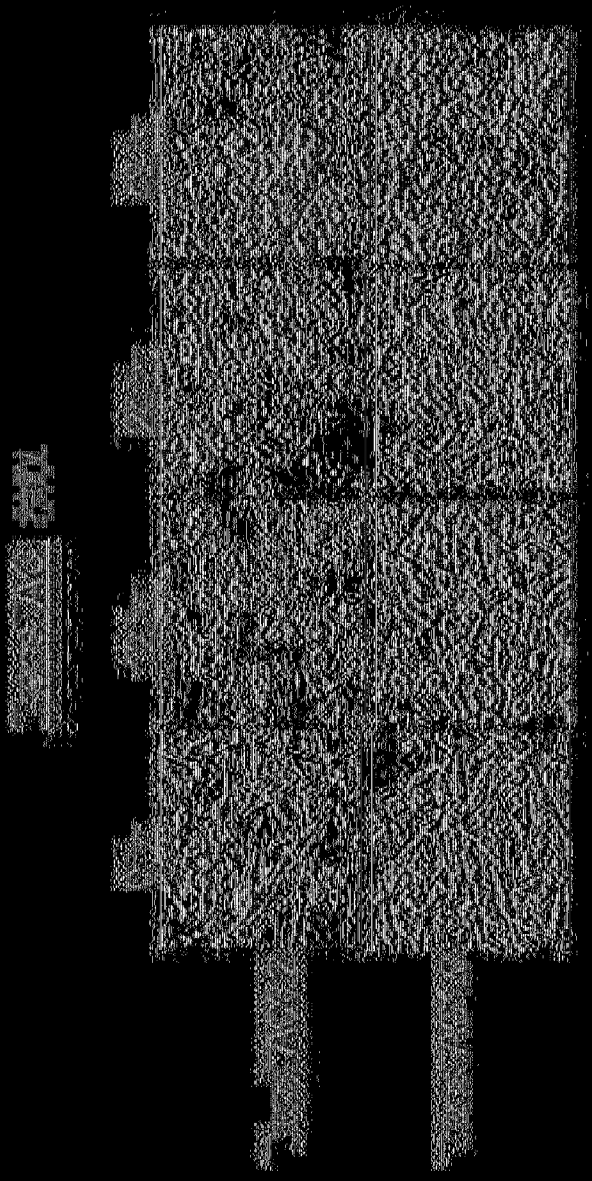


圖2.1B

圖22A



|(|圖22B)|

圖23A

(c)

|(|圖23B)|

MCF10A-EGFR MTT細胞毒性，10,000個紅點
活細胞(cM)
抗體Ab
無抗體
無抗體 Fc
無抗體 Fab
無抗體 Fab2

(C)

圖23C

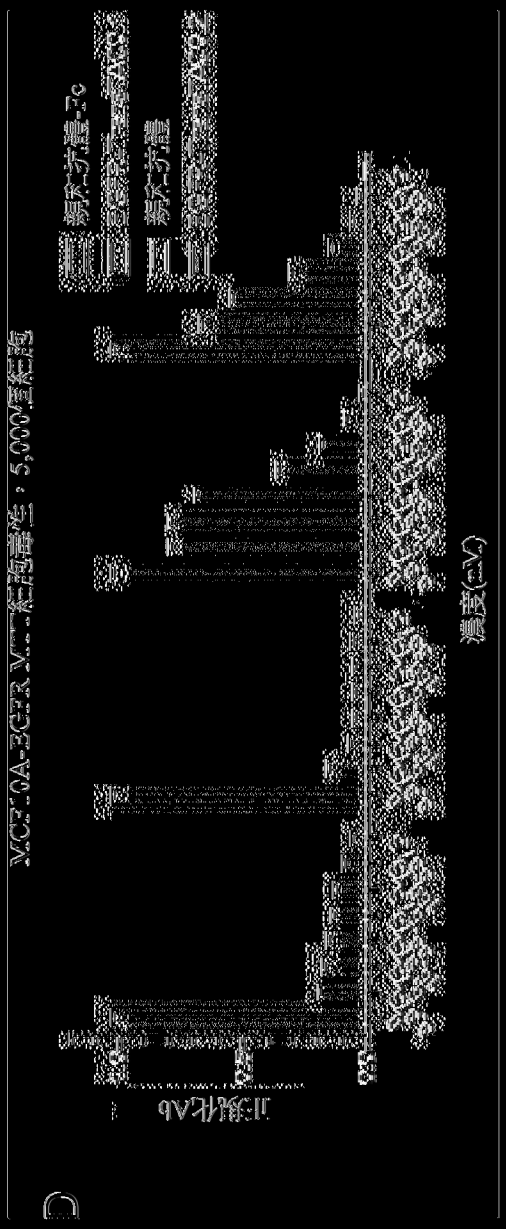


圖23D

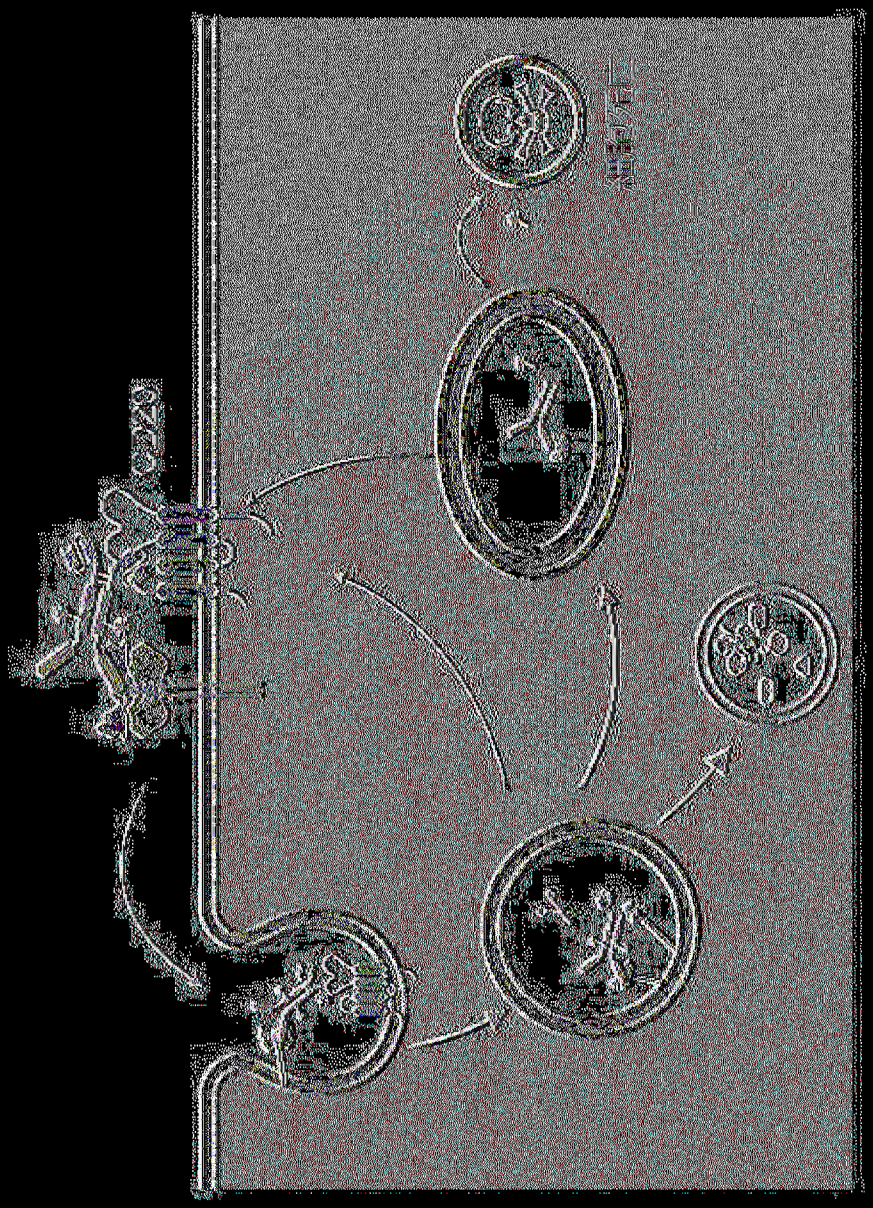


圖2A

(圖2AB)

品詞
名詞
動詞
形容詞
副詞
接続詞
感動詞
助動詞
助詞
連体詞
接頭語
接尾語
記号
その他
未知語
BOS/EOS
品詞細分類1
一般
固有名詞
人名
地域
組織
数詞
代名詞
非自立
特殊
サ変接続
形容動詞語幹
ナイ形容詞語幹
副詞可能
品詞細分類2
一般
人名
姓
名
地域
国
組織
活用形
未然形
連用形
終止形
連体形
仮定形
命令形
基本形
語幹
読み
発音
原形
活用型
五段・カ行イ音便
五段・カ行促音便
五段・ガ行
五段・サ行
五段・タ行
五段・ナ行
五段・バ行
五段・マ行
五段・ラ行
五段・ワ行促音便
一段
カ変・来ル
カ変・クル
サ変・スル
サ変・－ズル
上一段・ア行
下一段・ア行
下一段・カ行
下一段・ガ行
下一段・サ行
下一段・タ行
下一段・ダ行
下一段・ナ行
下一段・ハ行
下一段・バ行
下一段・マ行
下一段・ラ行
下一段・ワ行
上二段・ア行
上二段・カ行
上二段・ガ行
上二段・サ行
上二段・タ行
上二段・ダ行
上二段・ナ行
上二段・ハ行
上二段・バ行
上二段・マ行
上二段・ラ行
上二段・ワ行
下二段・ア行
下二段・カ行
下二段・ガ行
下二段・サ行
下二段・タ行
下二段・ダ行
下二段・ナ行
下二段・ハ行
下二段・バ行
下二段・マ行
下二段・ラ行
下二段・ワ行
特殊・ダ
特殊・デス
特殊・ナイ
特殊・ヌ
特殊・タイ
特殊・タ
特殊・ヤスイ
特殊・マス
特殊・マイ
特殊・ヨウ
文語・ゴトシ
文語・ナリ
文語・リ
文語・ケリ
文語・キ
文語・ベシ
文語・ラシ
文語・ラシ
文語・ジ
文語・マジ
文語・ム
文語・ン
文語・ヌ
文語・ズ
文語・キ
文語・ツ
文語・ル
文語・ユ
文語・ス
文語・フ
文語・ア
文語・ハ
文語・ヘ
文語・ホ
文語・マ
文語・ミ
文語・メ
文語・モ
文語・ヤ
文語・ラ
文語・リ
文語・ル
文語・レ
文語・ロ
文語・ワ
文語・ヰ
文語・ヱ
文語・ヲ

圖25A

(b)
細胞表面CAR
(抗c-Myc)
(圖2B)

(圖26)

抗TTR (MEF)

|(V1.2圖)|

PETER (MET)

第一電極
第二電極
第三電極
第四電極
第五電極
第一導電層/電極
第二導電層/電極
第三導電層/電極
第四導電層/電極
第五導電層/電極

圖(圖28)

背面
正面
BP1
BP2
BP3
BP4
BP5
BP6
BP7
BP8
BP9
BP10
BP11
BP12
BP13
BP14
BP15
BP16
BP17
BP18
BP19
BP20
BP21
BP22
BP23
BP24
BP25
BP26
BP27
BP28
BP29
BP30
BP31
BP32
BP33
BP34
BP35
BP36
BP37
BP38
BP39
BP40
BP41
BP42
BP43
BP44
BP45
BP46
BP47
BP48
BP49
BP50
BP51
BP52
BP53
BP54
BP55
BP56
BP57
BP58
BP59
BP60
BP61
BP62
BP63
BP64
BP65
BP66
BP67
BP68
BP69
BP70
BP71
BP72
BP73
BP74
BP75
BP76
BP77
BP78
BP79
BP80
BP81
BP82
BP83
BP84
BP85
BP86
BP87
BP88
BP89
BP90
BP91
BP92
BP93
BP94
BP95
BP96
BP97
BP98
BP99
BP100
BP101
BP102
BP103
BP104
BP105
BP106
BP107
BP108
BP109
BP110
BP111
BP112
BP113
BP114
BP115
BP116
BP117
BP118
BP119
BP120
BP121
BP122
BP123
BP124
BP125
BP126
BP127
BP128
BP129
BP130
BP131
BP132
BP133
BP134
BP135
BP136
BP137
BP138
BP139
BP140
BP141
BP142
BP143
BP144
BP145
BP146
BP147
BP148
BP149
BP150
BP151
BP152
BP153
BP154
BP155
BP156
BP157
BP158
BP159
BP160

圖29A

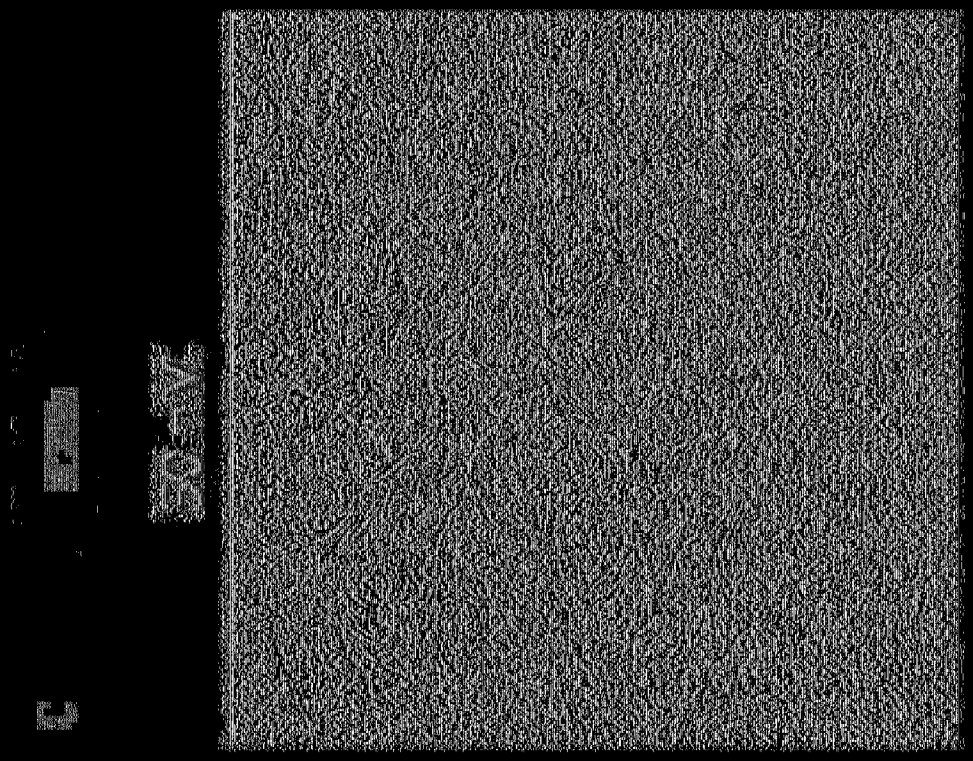
VCSEL(10M)
日常治療室(-M)
EGR-TBI-STAG
VCSEL(VR/AR)
3-5 自動運転
3-5 自動運転
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27

|(圖29B)|

圖30A

EGFR-靶向抗體-Fc（第E7對照物）
第E7號化合物
第E6號化合物
第E5號化合物
第E4號化合物
PC9-第7天
細胞存活率(%)
0.01
0.1
1
10
100
1000
2500

圖3B



圖(圖30C)

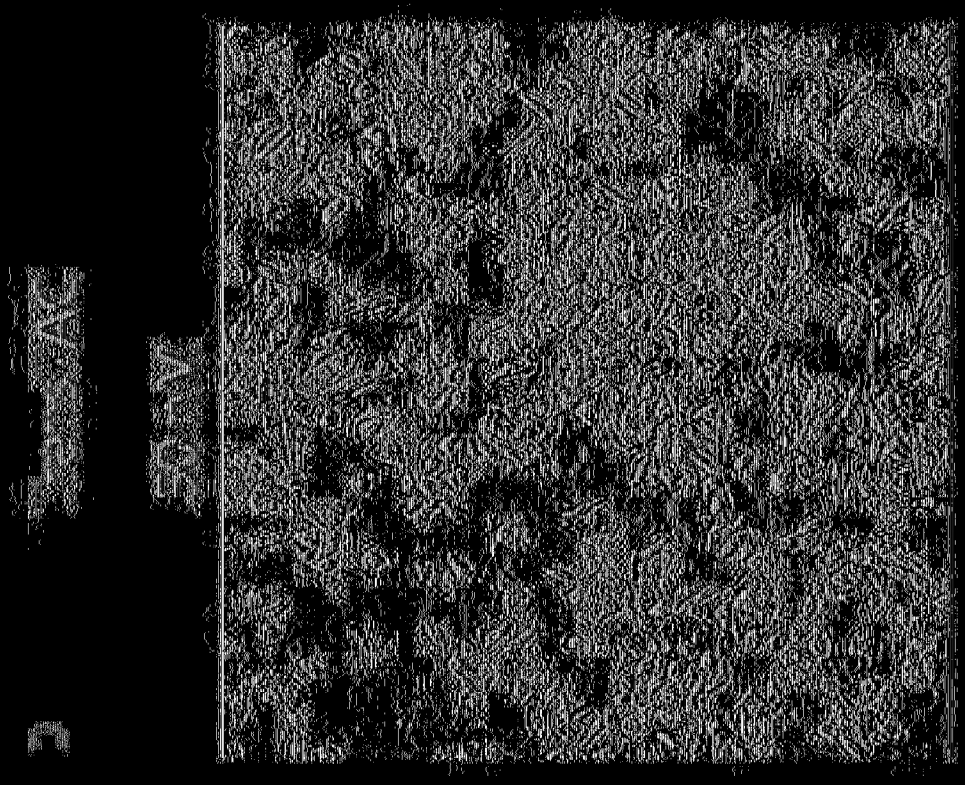


圖3D

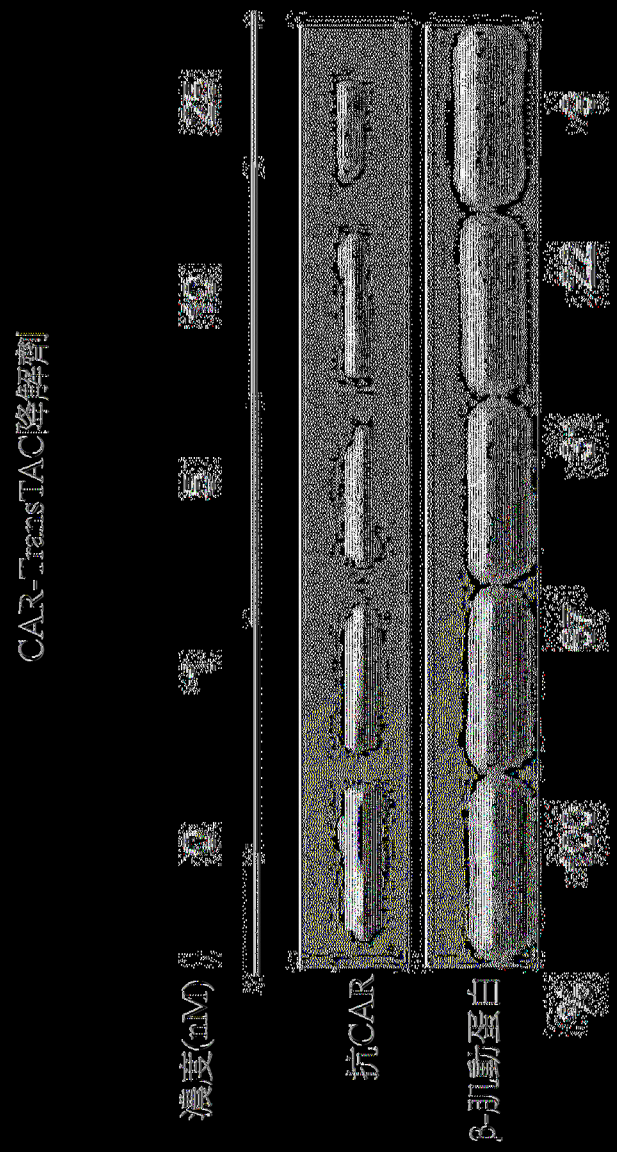

CAR-T與TAC等解離
濃度(nM)
抗CAR
抗腫瘤T
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
36
38
40
42
44
46
48
50
52
54
56
58
60

圖31

MDA-231
DPM87
S-E-16-6
S-E-16-6
P-E-16-6
S-E-16-6
P-E-16-6
P-E-16-6
P

D2208
D2208
D2208S
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

圖33

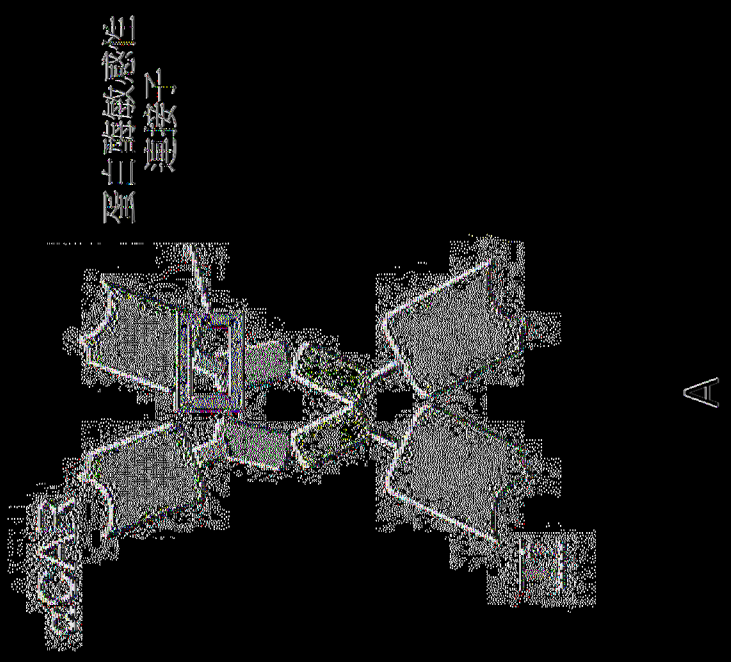

第1圖
第2圖
第3圖
第4圖
第5圖
第6圖
第7圖
第8圖
第9圖
第10圖
第11圖
第12圖
第13圖
第14圖
第15圖
第16圖
第17圖
第18圖
第19圖
第20圖
第21圖
第22圖
第23圖
第24圖
第25圖
第26圖
第27圖
第28圖
第29圖
第30圖
第31圖
第32圖
第33圖
第34圖
第35圖
第36圖
第37圖
第38圖
第39圖
第40圖
第41圖
第42圖
第43圖
第44圖
第45圖
第46圖
第47圖
第48圖
第49圖
第50圖
第51圖
第52圖
第53圖
第54圖
第55圖
第56圖
第57圖
第58圖
第59圖
第60圖
第61圖
第62圖
第63圖
第64圖
第65圖
第66圖
第67圖
第68圖
第69圖
第70圖
第71圖
第72圖
第73圖
第74圖
第75圖
第76圖
第77圖
第78圖
第79圖
第80圖
第81圖
第82圖
第83圖
第84圖
第85圖
第86圖
第87圖
第88圖
第89圖
第90圖
第91圖
第92圖
第93圖
第94圖
第95圖
第96圖
第97圖
第98圖
第99圖
第100圖
第101圖
第102圖
第103圖
第104圖
第105圖
第106圖
第107圖
第108圖
第109圖
第110圖
第111圖
第112圖
第113圖
第114圖
第115圖
第116圖
第117圖
第118圖
第119圖
第120圖
第121圖
第122圖
第123圖
第124圖
第125圖
第126圖
第127圖
第128圖
第129圖
第130圖
第131圖
第132圖
第133圖
第134圖
第135圖
第136圖
第137圖
第138圖
第139圖
第140圖
第141圖
第142圖
第143圖
第144圖
第145圖
第146圖
第147圖
第148圖
第149圖
第150圖
第151圖
第152圖
第153圖
第154圖
第155圖
第156圖
第157圖
第158圖
第159圖
第160圖

圖3A

(60)

|(時34B·34C)|

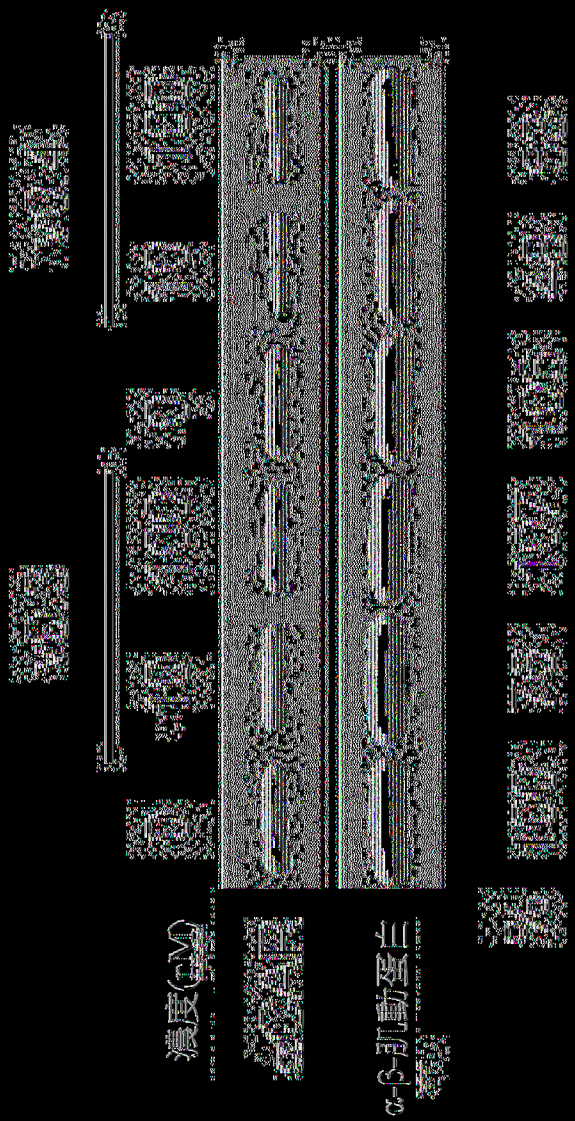
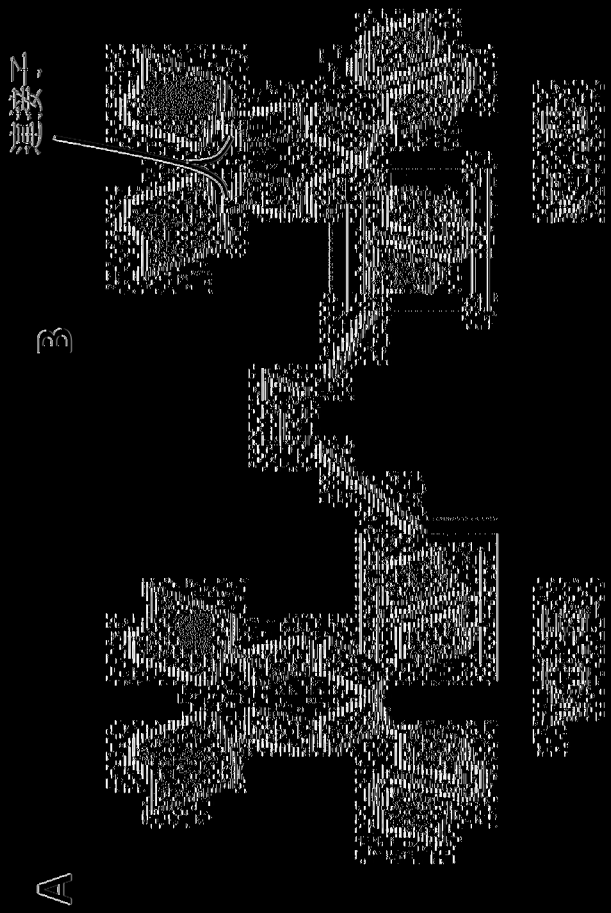


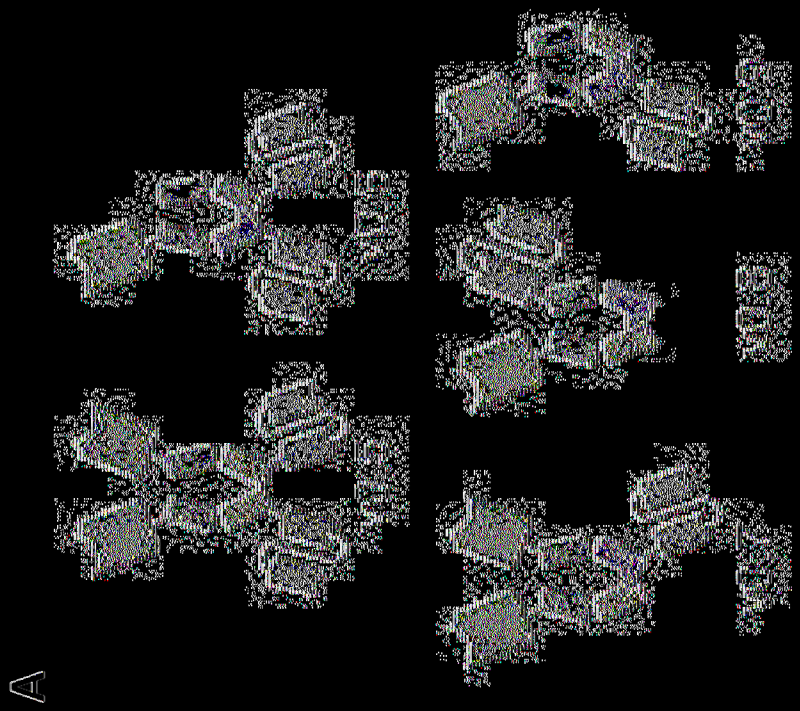
圖3D

編號	無水物	純度%
1	$C_{20}H_{22}N_2O_4$	99
2	$C_{20}H_{22}N_2O_4$	99
3	$C_{20}H_{22}N_2O_4$	99
4	$C_{20}H_{22}N_2O_4$	99
5	$C_{20}H_{22}N_2O_4$	99
6	$C_{20}H_{22}N_2O_4$	99
7	$C_{20}H_{22}N_2O_4$	99
8	$C_{20}H_{22}N_2O_4$	99
9	$C_{20}H_{22}N_2O_4$	99
10	$C_{20}H_{22}N_2O_4$	99
11	$C_{20}H_{22}N_2O_4$	99
12	$C_{20}H_{22}N_2O_4$	99
13	$C_{20}H_{22}N_2O_4$	99
14	$C_{20}H_{22}N_2O_4$	99
15	$C_{20}H_{22}N_2O_4$	99

|(圖35)|



圖(圖36A~36B)



抗Mycoplasma（正規化）

(99)

|(第37B圖)|

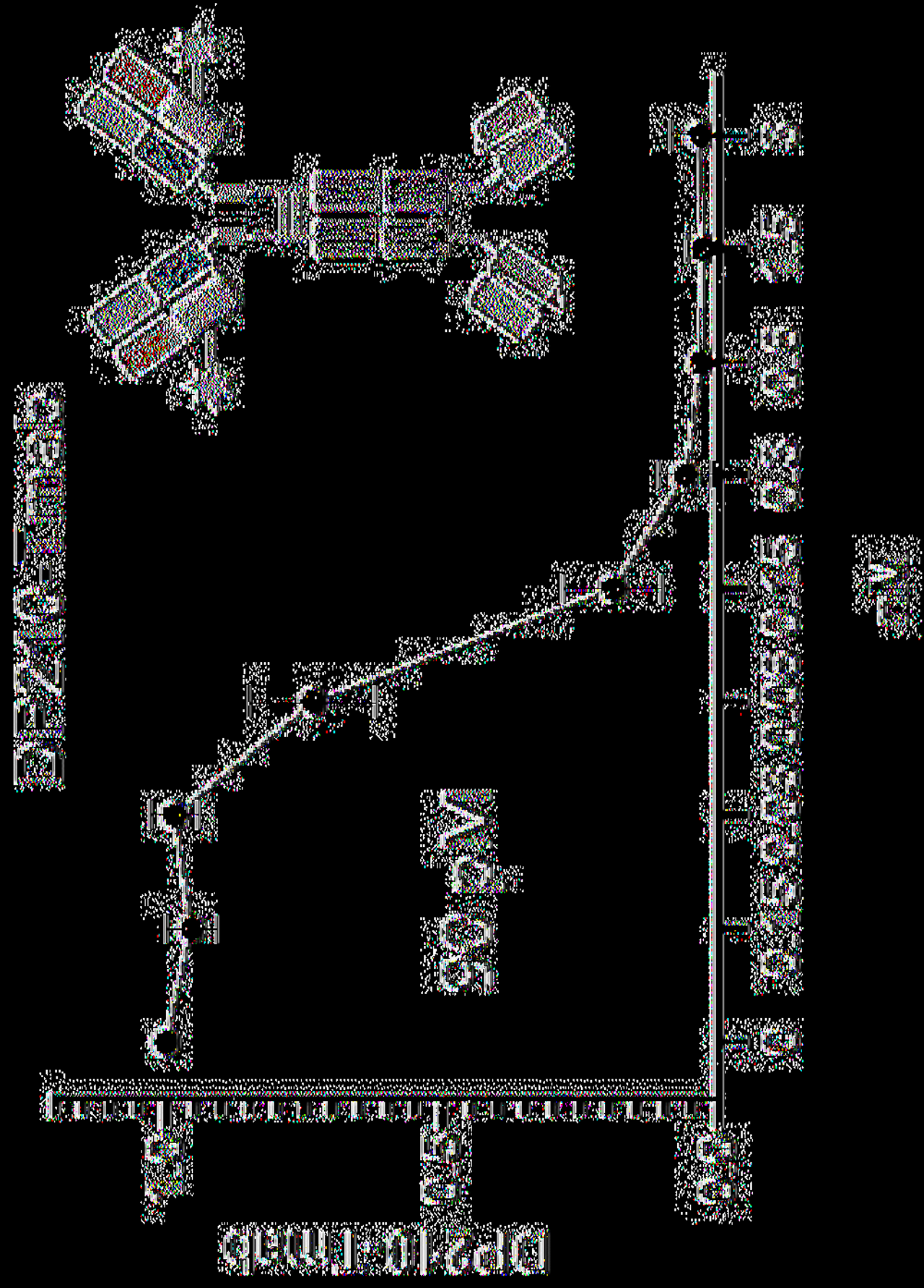
組包裝生產線
故障警示燈
組包裝生產線
故障警示燈
組包裝生產線
故障警示燈
組包裝生產線
故障警示燈
非次化設置
非次化設置

圖(圖38)

Test ACV62 VC-VVAT
Test ACV63 VC-VVAT
DP93 VC-VVAT
VVAT
DP92
DP91
DP90
Raji-第3.5天
Log 藥物 (nM)

|(圖39)|

圖(四)A0202



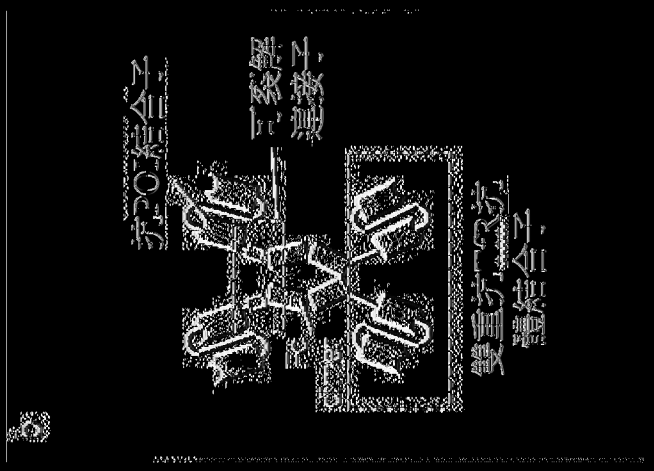
【圖40B】

DF208-3.0mAB
(時/40C)

編號	類別	名稱	數量	單位	備註
1	電子	電子元件	2	個	測試用
2	電子	電子元件	2	個	測試用
3	電子	電子元件	2	個	測試用
4	電子	電子元件	2	個	測試用
5	電子	電子元件	2	個	測試用
6	電子	電子元件	2	個	測試用
7	電子	電子元件	2	個	測試用
8	電子	電子元件	2	個	測試用
9	電子	電子元件	2	個	測試用
10	電子	電子元件	2	個	測試用
11	電子	電子元件	2	個	測試用
12	電子	電子元件	2	個	測試用
13	電子	電子元件	2	個	測試用
14	電子	電子元件	2	個	測試用
15	電子	電子元件	2	個	測試用
16	電子	電子元件	2	個	測試用
17	電子	電子元件	2	個	測試用
18	電子	電子元件	2	個	測試用
19	電子	電子元件	2	個	測試用
20	電子	電子元件	2	個	測試用
21	電子	電子元件	2	個	測試用
22	電子	電子元件	2	個	測試用
23	電子	電子元件	2	個	測試用
24	電子	電子元件	2	個	測試用
25	電子	電子元件	2	個	測試用
26	電子	電子元件	2	個	測試用
27	電子	電子元件	2	個	測試用
28	電子	電子元件	2	個	測試用
29	電子	電子元件	2	個	測試用
30	電子	電子元件	2	個	測試用
31	電子	電子元件	2	個	測試用
32	電子	電子元件	2	個	測試用
33	電子	電子元件	2	個	測試用
34	電子	電子元件	2	個	測試用
35	電子	電子元件	2	個	測試用
36	電子	電子元件	2	個	測試用
37	電子	電子元件	2	個	測試用
38	電子	電子元件	2	個	測試用
39	電子	電子元件	2	個	測試用
40	電子	電子元件	2	個	測試用
41	電子	電子元件	2	個	測試用

[(時41)]

圖42A



|(圖42B)|

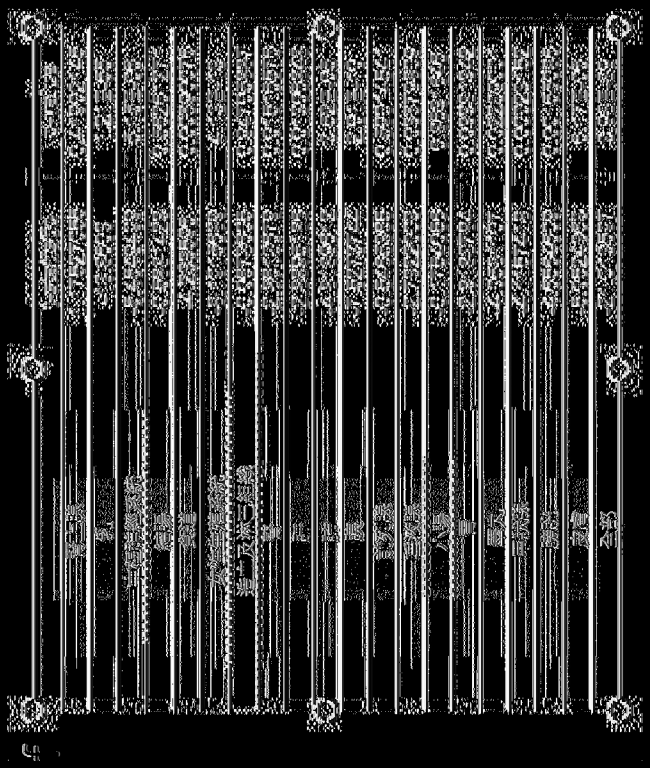
filter (MUD)
系統回應
系統回應
[(HH42C)]

輸出端
電力設定端點
點
光明
燈光量亮
照明
明亮
點亮
調光器
出光
飛雪
燈
調色溫
調亮度
點
出
燈
調色溫與調亮度
燈光亮度
設定
編號
燈光調整中
飛
雪
燈

|(圖42D)|

第一CO2下端區
第一CO2下端區（右位）
第一CO3下端區
第一CO3下端區（右位）
第一CO4下端區
第一CO4下端區（右位）
第一CO5下端區
第一CO5下端區（右位）
第一CO6下端區
第一CO6下端區（右位）
第一CO7下端區
第一CO7下端區（右位）
第一CO8下端區
第一CO8下端區（右位）
第一CO9下端區
第一CO9下端區（右位）
第一CO10下端區
第一CO10下端區（右位）
第一CO11下端區
第一CO11下端區（右位）
第一CO12下端區
第一CO12下端區（右位）
第一CO13下端區
第一CO13下端區（右位）
第一CO14下端區
第一CO14下端區（右位）
第一CO15下端區
第一CO15下端區（右位）
第一CO16下端區
第一CO16下端區（右位）
第一CO17下端區
第一CO17下端區（右位）
第一CO18下端區
第一CO18下端區（右位）
第一CO19下端區
第一CO19下端區（右位）
第一CO20下端區
第一CO20下端區（右位）
第一CO21下端區
第一CO21下端區（右位）
第一CO22下端區
第一CO22下端區（右位）
第一CO23下端區
第一CO23下端區（右位）
第一CO24下端區
第一CO24下端區（右位）
第一CO25下端區
第一CO25下端區（右位）
第一CO26下端區
第一CO26下端區（右位）
第一CO27下端區
第一CO27下端區（右位）
第一CO28下端區
第一CO28下端區（右位）
第一CO29下端區
第一CO29下端區（右位）
第一CO30下端區
第一CO30下端區（右位）
第一CO31下端區
第一CO31下端區（右位）
第一CO32下端區
第一CO32下端區（右位）
第一CO33下端區
第一CO33下端區（右位）
第一CO34下端區
第一CO34下端區（右位）
第一CO35下端區
第一CO35下端區（右位）
第一CO36下端區
第一CO36下端區（右位）
第一CO37下端區
第一CO37下端區（右位）
第一CO38下端區
第一CO38下端區（右位）
第一CO39下端區
第一CO39下端區（右位）
第一CO40下端區
第一CO40下端區（右位）
第一CO41下端區
第一CO41下端區（右位）
第一CO42下端區
第一CO42下端區（右位）
第一CO43下端區
第一CO43下端區（右位）
第一CO44下端區
第一CO44下端區（右位）
第一CO45下端區
第一CO45下端區（右位）
第一CO46下端區
第一CO46下端區（右位）
第一CO47下端區
第一CO47下端區（右位）
第一CO48下端區
第一CO48下端區（右位）
第一CO49下端區
第一CO49下端區（右位）
第一CO50下端區
第一CO50下端區（右位）
第一CO51下端區
第一CO51下端區（右位）
第一CO52下端區
第一CO52下端區（右位）
第一CO53下端區
第一CO53下端區（右位）
第一CO54下端區
第一CO54下端區（右位）
第一CO55下端區
第一CO55下端區（右位）
第一CO56下端區
第一CO56下端區（右位）
第一CO57下端區
第一CO57下端區（右位）
第一CO58下端區
第一CO58下端區（右位）
第一CO59下端區
第一CO59下端區（右位）
第一CO60下端區
第一CO60下端區（右位）
第一CO61下端區
第一CO61下端區（右位）
第一CO62下端區
第一CO62下端區（右位）
第一CO63下端區
第一CO63下端區（右位）
第一CO64下端區
第一CO64下端區（右位）
第一CO65下端區
第一CO65下端區（右位）
第一CO66下端區
第一CO66下端區（右位）
第一CO67下端區
第一CO67下端區（右位）
第一CO68下端區
第一CO68下端區（右位）
第一CO69下端區
第一CO69下端區（右位）
第一CO70下端區
第一CO70下端區（右位）
第一CO71下端區
第一CO71下端區（右位）
第一CO72下端區
第一CO72下端區（右位）
第一CO73下端區
第一CO73下端區（右位）
第一CO74下端區
第一CO74下端區（右位）
第一CO75下端區
第一CO75下端區（右位）
第一CO76下端區
第一CO76下端區（右位）
第一CO77下端區
第一CO77下端區（右位）
第一CO78下端區
第一CO78下端區（右位）
第一CO79下端區
第一CO79下端區（右位）
第一CO80下端區
第一CO80下端區（右位）
第一CO81下端區
第一CO81下端區（右位）
第一CO82下端區
第一CO82下端區（右位）
第一CO83下端區
第一CO83下端區（右位）
第一CO84下端區
第一CO84下端區（右位）
第一CO85下端區
第一CO85下端區（右位）
第一CO86下端區
第一CO86下端區（右位）
第一CO87下端區
第一CO87下端區（右位）
第一CO88下端區
第一CO88下端區（右位）
第一CO89下端區
第一CO89下端區（右位）
第一CO90下端區
第一CO90下端區（右位）
第一CO91下端區
第一CO91下端區（右位）
第一CO92下端區
第一CO92下端區（右位）
第一CO93下端區
第一CO93下端區（右位）
第一CO94下端區
第一CO94下端區（右位）
第一CO95下端區
第一CO95下端區（右位）
第一CO96下端區
第一CO96下端區（右位）
第一CO97下端區
第一CO97下端區（右位）
第一CO98下端區
第一CO98下端區（右位）
第一CO99下端區
第一CO99下端區（右位）
第一CO100下端區
第一CO100下端區（右位）

圖4-2E



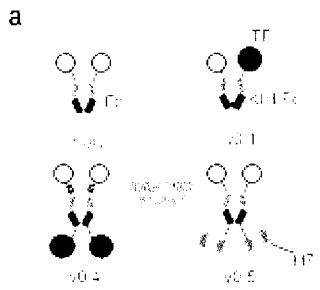
圖(圖42F)

下顎臼齒，CD3，前齒
下顎臼齒，CD8，犬齒
下顎臼齒，CD4，前齒
下顎臼齒，CD4，犬齒
下顎臼齒，CD4，臨時TRBG
下顎臼齒，CD4，臨時TRBG
下顎臼齒，CD4，前齒
下顎臼齒，CD4，TIB/17
下顎臼齒，CD4，前齒
下顎臼齒，CD4，TIB
下顎臼齒，CD4，前齒
下顎臼齒，CD56dim mp5 CD16+
下顎臼齒，CD4，前齒
NK細胞，CD56dim CD16+
前齒，犬齒
下顎，前齒

|(圖42G)|

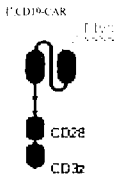


|(圖4200)|

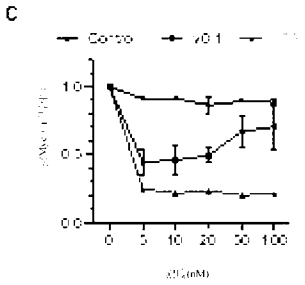


【圖43A】

b



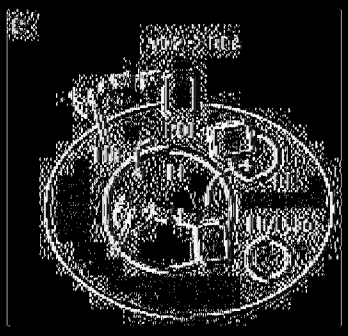
【圖43B】



【圖43C】

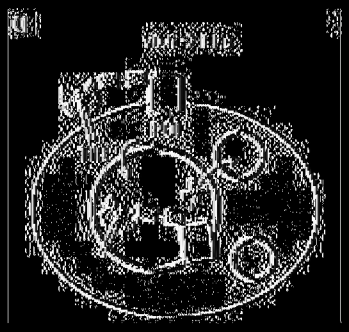


|(圖43D)|



圖(圖143E)

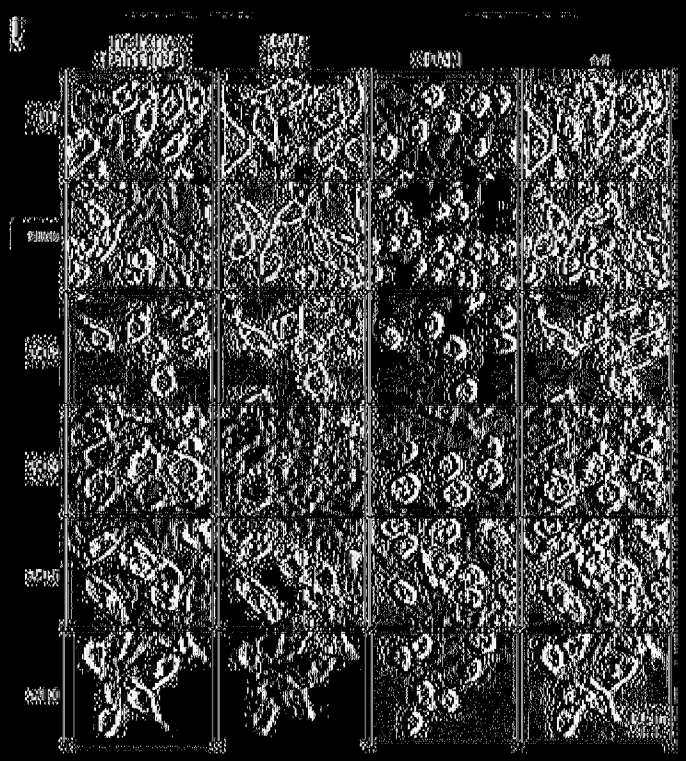




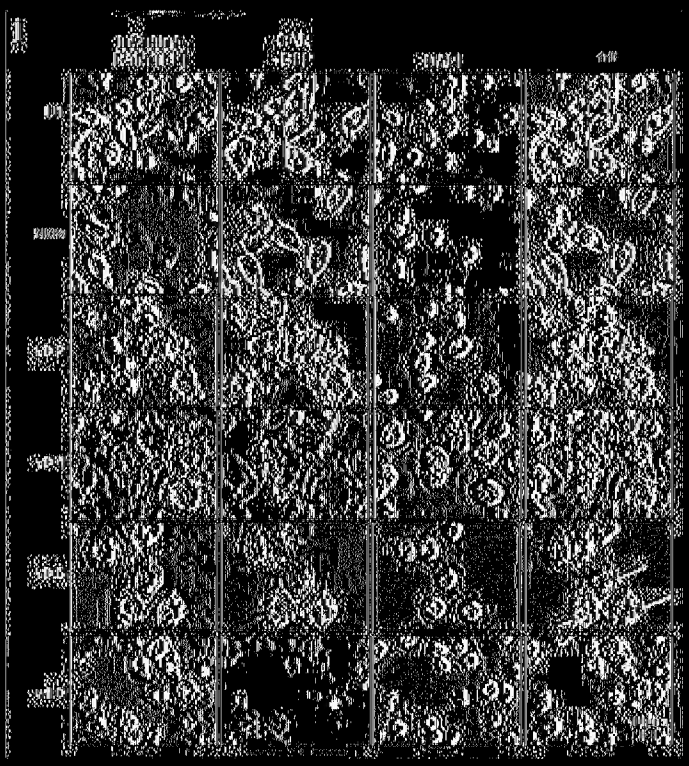
|(圖43G)|



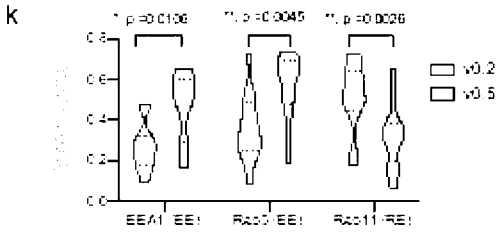
|(|岡|4300)|



|(圖431)|



|(|時|43J|)|



【圖43K】

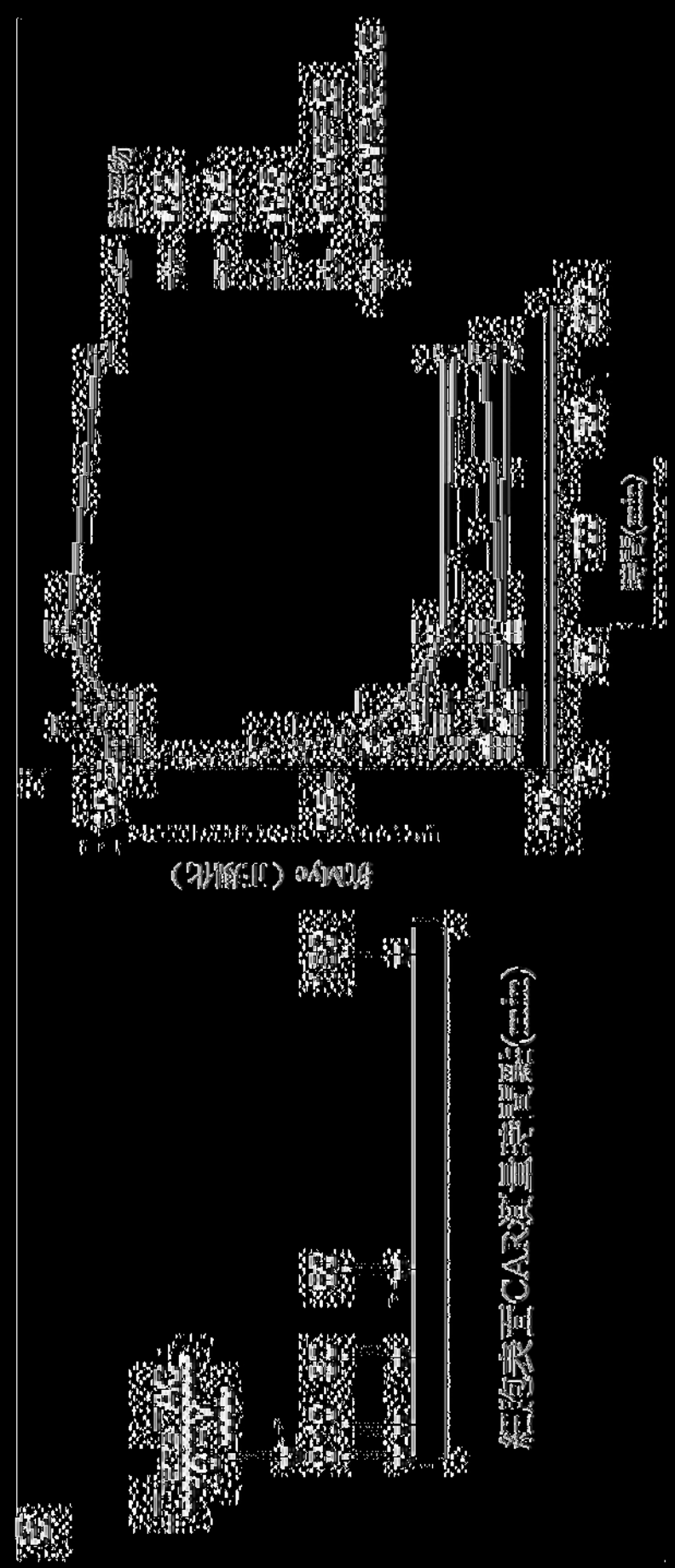


|(|||43L)|

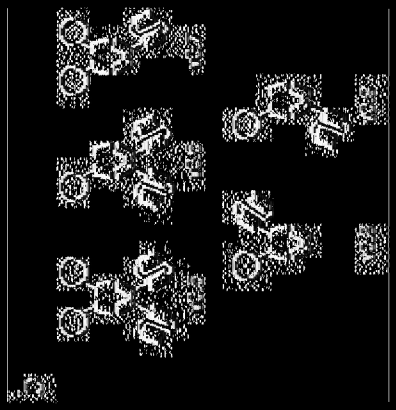
圖(圖44B)

圖(四A)

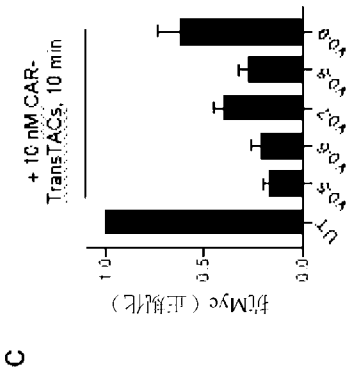
CD20 (Rituximab)
CD3
CD19
CD22
CD79a/b
BCR
Ca2+
NFAT
NF-κB
AP-1
MAPK
PI3K
AKT
mTOR
PLCγ2
BTK
SYK
LYN
Proliferation
Survival
Differentiation
Antibody production
Cytokine release
Memory B cell
Plasma cell
Germinal center
Follicular dendritic cell
T follicular helper cell
Naive B cell
Activated B cell
Class switch recombination
Somatic hypermutation
Affinity maturation
Apoptosis
Anergy
Tolerance
Autoimmunity
Infection
Vaccination
Adjuvant
Antigen
Epitope
Paratope
Idiotype
Isotype
Allotype
Fc receptor
Complement
Opsonization
Phagocytosis
Antigen presentation
MHC class II
TCR
CD4
CD8
Cytotoxic T cell
Helper T cell
Regulatory T cell
Th1
Th2
Th17
Treg
Cytokine
IL-2
IL-4
IL-6
IL-10
IL-21
TNF-α
IFN-γ
TGF-β
Chemokine
CXCL13
CCL19
CCL21
Lymphoid tissue
Spleen
Lymph node
Bone marrow
Peripheral blood
Tumor microenvironment
Checkpoint inhibitor
PD-1
PD-L1
CTLA-4
Immunotherapy
Monoclonal antibody
Bispecific antibody
CAR-T cell
Clinical trial
Phase I
Phase II
Phase III
Biomarker
Flow cytometry
Immunohistochemistry
Gene expression
Transcriptome
Proteomics
Single-cell RNA-seq
Bioinformatics
Machine learning
Deep learning
Neural network
Convolutional neural network
Recurrent neural network
Transformer
Attention mechanism
Pre-training
Fine-tuning
Transfer learning
Data augmentation
Overfitting
Regularization
Dropout
Batch normalization
Activation function
ReLU
Softmax
Cross-entropy loss
Gradient descent
Backpropagation
Learning rate
Epoch
Mini-batch
Validation set
Test set
Accuracy
Precision
Recall
F1 score
ROC curve
AUC
Confusion matrix
Hyperparameter
Grid search
Random search
Bayesian optimization
Cross-validation
Ensemble learning
Random forest
Gradient boosting
Support vector machine
Logistic regression
Decision tree
Clustering
K-means
Hierarchical clustering
Dimensionality reduction
Principal component analysis
t-SNE
UMAP
Feature selection
Feature engineering
Missing value imputation
Normalization
Standardization
One-hot encoding
Embedding
Word2vec
GloVe
BERT
GPT
Large language model
Prompt engineering
Few-shot learning
Zero-shot learning
Chain-of-thought
Retrieval-augmented generation
Vector database
Semantic search
Knowledge graph
Ontology
Natural language processing
Named entity recognition
Sentiment analysis
Text classification
Machine translation
Speech recognition
Computer vision
Object detection
Image segmentation
Generative adversarial network
Diffusion model
Reinforcement learning
Reward function
Policy gradient
Q-learning
Deep Q-network
Actor-critic
Multi-agent system
Federated learning
Differential privacy
Homomorphic encryption
Secure multi-party computation
Blockchain
Smart contract
Decentralized finance
Non-fungible token
Metaverse
Digital twin
Internet of things
Edge computing
5G
6G
Quantum computing
Quantum machine learning
Neuromorphic computing
Brain-computer interface
Wearable device
Telemedicine
Electronic health record
Precision medicine
Genomics
Proteomics
Metabolomics
Microbiome
Epigenetics
CRISPR
Gene therapy
Cell therapy
Stem cell
Induced pluripotent stem cell
Organoid
Tissue engineering
Regenerative medicine
Biomaterial
Nanoparticle
Drug delivery
Pharmacokinetics
Pharmacodynamics
Toxicology
Adverse event
Post-marketing surveillance
Real-world evidence
Health economics
Cost-effectiveness
Quality of life
Patient-reported outcome
Shared decision making
Informed consent
Ethics committee
Institutional review board
Good clinical practice
Regulatory affairs
Intellectual property
Patent
Trademark
Copyright
Trade secret
Licensing
Technology transfer
Startup
Venture capital
Angel investor
Initial public offering
Mergers and acquisitions
Corporate governance
Environmental, social, and governance
Sustainability
Carbon neutrality
Renewable energy
Circular economy
Supply chain
Logistics
Warehouse management
Inventory control
Demand forecasting
Customer relationship management
Enterprise resource planning
Business intelligence
Data warehouse
Data lake
Extract, transform, load
Application programming interface
Microservices
Containerization
Kubernetes
Continuous integration
Continuous deployment
DevOps
Site reliability engineering
Observability
Logging
Monitoring
Alerting
Incident response
Disaster recovery
Business continuity
Cybersecurity
Zero trust
Multi-factor authentication
Single sign-on
Identity and access management
Penetration testing
Vulnerability assessment
Security information and event management
Endpoint detection and response
Firewall
Intrusion detection system
Intrusion prevention system
Virtual private network
Transport layer security
Public key infrastructure
Digital certificate
Hardware security module
Trusted platform module
Secure boot
Operating system
Kernel
Hypervisor
Virtual machine
Container
Orchestration
Load balancer
Content delivery network
Domain name system
Hypertext transfer protocol
Representational state transfer
GraphQL
WebSocket
Message queue
Publish-subscribe
Event-driven architecture
Serverless
Function as a service
Platform as a service
Infrastructure as a service
Software as a service
Cloud computing
Hybrid cloud
Multi-cloud
Edge computing
Fog computing
Mobile application
Progressive web application
Responsive design
User experience
User interface
Accessibility
Internationalization
Localization
Usability testing
A/B testing
Multivariate testing
Conversion rate optimization
Search engine optimization
Search engine marketing
Content management system
Digital asset management
Marketing automation
Customer data platform
Personalization
Recommendation system
Collaborative filtering
Content-based filtering
Hybrid recommender
Cold start problem
Exploration-exploitation
Multi-armed bandit
Contextual bandit
Thompson sampling
Upper confidence bound
Causal inference
Randomized controlled trial
Observational study
Propensity score
Instrumental variable
Difference-in-differences
Regression discontinuity
Synthetic control
Time series
Autoregressive integrated moving average
Seasonal decomposition
Exponential smoothing
Prophet
Anomaly detection
Change point detection
Survival analysis
Kaplan-Meier
Cox proportional hazards
Competing risks
Multilevel model
Mixed effects model
Bayesian hierarchical model
Markov chain Monte Carlo
Variational inference
Probabilistic programming
Uncertainty quantification
Calibration
Conformal prediction
Explainable artificial intelligence
Shapley additive explanations
Local interpretable model-agnostic explanations
Counterfactual explanation
Fairness
Algorithmic bias
Model card
Datasheet for dataset
Responsible artificial intelligence
Human-in-the-loop
Active learning
Weak supervision
Semi-supervised learning
Self-supervised learning
Contrastive learning
Multimodal learning
Vision-language model
Text-to-image
Image-to-text
Speech synthesis
Voice cloning
Deepfake
Digital forensics
Watermarking
Steganography
Cryptography
Hash function
Digital signature
Key exchange
Elliptic curve cryptography
Post-quantum cryptography
Lattice-based cryptography
Homomorphic encryption
Secure enclave
Trusted execution environment
Confidential computing
Privacy-preserving machine learning
Federated analytics
Synthetic data
Data anonymization
k-anonymity
Differential privacy
Local differential privacy
Shuffle model
Private set intersection
Oblivious transfer
Garbled circuit
Secret sharing
Threshold cryptography
Multi-party computation
Zero-knowledge proof
Succinct non-interactive argument of knowledge
Bulletproofs
zk-SNARK
zk-STARK
Rollup
Sidechain
Layer 2
Consensus mechanism
Proof of work
Proof of stake
Delegated proof of stake
Byzantine fault tolerance
Practical Byzantine fault tolerance
Tendermint
Hashgraph
Directed acyclic graph
Tangle
Sharding
Cross-chain communication
Atomic swap
Hash time-locked contract
Oracle
Chainlink
Automated market maker
Liquidity pool
Yield farming
Stablecoin
Central bank digital currency
Quantum key distribution
Quantum random number generator
Quantum teleportation
Quantum entanglement
Quantum supremacy
Quantum error correction
Surface code
Topological quantum computing
Adiabatic quantum computing
Quantum annealing
Variational quantum eigensolver
Quantum approximate optimization algorithm
Quantum neural network
Quantum machine learning
Quantum advantage
Noisy intermediate-scale quantum
Fault-tolerant quantum computing
Logical qubit
Physical qubit
Quantum volume
Gate fidelity
Coherence time
Superconducting qubit
Trapped ion
Photonic quantum computing
Neutral atom
Silicon spin qubit
Topological qubit
Quantum simulation
Quantum chemistry
Quantum materials
Quantum sensing
Quantum metrology
Quantum imaging
Quantum radar
Quantum communication
Quantum internet
Quantum repeater
Quantum memory
Quantum network
Quantum software
Quantum programming language
Quantum compiler
Quantum circuit
Quantum gate
Hadamard gate
Pauli gate
CNOT gate
Toffoli gate
Quantum Fourier transform
Quantum phase estimation
Grover algorithm
Shor algorithm
Quantum walk
Quantum annealing
Simulated annealing
Tabu search
Genetic algorithm
Particle swarm optimization
Ant colony optimization
Evolutionary computation
Neuroevolution
Hyperparameter optimization
Neural architecture search
Automated machine learning
Meta-learning
Few-shot learning
Zero-shot learning
One-shot learning
Transfer learning
Domain adaptation
Domain generalization
Continual learning
Catastrophic forgetting
Elastic weight consolidation
Progressive neural network
Memory replay
Generative replay
Knowledge distillation
Model compression
Pruning
Quantization
Low-rank factorization
Tensor decomposition
Sparse training
Lottery ticket hypothesis
Early exit
Dynamic neural network
Mixture of experts
Switch transformer
Sparse attention
Linear attention
Flash attention
Rotary position embedding
Relative position encoding
Absolute position encoding
Layer normalization
Root mean square normalization
Group normalization
Instance normalization
Weight normalization
Spectral normalization
Gradient clipping
Gradient accumulation
Mixed precision training
Bfloat16
Tensor core
Graphics processing unit
Tensor processing unit
Field-programmable gate array
Application-specific integrated circuit
Neuromorphic chip
Memristor
Resistive random-access memory
Phase-change memory
Magnetic random-access memory
Ferroelectric random-access memory
In-memory computing
Near-memory computing
Processing-in-memory
Dataflow architecture
Systolic array
Network-on-chip
Chiplet
Heterogeneous integration
Three-dimensional integrated circuit
Through-silicon via
Fan-out wafer-level packaging
Extreme ultraviolet lithography
Deep ultraviolet lithography
Immersion lithography
Multi-patterning
Self-aligned double patterning
Self-aligned quadruple patterning
Directed self-assembly
Nanoimprint lithography
Electron-beam lithography
Focused ion beam
Scanning electron microscope
Transmission electron microscope
Atomic force microscope
Scanning tunneling microscope
Cryo-electron microscopy
Single-particle analysis
Tomography
Spectroscopy
Mass spectrometry
Nuclear magnetic resonance
Infrared spectroscopy
Raman spectroscopy
Ultraviolet-visible spectroscopy
Fluorescence spectroscopy
Circular dichroism
Dynamic light scattering
Size-exclusion chromatography
High-performance liquid chromatography
Gas chromatography
Capillary electrophoresis
Enzyme-linked immunosorbent assay
Western blot
Northern blot
Southern blot
Polymerase chain reaction
Quantitative polymerase chain reaction
Reverse transcription polymerase chain reaction
Digital polymerase chain reaction
Next-generation sequencing
Whole-genome sequencing
Whole-exome sequencing
RNA sequencing
Chromatin immunoprecipitation sequencing
Bisulfite sequencing
Long-read sequencing
Nanopore sequencing
Single-molecule real-time sequencing
Sanger sequencing
Microarray
Comparative genomic hybridization
Fluorescence in situ hybridization
Karyotyping
Cytogenetics
Molecular diagnostics
Liquid biopsy
Circulating tumor DNA
Circulating tumor cell
Exosome
Extracellular vesicle
Biomarker discovery
Companion diagnostic
Pharmacogenomics
Pharmacogenetics
Drug-drug interaction
Drug-gene interaction
Therapeutic drug monitoring
Dose-response relationship
Maximum tolerated dose
Recommended phase 2 dose
Dose-limiting toxicity
Objective response rate
Progression-free survival
Overall survival
Disease-free survival
Event-free survival
Time to progression
Time to treatment failure
Duration of response
Clinical benefit rate
Stable disease
Partial response
Complete response
Progressive disease
Response evaluation criteria in solid tumors
Immune-related response criteria
World Health Organization criteria
Cytokine release syndrome
Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
Tumor lysis syndrome
Hemophagocytic lymphohistiocytosis
Macrophage activation syndrome
Graft-versus-host disease
Hematopoietic stem cell transplantation
Autologous transplantation
Allogeneic transplantation
Conditioning regimen
Myeloablative conditioning
Reduced-intensity conditioning
Non-myeloablative conditioning
Engraftment
Primary graft failure
Secondary graft failure
Chimerism
Donor lymphocyte infusion
Prophylaxis
Calcineurin inhibitor
Mammalian target of rapamycin inhibitor
Antithymocyte globulin
Alemtuzumab
Basiliximab
Daclizumab
Mycophenolate mofetil
Mycophenolic acid
Azathioprine
Cyclosporine
Tacrolimus
Sirolimus
Everolimus
Belatacept
Corticosteroid
Methylprednisolone
Prednisone
Prednisolone
Dexamethasone
Hydrocortisone
Budesonide
Fluticasone
Beclomethasone
Mometasone
Ciclesonide
Triamcinolone
Betamethasone
Clobetasol
Halobetasol
Diflorasone
Fluocinonide
Desonide
Hydrocortisone butyrate
Hydrocortisone valerate
Hydrocortisone probutate
Hydrocortisone acetate
Hydrocortisone sodium succinate
Hydrocortisone sodium phosphate
Prednisone acetate
Prednisolone acetate
Prednisolone sodium phosphate
Prednisolone tebutate
Methylprednisolone acetate
Methylprednisolone sodium succinate
Dexamethasone acetate
Dexamethasone sodium phosphate
Dexamethasone isonicotinate
Betamethasone acetate
Betamethasone sodium phosphate
Betamethasone dipropionate
Betamethasone valerate
Betamethasone benzoate
Betamethasone sodium phosphate and betamethasone acetate
Triamcinolone acetonide
Triamcinolone diacetate
Triamcinolone hexacetonide
Fluocinolone acetonide
Fluocinonide
Desonide
Desoximetasone
Halcinonide
Amcinonide
Diflorasone diacetate
Clobetasol propionate
Halobetasol propionate
Mometasone furoate
Fluticasone propionate
Fluticasone furoate
Beclomethasone dipropionate
Budesonide
Ciclesonide
Flunisolide
Triamcinolone acetonide
Triamcinolone diacetate
Triamcinolone hexacetonide
Fluocinolone acetonide
Fluocinonide
Desonide
Desoximetasone
Halcinonide
Amcinonide
Diflorasone diacetate
Clobetasol propionate
Halobetasol propionate
Mometasone furoate
Fluticasone propionate
Fluticasone furoate
Beclomethasone dipropionate
Budesonide
Ciclesonide
Flunisolide



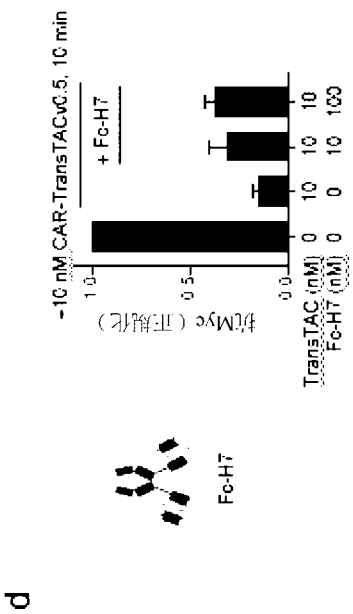
【圖45A】



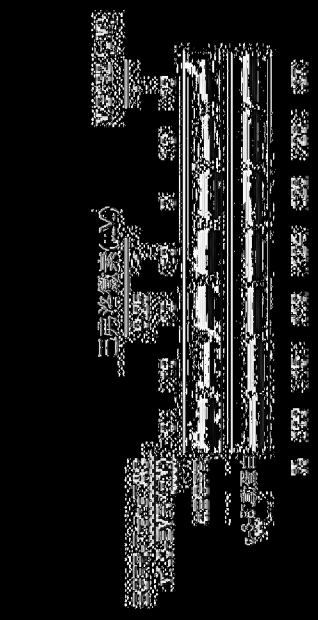
|(圖45B)|

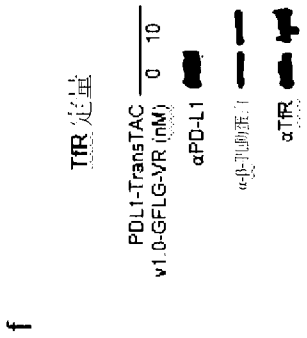


【圖45C】

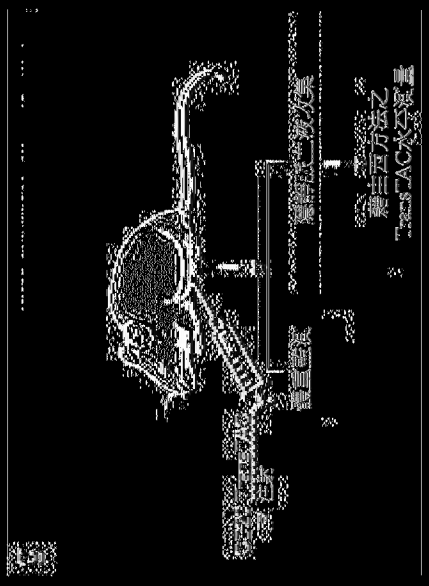

d
Fc-H7
~10 nM CAR-TransTACvc5, 10 min
+ Fc-H7
抗Myc（正規化）
1.0
0.5
0.0
TransTAC (nM) 0 10 0 10 10 10
Fc-H7 (nM) 0 0 10 10 10 100

【圖45D】





【圖45F】


第二AC次元素
第一AC次元素
第一AC次元素
第二AC次元素
第一AC次元素
第二AC次元素
第一AC次元素
第二

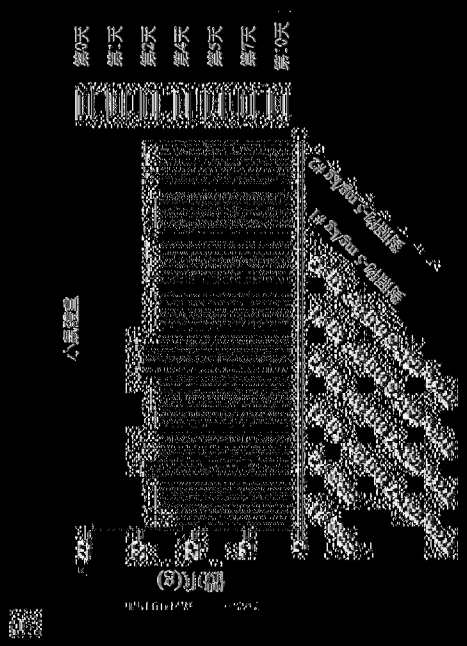
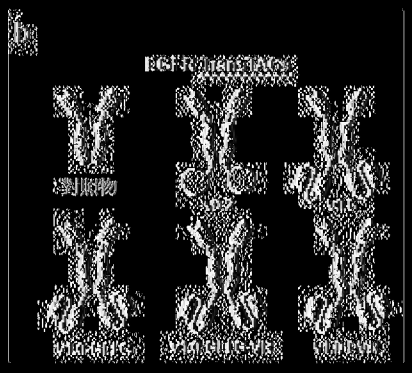


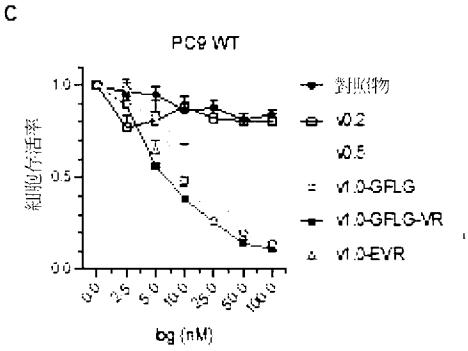
圖4500

圖4(51)

圖 4



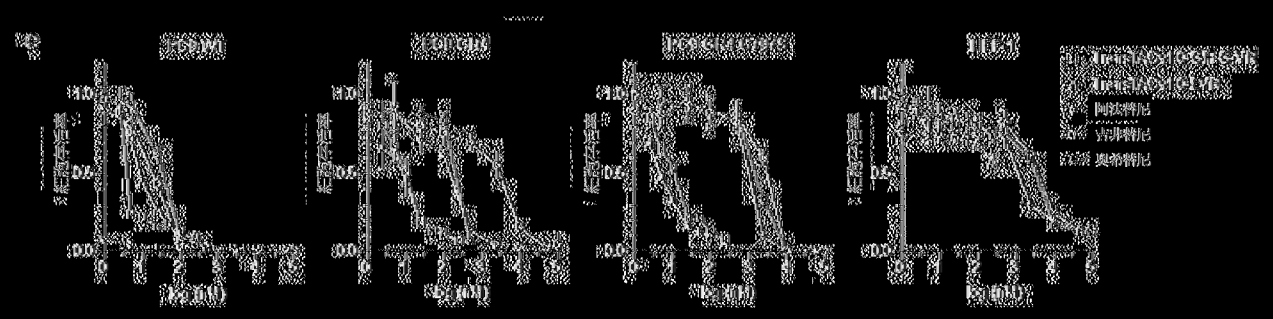
|(|圖4-6B)|

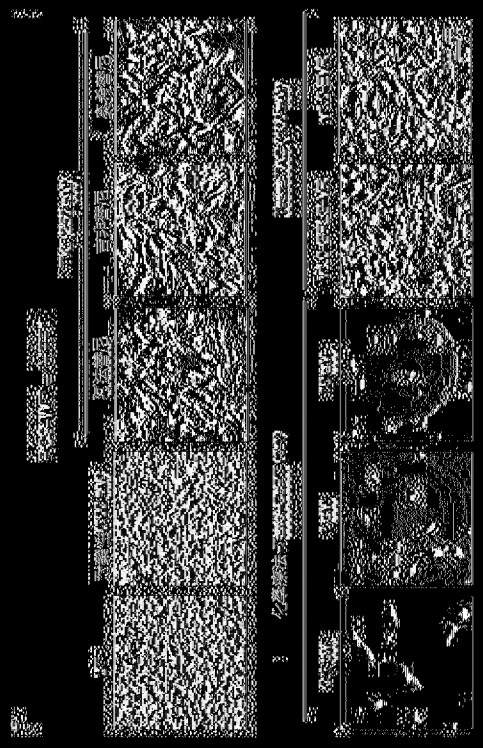

C
PC9 WT
細胞存活率
1.0
0.5
0.0
0.0
2.5
5.0
10.0
25.0
50.0
100.0
bg (nM)
對照物
v0.2
v0.5
v1.0-GFLG
v1.0-GFLG-VR
v1.0-EVR

【圖46C】



圖46D





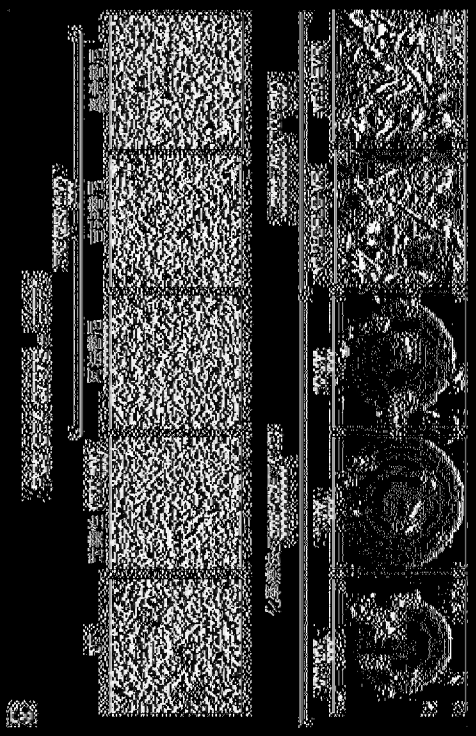


圖4G

CD19抗体藥物結合物

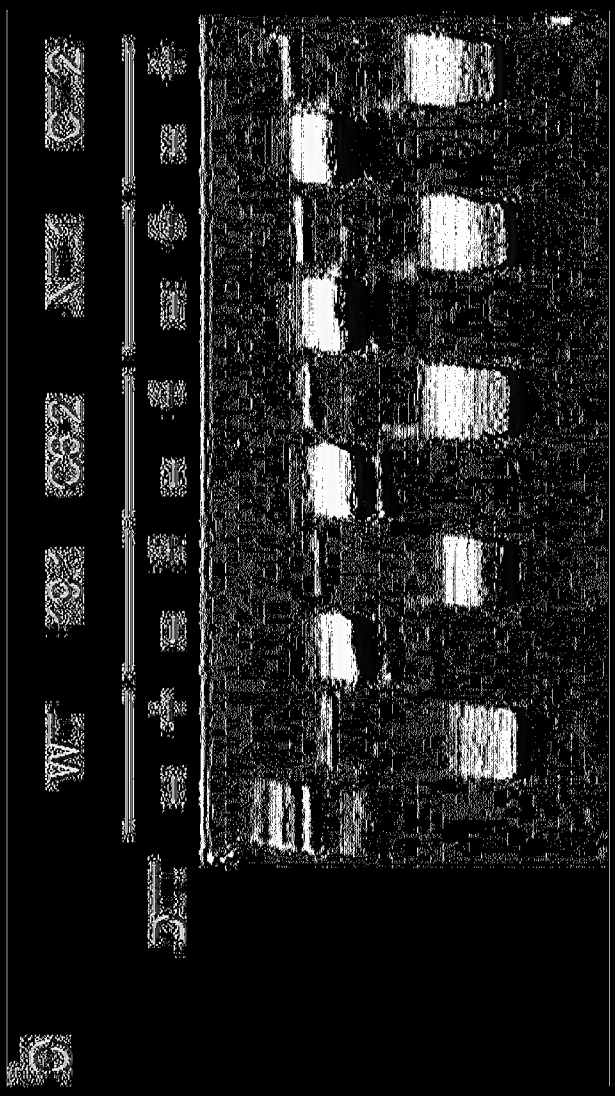


圖4(B)

圖4A

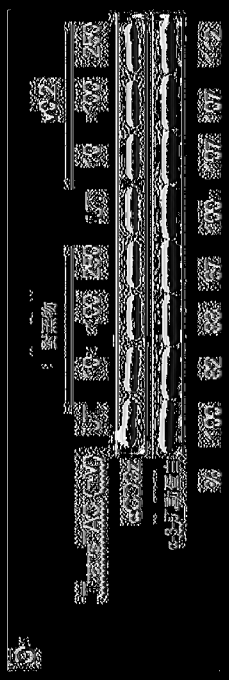


圖4B

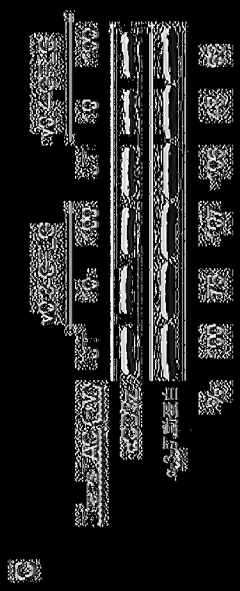


圖4E(圖)

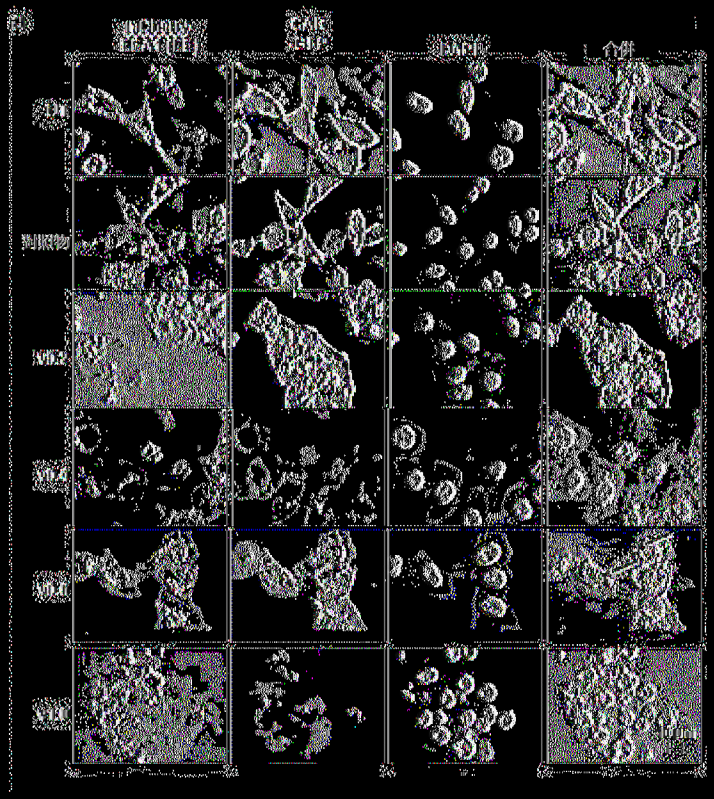


圖49A

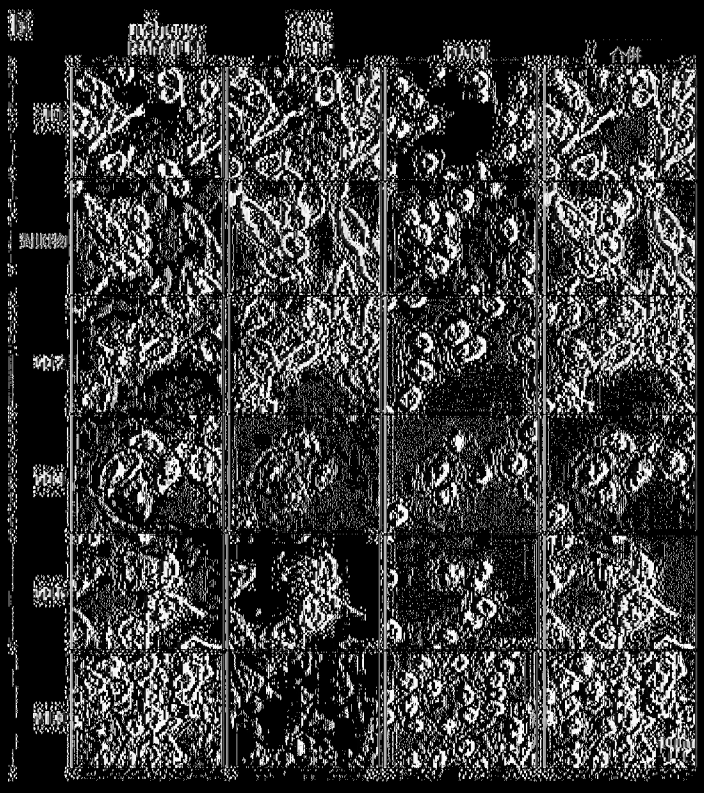
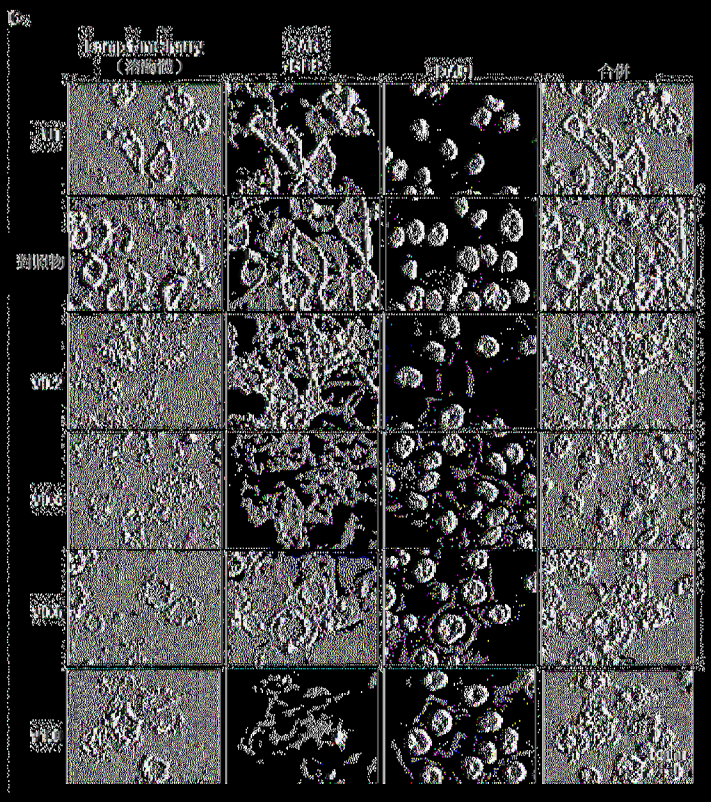


圖4913



圖(圖49C)

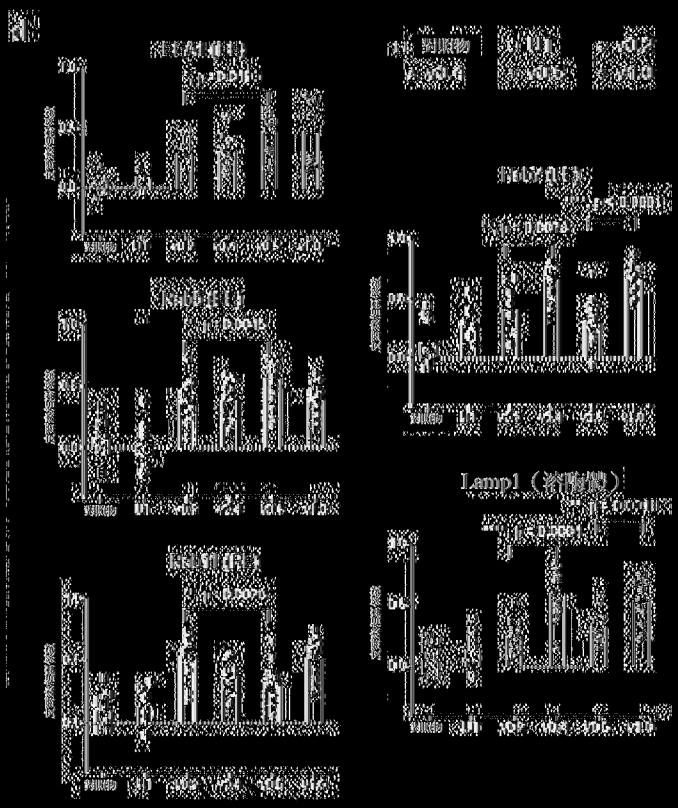


圖49D

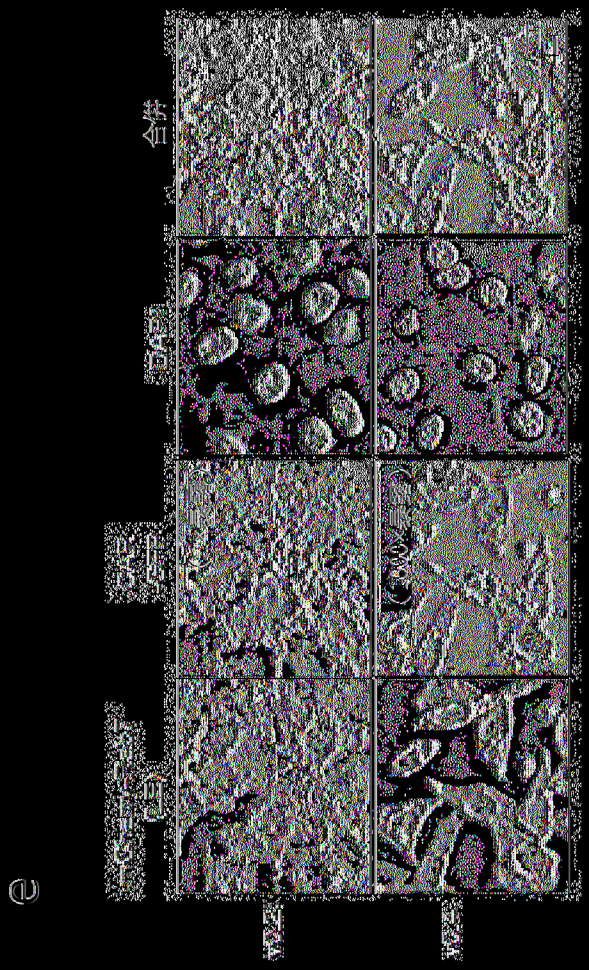


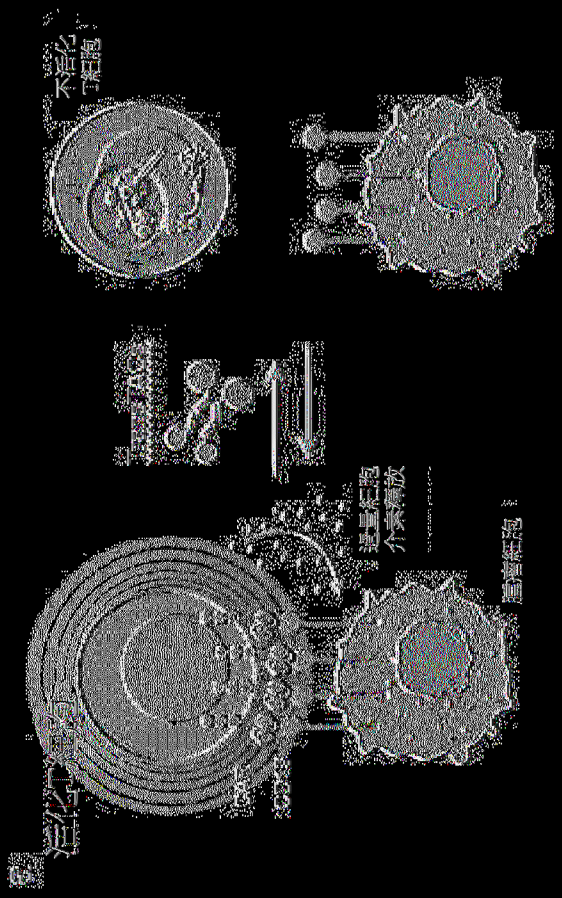
圖4(E)

圖(圖491F)

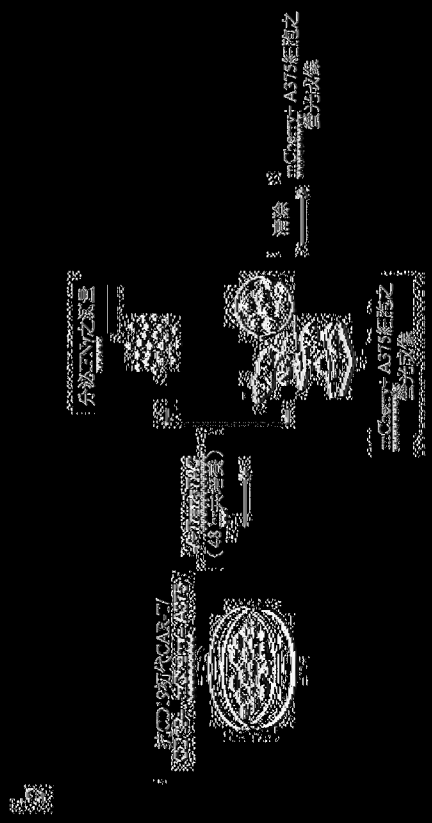
圖

圖 5OA

圖5OB



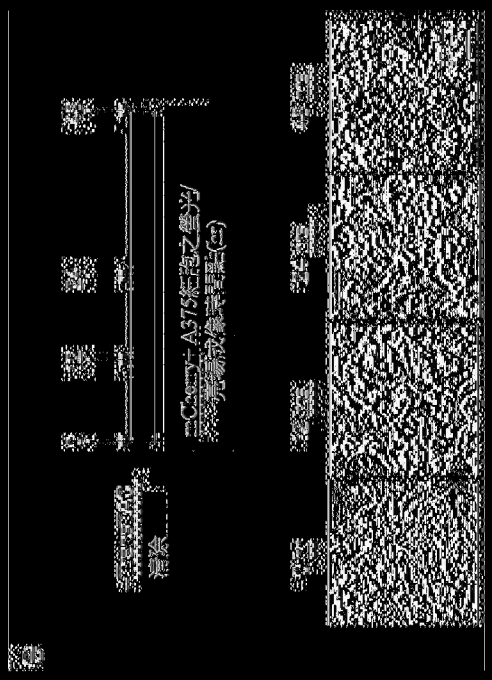
|(圖51A)|



|(圖513)|

圖51C

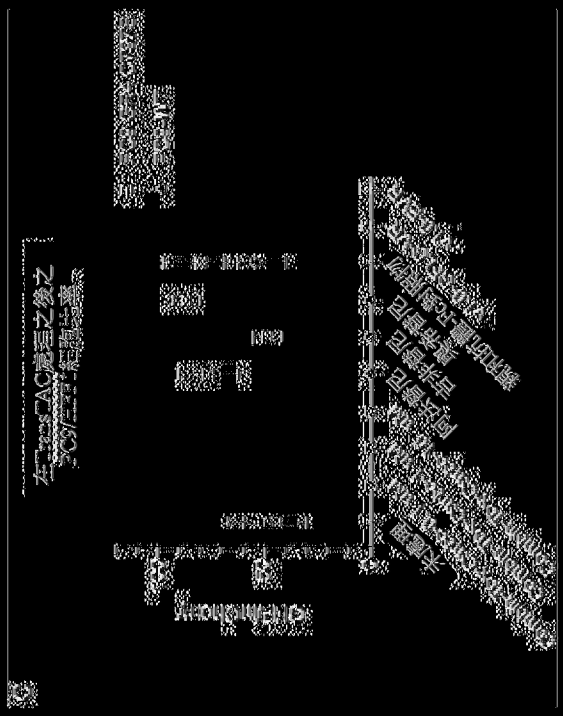
|(|圖51D)|



圖(圖51E)



【圖52A】

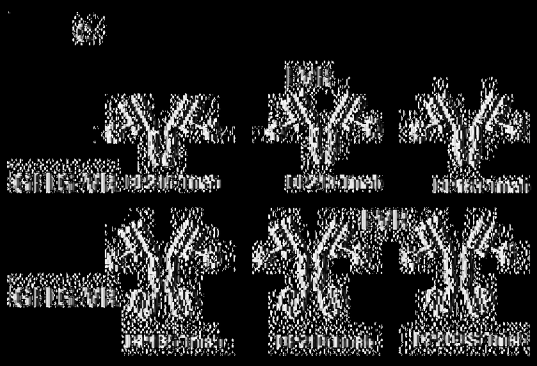


圖(圖52C)

(圖53A、53D、53E)

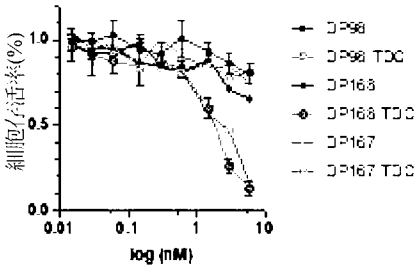


|(|53B)|



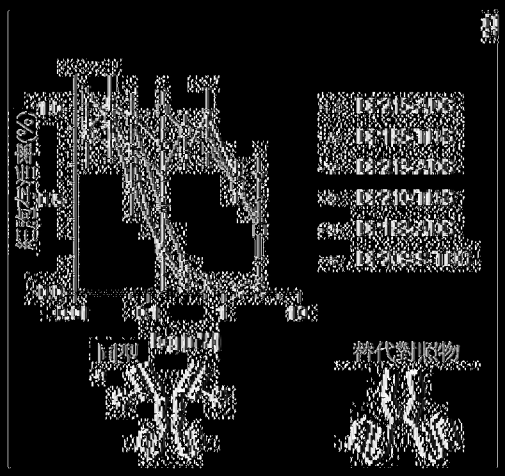
|(|53C)|

f



GFLG-VR

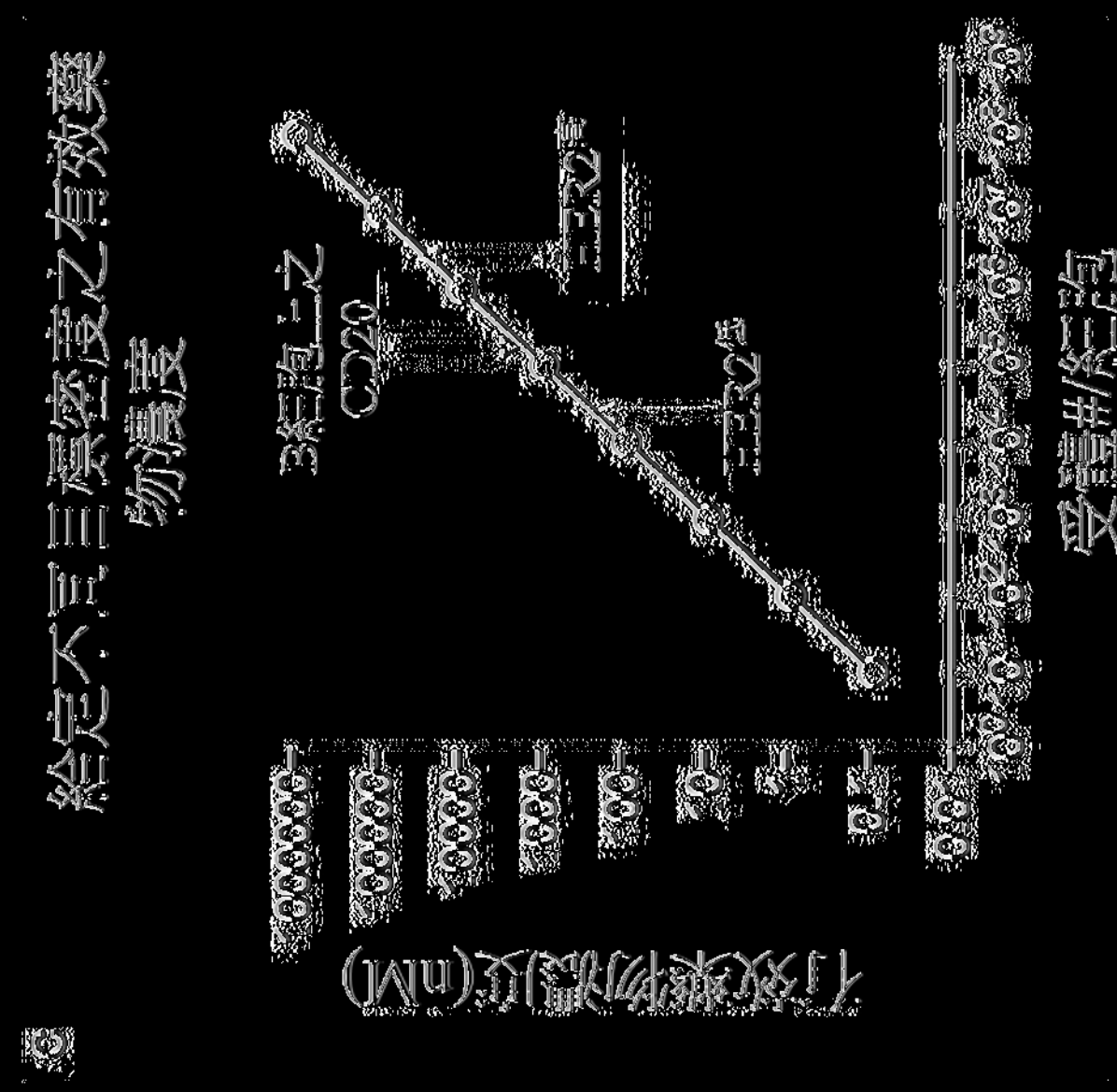
【圖53F】



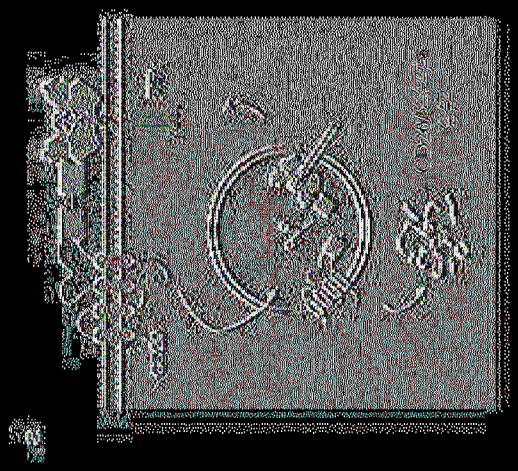
|(|53G)|

|(圖5A)|

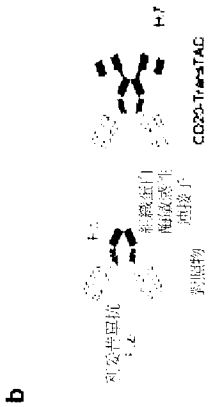
|(圖5-43)|



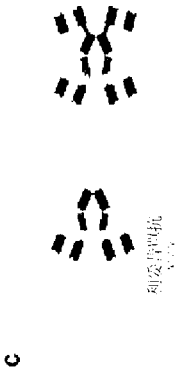
（圖54C）



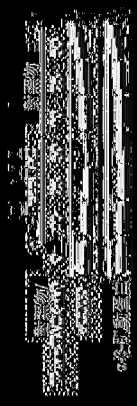
|(圖55A)|



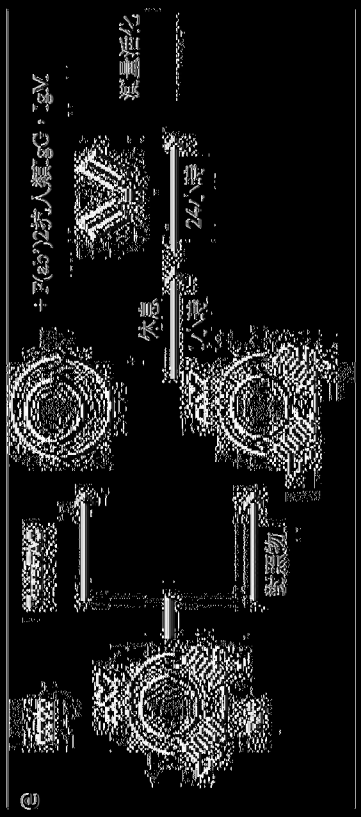
【圖55B】

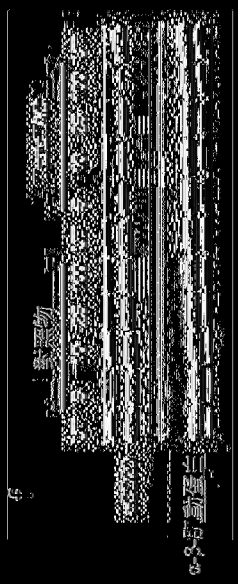


【圖55C】



|(|55D)|


公園路
24公尺
水溝
人行道
M2、S2人孔
M2、S2人孔
M2、S2人孔



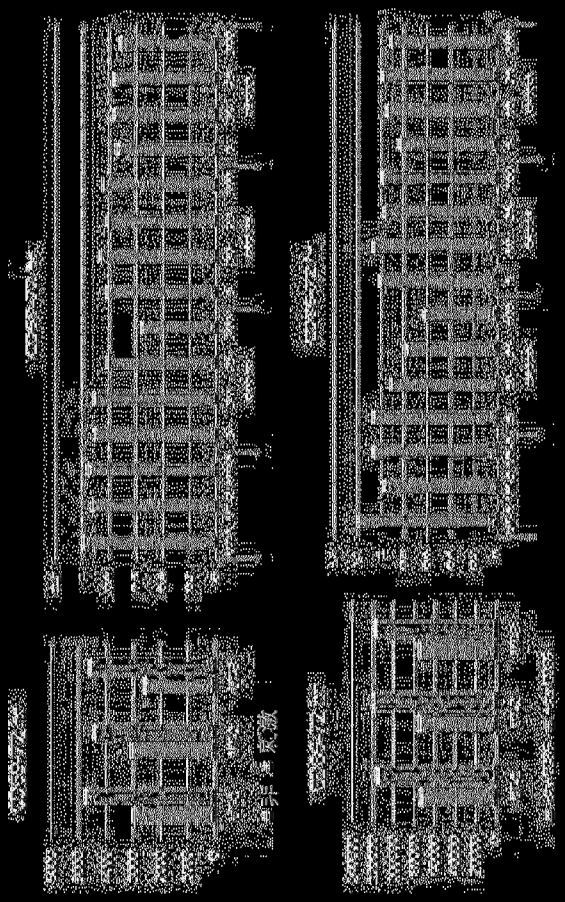


圖5G

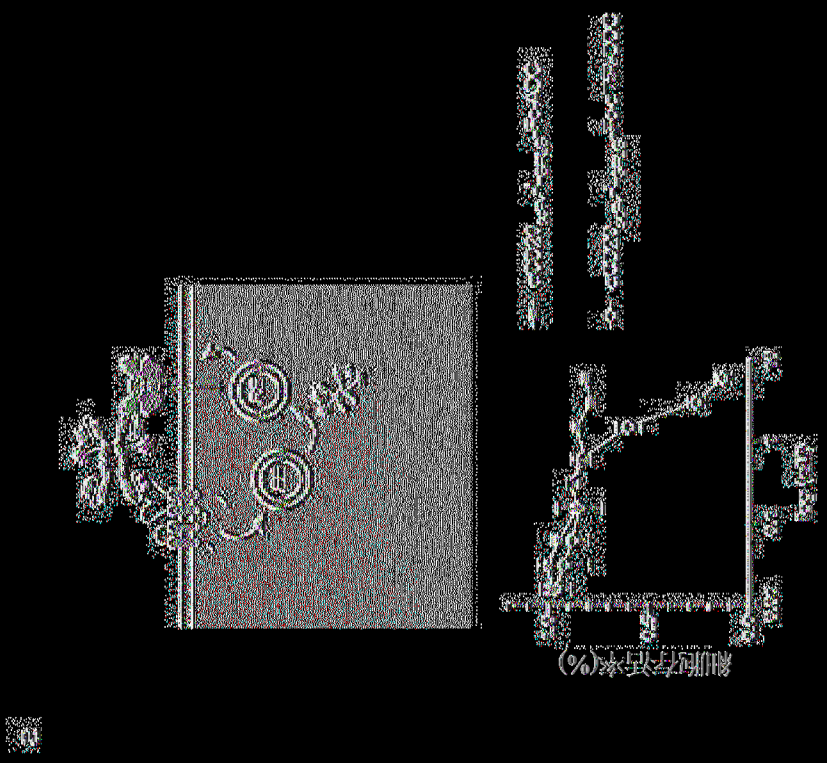


圖56A

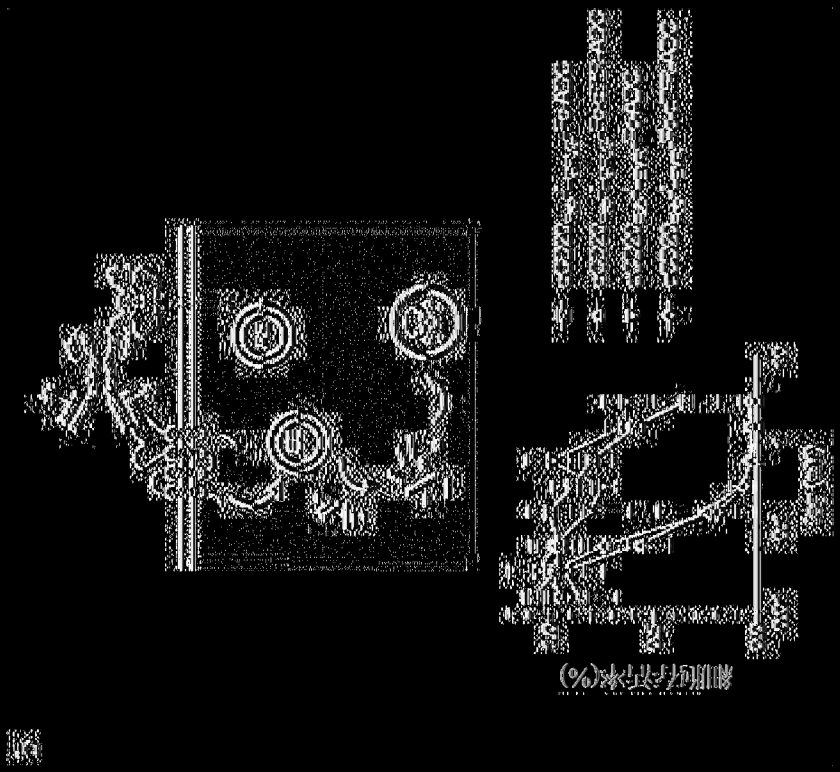
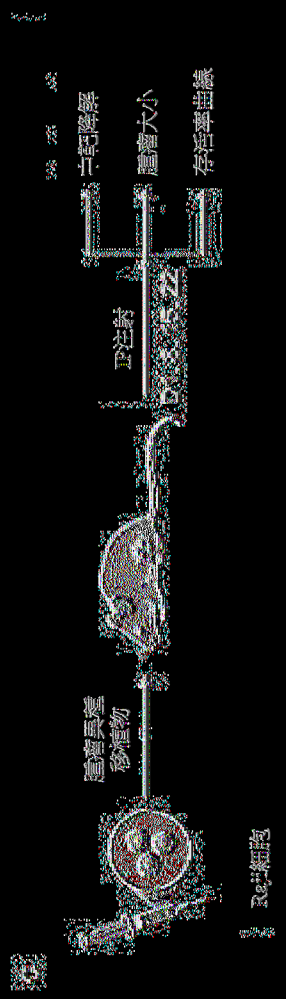
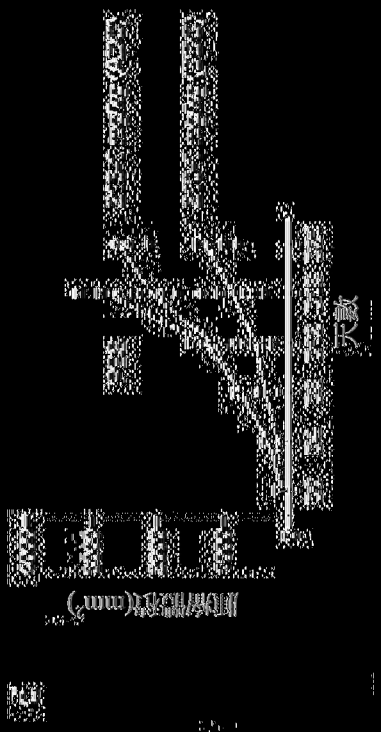
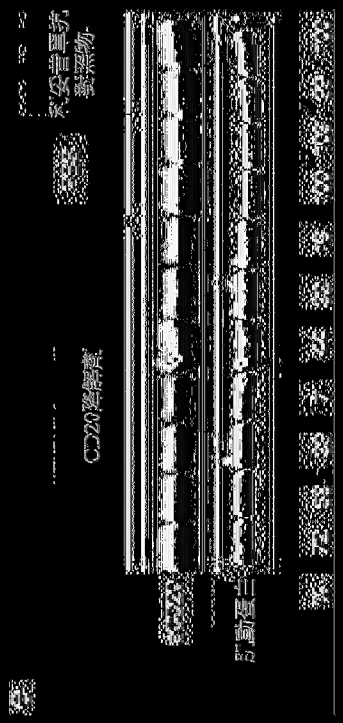


圖56(B)



圖(圖56C)





相關於GELGGVRC之發解
圖5A

【圖5A】

【發明摘要】

【中文發明名稱】 用於靶向降解及治療劑之遞送之受體介導之胞吞作用

【英文發明名稱】 RECEPTOR-MEDIATED ENDOCYTOSIS FOR TARGETED DEGRADATION AND DELIVERY OF THERAPEUTIC AGENTS

【中文】

本發明揭示包括治療劑之雙特異性調節劑。實施例包括與治療劑接合之雙特異性調節劑。雙特異性調節劑可結合所關注蛋白及細胞表面上之內化受體。一旦結合，該所關注蛋白可在細胞內部內化及/或降解且可將該治療劑遞送至該細胞。

【英文】

Disclosed are bispecific modulators that include a therapeutic agent. Embodiments include bispecific modulators conjugated to therapeutic agents. Bispecific modulators can bind to a protein of interest and to an internalizing receptor on a cell surface. Once bound, the protein of interest can be internalized and/or degraded inside a cell and can deliver the therapeutic agent to the cell.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

113 年 1 月 18 日替換頁

【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於靶向降解及治療劑之遞送之受體介導之胞吞作用

【英文發明名稱】 RECEPTOR-MEDIATED ENDOCYTOSIS FOR TARGETED DEGRADATION AND DELIVERY OF THERAPEUTIC AGENTS

【技術領域】

【0001】 本發明之態樣係關於用於經由靶向降解內化且遞送治療劑或治療部份至細胞的組成物及方法。

【先前技術】

【0002】 抗體藥物接合物(antibody-drug conjugate, ADC) 是一類用於例如靶向及治療癌症之藥物。ADC可能會出現低效活性及毒性副作用的問題，諸如脫靶效應。例如，藥物和治療劑可能因為持續的下游訊號傳導和毒性問題限制了投予濃度而表現出低效活性。此外，毒性副作用可能是由於與抗體結合的藥物或治療劑之過早釋放所致。因此，在較低濃度下具有持續作用效果之治療形式，以及提供更穩定的抗體-藥物連結之形式是被需要的。這是一個研究和開發的活躍領域。

【發明內容】

【0003】 本文揭示用於經由靶向蛋白降解將如治療劑或部份之分子遞送至細胞中的新穎試劑及方法。

【0004】 在一些實施例中，揭示如本文所描述之雙特異性調節劑。雙特異性調節劑可具有與其接合之治療劑。在一些實施例中，使細胞表面分子可結合之

抗原或可結合細胞表面分子之抗體或抗體片段融合至內化受體之配體或可結合內化受體或膜蛋白之抗體或抗體片段。在實施例中，在結合之後，雙特異性調節劑可使得細胞表面分子（例如所關注分子，諸如所關注蛋白）被細胞內化，且在一些實施例中，經內化細胞表面分子可被降解。在一些實施例中，將與雙特異性調節劑接合之治療劑遞送至細胞。在各種實施例中，雙特異性調節劑可靶向單重或多重膜蛋白。

【0005】 在一些實施例中，揭示使用本文揭示之雙特異性調節劑改良經內化細胞表面蛋白之降解的試劑及方法。在一些實施例中，此等試劑及方法可用於將治療劑有效遞送至細胞。在一些實施例中，將對某些蛋白酶敏感之肽連接子插入雙特異性調節劑中。在一些實施例中，肽連接子對組織蛋白酶敏感。

【0006】 揭示編碼此等分子之核酸、含有該等核酸之載體、及含有該等載體及/或表現如本文所揭示之雙特異性調節劑分子的細胞。

【0007】 在一些實施例中，揭示向對象投予雙特異性調節劑之方法。

【0008】 在一些實施例中，本文揭示之組成物及方法可用於癌細胞及非癌細胞。

【圖式簡單說明】

【0009】 提供某些繪示、圖表、或流程圖以允許較佳理解本發明。然而，應注意，圖式僅繪示本發明之選定實施例，且因此不應將其視為對範疇之限制。存在本發明之額外且同等有效的實施例及應用。

[圖1]係繪示患者中之CAR-T細胞療法之示意圖。

[圖2]繪示使用免疫抑制劑治療CAR-T細胞療法之後觀測到之毒性的示例性方法。

[圖3]繪示使用自殺基因或消除標記物治療CAR-T細胞療法之後觀測到之毒

性的示例性方法。

[圖4]繪示使用可逆基因切換治療CAR-T細胞療法之後觀測到之毒性的示例性方法。

[圖5]繪示作為增強CAR-T細胞功效之策略的可逆CAR-T調控機制。

[圖6]繪示使用如本文所揭示之靶向CAR內化及/或降解（雙特異性調節劑，包括TransTAC分子）（TransTAC係運鐵蛋白受體介導之靶向嵌合體(Transferrin receptor-mediated TArgeting Chimera)）控制CAR-T細胞活化之示例性方法。

[圖7]繪示TransTAC技術（例如，一種雙特異性調節劑）之示例性示意圖。細胞外蛋白（例如具有細胞外域之膜蛋白）可藉由用雙特異性調節劑（示為膜蛋白特異性抗體-運鐵蛋白融合蛋白），將例如針對目標膜蛋白之抗體（或其配體）繫栓至運鐵蛋白受體而選擇性內化及降解。

[圖8]繪示雙特異性調節劑/TransTAC技術之另一示例性示意圖。

[圖9]繪示雙特異性調節劑/TransTAC技術之另一示例性示意圖。

[圖10]繪示展示抗EGFR親和抗體-Fc-Tr TransTAC分子之表現（**左**）及與MCF10A EGFR過度表現細胞系一起培育TransTAC分子對EGFR水平之影響（**右**）的結果。

[圖11A]至[圖11B]繪示展示與A549細胞一起培育TransTAC分子對EGFR水平之影響(**A**)及MCF10A EGFR細胞殺滅(**B**)的結果。

[圖12]繪示展示TransTAC靶向有效內化受體的結果。

[圖13]繪示展示各種TransTAC蛋白在經培養細胞中之表現的示例性結果。

[圖14]繪示展示對CD19具有特異性之CAR之TransTAC靶向有效降低CAR水平（例如CAR被內化）的結果。

[圖15]繪示展示對CD19具有特異性之CAR的TransTAC靶向有效內化CAR的示例性結果。

[圖16]繪示展示在K562細胞存在下，Jurkat細胞上對CD19具有特異性之CAR的TransTAC靶向抑制Jurkat細胞活化的示例性結果。**[圖17]**繪示展示對CD19具有特異性之CAR之TransTAC靶向內化CAR/抑制CAR-T活化的示例性結果。

[圖18]繪示展示在K562細胞存在下對CD19具有特異性之TransTAC分子阻斷CAR-T細胞活化，且亦展示在K562細胞不存在下，TransTAC分子對Jurkat細胞具有極小作用之示例性結果。

[圖19A]至[圖19B]繪示CARTrap分子（CAR可結合之域與Fc區融合）、可結合CAR及內化受體之TransTAC分子、及可結合CAR及內化受體之TransTAC分子之二聚體的示意圖(**A**)，及在表現CAR之細胞上使用分子對CAR水平的結果(**B**)。

[圖19C]繪示**圖19B**中之細胞上之靶向CAR之螢光顯微圖。

[圖20A]至[圖20B]、**[圖20C]**、**[圖20D]至[圖20E]**、**[圖20F]至[圖20G]**、**[圖20H]**、及**[圖20I]**繪示經內化CAR不降解，但連接子工程改造（此處併入組織蛋白酶敏感性連接子）引起CAR降解之實施例。(**A**)展示用於此研究之各種分子的示意圖。GFLG指示對溶酶體組織蛋白酶敏感之Gly-Phe-Leu-Gly肽連接子 (SEQ ID NO: 118)。(**B**)展示當使用(**A**)中之各種分子時靶向CAR（抗CD3z）及肌動蛋白對照物（β-肌動蛋白）之西方墨點圖。(**C**)展示來自(B)之資料的圖式，其中CAR水平相對於β-肌動蛋白水平正規化。(**D**)展示使用(**A**)中之其他分子的如上西方墨點圖。(**E**)展示來自(**D**)之正規化資料之圖式。(**F**)展示可結合CAR及內化受體之TransTAC分子之二聚體的示意圖，其亦含有GFLG連接子 (SEQ ID NO: 118)。(**G**)展示使用(**F**)中所示之分子的西方墨點圖。(**H**)展示來自(**F**)之正規化資料之圖式。(**I**)展示篩選具有改良之抑制效能的額外組織蛋白酶敏感性TransTAC分子的結果。**圖20F**揭示「GFLG」為SEQ ID NO: 118。

[圖21A]至[圖21B]展示展現在Jurkat細胞(**A**)及初代T細胞(**B**)中，相比於CARTrap（CAR可結合之域與Fc區融合）之抑制，T細胞活性之TransTAC抑制更

強力之結果。

[圖22A]及**[圖22B]**展示繪示CAR-TransTAC停止CAR-T細胞之腫瘤細胞殺滅，且當移除TransTAC分子時，CAR-T之腫瘤細胞殺滅恢復的結果。

[圖23A]至[圖23B]展示研究中所用之分子，包括基於親和抗體之EGFR TransTAC分子的示意圖(**A**)。(**B**)展示使用(**A**)中所示之分子自A549細胞表面移除EGFR之結果。資料展示使用基於親和抗體之TransTAC分子產生良好結果（IC_{50}改良大約10倍至50倍）。

[圖23C]至[圖23D]展示如使用MTT細胞增殖分析所測量，藉由(**A**)中所示之分子抑制細胞增殖的結果。資料展示使用基於親和抗體之TransTAC分子產生良好結果（IC_{50}改良大約10倍至50倍）。

〔**圖24A**〕係使用TransTAC技術內化使用CD20（例如非或緩慢內化受體）之抗體藥物接合物(ADC)，以自ADC（例如靶向B細胞惡性病之基於CD20之ADC）釋放所轉運之小分子的示例性方法之示意圖。

[圖24B]至[圖24C]展示此研究中所用之分子的示意圖(**B**)及測量分子之內化及降解的西方墨點法結果(**C**)。**圖24B**揭示「GFLG」為SEQ ID NO: 118。

[圖24D]展示來自**圖54(C)**之正規化資料之圖式。

[圖25A]至[圖25B]繪示展現藉由TransTAC內化蛋白及內化之可逆性之示例性資料。

[圖26]展示展現TransTAC可干擾IFNγ產生之示例性資料。

[圖27A]及**[圖27B]**展示各種細胞上之運鐵蛋白受體表現之示例性資料。

[圖28]展示可藉由TransTAC調控之細胞表面分子之一些實例。

[圖29A]及**[圖29B]**展示展現TransTAC可降解細胞中的EGFR及介導降解之基礎細胞機構之示例性資料。

[圖30A]、**[圖30B]**、及**[圖30C]至[圖30D]**展示用TransTAC治療肺癌之示例性

方法。**圖30B**揭示「GGGS」為SEQ ID NO: 147及「GFLG」為SEQ ID NO: 118。

[圖31]展示展現具有連接子變體之TransTAC可使CAR在CAR-Jurkat細胞中降解之示例性資料。

[圖32A]及**[圖32B]**展示展現TransTAC可降解乳癌細胞中之PD-L1的示例性資料。

[圖33]展示展現TransTAC可使淋巴瘤細胞中之CD20降解的示例性資料。

[圖34A]至[圖34C]及**[圖34D]**展示示例性TransTAC分子，其包括蛋白酶敏感性連接子，及用該等分子獲得之示例性資料。

[圖35]展示用含有各種蛋白酶敏感性連接子之TransTAC分子獲得的示例性資料。**圖35**揭示「GFLG」為SEQ ID NO: 118。

[圖36A]至[圖36C]展示示例性TransTAC分子，其包括對運鐵蛋白結合具有特異性之抗體片段，及用該等分子獲得之示例性資料。

[圖37A]至[圖37B]展示TransTAC分子的實例及用該等分子獲得之示例性資料。

[圖38]展示在TransTAC之情況下使用之抗體藥物接合物之示例性圖式。

[圖39]展示藉由各種抗體藥物接合物分子，包括TransTAC藥物接合物分子獲得之示例性資料。

[圖40A]、**[圖40B]**、及**[圖40C]**展示藉由各種抗體藥物接合物分子，包括TransTAC藥物接合物分子獲得之示例性資料。

[圖41]展示各種TransTAC藥物接合物分子之示例性資料。

[圖42A]至[圖42E]及**[圖42F]至[圖42H]**展示TransTAC技術及TfR表現分析之示例性概述。**(A)**示例性TransTAC技術之示意圖。TransTAC在細胞表面誘導TfR與POI緊密接近，引起複合物共內化至早期胞內體(early endosome, EE)，其中組織蛋白酶裂解TransTAC且將POI與TfR分離。POI隨後遷移至晚期胞內體(late

endosome, LE)/溶酶體以降解，而TfR再循環回細胞表面。**(B)**繪示示例性TransTAC蛋白。製造TransTAC有效降解劑之一些示例性設計包括：(1)含有二個抗TfR結合子以結合且使TfR二聚體為胞吞作用作好準備(priming)，(2)在抗POI結合子與Fc之間具有組織蛋白酶B敏感性連接子，以胞內體裂解而將POI與再循環TfR分離，及(3)使用抗體結合子而非原生TF配體，以減少至再循環胞內體(recycling endosome, RE)之遷移。**(C)**各種非致瘤及癌細胞系之相對細胞表面TfR表現水平藉由流式細胞術表徵。相較於非致瘤細胞系，癌細胞系表現較高水平之TfR。資料表示3次獨立實驗。**(D)**基於MERAV資料庫，相較於正常組織，原發腫瘤中之相對TFRC RNA表現水平。TFRC表現在大部分腫瘤中顯著高於對應正常組織。（**圖42F**及**圖42G**中之T檢定展示總體上比較腫瘤與健康組織的顯著性(p=3.98e-89)，且得到14/19之個別腫瘤/健康組織對。女性生殖組織係子宮內膜、子宮頸、輸卵管、子宮肌層、卵巢、胎盤、及子宮。中樞神經系統(central nervous system, CNS)組織係基底神經節、腦幹、大腦皮質、海馬區、脊髓、及前庭上核。腦組織係丘腦下部、腦下腺、丘腦、神經節、及節狀神經節）。**(E)**原生T細胞中之相對TFRC RNA表現水平。與不活化T細胞相比，TfR在活化CD4及CD8 T細胞中上調大約6倍，具有統計顯著性（對於CD4 T細胞，p=1.25e-68，且對於CD8 T細胞，p=4.81e-68，**圖42H**）。

[圖43A]至[圖43L]展示示例性TransTAC降解劑工程改造。**(A)**示例性CAR-TransTAC及對照物之示意圖。TransTACv0.1具有單一CD19NT.1域、單一TF、及杵-臼(knob-in-hole, KIH) Fc，v0.2具有二個CD19NT.1、二個TF、及連接結合子之同二聚Fc，v0.4含有CD19NT.1與Fc之間的組織蛋白酶敏感性連接子，v0.5含有用於TfR結合之H7 scFv，v1.0含有H7及組織蛋白酶敏感性連接子。**(B)**經myc標記之抗CD19 CAR受體之示意圖。**(C)**經TransTACv0.1、v0.2、及對照物處理之CAR-Jurkat中之細胞表面CAR表現水平的流式細胞術測量結果。TransTACv0.2產生之

CAR自細胞表面之清除率高於v0.1且無鉤子效應(hook effect)。資料表示2次獨立實驗。**(D)**藉由西方墨點法之經TransTAC處理之CAR-Jurkat中之全細胞CAR水平之表徵。TransTACv1.0降解大約80% CAR；v0.2未引起顯著CAR降解。（**E至H**）展示不同TransTAC改變POI之細胞內遷移之示意圖。v0.4及v1.0中之組織蛋白酶敏感性連接子之裂解使得POI與TfR分離，因此增強POI之LE/溶酶體遷移及降解；v0.5及v1.0中之H7 scFv減少複合物至RE之遷移，因此當存在裂解連接子時增加EE及後續蛋白分解加工中POI之比例。**(I, J)**用各種TransTAC分子處理之共表現CAR-GFP（綠色）及胞內體/溶酶體標記物-mCherry（紅色）之希拉細胞(Hela cell)之代表性螢光影像。細胞核用Hochest（藍色）染色。未經處理(UT)或經對照物處理之細胞之CAR-GFP侷限於細胞膜。v0.5及v1.0引起CAR-GFP之有效降解，由顯著更低GFP信號體現。經v0.2處理之細胞主要將CAR運輸至RE，展示CAR-GFP與mCherry-Rab11之共定位（白色箭頭）。經v0.5處理之細胞將CAR運輸至EE，展示CAR-GFP與mCherry-Rab5之共定位（白色箭頭）。**(K)** CAR-GFP與Rab5 (EE)、EEA1 (EE)、及Rab11 (RE)標記物共定位之皮爾森(Pearson)關聯度分析。T檢定展示用v0.2相對於v0.5處理之細胞之Rab5、EEA1、Rab11與CAR共定位統計上不同。**(L)** CAR-GFP與Rab7 (LE)及Lamp1（溶酶體）標記物共定位之皮爾森關聯度分析。T檢定展示v0.2相對於v0.4及v0.5相對於v1.0之Rab7及Lamp1與CAR共定位在統計上顯著。對於k及l，用於各分析之細胞數目如下：對於v0.2，對於EEA1、Rab5、及Rab11標記物分別係N=12、N=12、及N=13。對於v0.5，對於EEA1、Rab5、及Rab11標記物分別係N=10、N=22、及N=15。對於v0.2、v0.4、v0.5、及v1.0，Lamp1標記物分別N=16、N=21、N=13、及N=13。

[圖44A]至[圖44D]展示研發用於各種膜目標之TransTAC降解劑的實例。**(A)**本發明研究中由TransTAC靶向之膜蛋白的示意圖。此等目標係表現於癌細胞或免疫細胞表面上之合成或原生、單重或多重蛋白。**(B)**藉由西方墨點法分析之

MDA-MB-231乳癌細胞中TransTAC之PD-L1降解。阿特珠單抗(atezolizumab)之scFv或Fab形式用作PDL1結合部份。**(C)** A549肺癌細胞中TransTAC之EGFR降解。親和抗體用作EGFR結合部份。**(D)** TransTAC之CD20降解。利妥昔單抗(rituximab)之Fab形式用作CD20結合部份。

[圖45A]至[圖45H]及**[圖45I]**展示TransTAC、機制、及活體內表徵之示例性結構-活性關係(structure-activity relationship, SAR)研究。**(A)**經TransTAC處理之CAR-Jurkat中之細胞表面CAR水平之時程測量結果，揭露TransTAC介導之CAR內化之快速動力學。**(B)**呈不同蛋白幾何結構之由一或二個抗POI及抗TfR結合子之複本組成的CAR-TransTAC變體之示意圖。**(C)**用(B)中概述之CAR-TransTAC變體處理之CAR-Jurkat中的細胞表面CAR水平測量結果。結果突出顯示在調節蛋白內化中具有二個相對於一個TfR結合子（v0.5相對於v0.7）及幾何結構（v0.8相對於v0.9）的影響。資料表示3次獨立測量。**(D)**與H7-Fc融合蛋白之競爭分析。在H7-Fc下觀測到CAR內化之濃度依賴性減少，證明內化經由TfR介導。資料表示3次獨立測量。**(E)** TransTAC基礎降解路徑之研究。因為在用EGFR-TransTAC處理之A549細胞中降解由巴弗洛黴素(bafilomycin)充分抑制，完整溶酶體功能對於降解而言係關鍵的。**(F)** TransTAC處理下之全細胞TfR水平測量結果。在經PDL1 TransTAC處理之MDA-MB-231細胞中TfR水平保持恆定，同時PD-L1降解。**(G)**評估經由IP注射之TransTAC安全性及血清半衰期的小鼠實驗之示意圖。**(H)** TransTAC或對照IgG注射之後隨時間推移小鼠之體重監測。結果揭露，小鼠體重隨時間推移無可觀測的影響，展示分子耐受良好。每處理組N=2。**(I)**隨時間推移CD20-TransTAC及IgG對照物之血漿水平之西方墨點法定量。每處理組N=2。

[圖46A]至[圖46G]展示EGFR-TransTAC對耐TKI性肺癌細胞之示例性靶向。**(A)**在肺癌細胞中產生耐藥性突變及可用治療選項之示意圖。EGFR Del19及L858R突變體可藉由第一代及第二代TKI靶向，T790M可由奧希替尼(osimertinib)

靶向，但具有額外C797S突變之細胞無可用的靶向療法選項。**(B)**設計成具有不同可裂解連接子及TfR結合子之EGFR TransTAC的示意圖。**(C)**用(**B**)中所繪示之EGFR TransTAC變體處理之PC9 WT細胞之細胞存活率分析。v0.5及v1.0引起強力細胞抑制；親和抗體-Fc對照物或v0.2無作用。資料表示3次獨立實驗。**(D)**展示PC9 WT細胞及PC4 GR4 C797S細胞中之有效TransTAC1.0介導之EGFR降解的西方墨點圖。**(E)**經TransTAC及TKI處理之肺癌細胞PC9 WT、PC9 GR4、PC9 GR4 C797S、及正常纖維母細胞系HFF-1之細胞存活率分析。PC9 WT細胞對所有三種TKI均有反應；含有T790M突變之PC9-GR4對吉非替尼(gefitinib)呈現耐藥性；PC9 GR4 C797S除阿法替尼(afatinib)及吉非替尼之外亦對奧希替尼呈現耐藥性；所有三個PC9細胞系均由EGFR-TransTAC抑制。TKI及TransTAC均未引起HFF-1細胞系中之顯著毒性。資料表示3次獨立實驗。**(F)**與TKI及卡鉑/太平洋紫杉醇化學療法組合相比，在PC9 WT癌細胞及HFF-1健康細胞之共培養分析中，測試TransTAC功效及特異性。PC9 WT細胞及HFF-1細胞分別表現GFP及mCherry。TransTAC及TKI特異性抑制PC9 WT癌細胞，同時避開HFF-1細胞；化學療法抑制二種細胞類型。**(G)**使用PC9 GR4 C797S癌細胞及HFF-1健康細胞共培養進行(F)之實驗。TransTAC及化學療法抑制癌細胞，但TKI不抑制；另外，TransTAC及TKI對HFF-1細胞不產生細胞毒性，但化學療法治療抑制HFF-1。

[圖47A]至[圖47B]展示野生型(wildtype, WT) CD19胞外域及變體之Fc融合物之示例性表徵。CD19ecto-WT-Fc展示SDS-PAGE凝膠中之聚集，而來源於酵母呈現之變體卻不。在四種變體中，鑒於CD19NT.1之高表現水平，選擇其進行CAR-TransTAC工程改造。

[圖48A]至[圖48E]展示由TransTAC變體介導之示例性不同CAR降解效率。**(A)**不同代之CAR-TransTAC及CD19NT.1-Fc對照物之示意圖。**(B)**展示對照物及v0.2均不引起CAR降解之西方墨點圖。**(C)**展示v0.4-GFLG之西方墨點圖，其含有

CD19NT.1與Fc域之間的組織蛋白酶敏感性GFLG連接子（SEQ ID NO: 118），引起大約40至50%之CAR降解。含有Fc與TF域之間的可裂解連接子的v0.3-GFLG不引起顯著CAR降解，可能歸因於Fc介導之CAR再循環。**(D)**展示v0.4之不同連接子變體引起不同CAR降解效率之西方墨點圖。**(E)**展示v1.0之不同連接子變體引起不同CAR降解效率之西方墨點圖。在所有變體中，連接子GFLG-VR及VR展示最高降解。**圖48D**揭示「GGFG」為SEQ ID NO: 146。**圖48E**揭示「GFLG」為SEQ ID NO: 118。

[圖49A]至[圖49D]及**[圖49E]至[圖49F]**展示經內化CAR與各種胞內體/溶酶體標記物之示例性共定位分析。（**A至C**）用各種TransTAC或對照物處理之共表現CAR-GFP（綠色）及胞內體/溶酶體標記物-mCherry（紅色）之希拉細胞之代表性螢光影像。EEA1：EE標記物，Rab7：LE標記物，Lamp1：溶酶體標記物。細胞核用Hochest（藍色）染色。**(D)**CAR-GFP與五種胞內體/溶酶體標記物共定位之皮爾森關聯度分析。T檢定展示用v0.2相對於v0.5處理之細胞之Rab5、EEA1、Rab11與CAR共定位統計上不同，且v0.2相對於v0.4及v0.5相對於v1.0之Rab7及Lamp1與CAR共定位在統計上顯著。用於分析之細胞數目如下：對於對照物、UT、v0.2、v0.4、v0.5、及v1.0，EEA1標記物分別係N=5、N=4、N=12、N=15、N=10、及N=11。對於對照物、UT、v0.2、v0.4、v0.5、及v1.0，Rab5標記物分別係N=12、N=11、N=12、N=15、N=22、及N=17。對於對照物、UT、v0.2、v0.4、v0.5、及v1.0，Rab7標記物分別係N=9、N=7、N=8、N=12、N=26、及N=11。對於對照物、UT、v0.2、v0.4、v0.5、及v1.0，Rab11標記物分別係N=9、N=6、N=13、N=13、N=15、及N=22。對於對照物、UT、v0.2、v0.4、v0.5、及v1.0，Lamp1標記物分別係N=17、N=12、N=16、N=21、N=13、及N=13。（**E至F**）將組織蛋白酶敏感性連接子併入至TransTAC中增強LE/溶酶體遷移。用TransTACv0.2相對於v0.4處理之共表現CAR-GFP（綠色）及mCherry-Rab7或Lamp1-mCherry（紅色）之希拉

細胞之代表性螢光影像。細胞核用Hochest（藍色）染色。在比v0.2影像1000×更多暴露下收集v0.4 GFP影像，以得到足夠GFP信號用於圖2i中之皮爾森係數分析。經v0.4處理之細胞展示經內化CAR-GFP與mCherry-Rab7及Lamp1之共定位（白色箭頭）。

[圖50A]至[圖50C]展示用於各種膜蛋白之TransTAC降解劑之示例性表徵。不同連接子及幾何結構設計引起不同的降解效率。**(A)**展示對照物或v0.2及v0.4 PDL1 TransTAC變體不引起MDA-MB-231細胞中許多目標降解之西方墨點圖。**(B)**展示EGFR TransTACv0.2不引起A549細胞中許多目標降解，而具有不同連接子之v0.4或v1.0引起不同程度之降解之西方墨點圖，其中v1.0-EVR及GFLG-VR產生最高降解效率。**(C)**展示利妥昔單抗-scFv-Fc對照物不引起Raji細胞中顯著CD20降解之西方墨點圖。

[圖51A]至[圖51E]展示TransTAC調控初代CAR-T細胞活性之實例。(A)使用CAR-TransTAC可逆地控制CAR-T細胞之示意圖。CAR自細胞表面之TransTAC介導之移除防止CAR-T細胞與CD19+腫瘤細胞接合，因此抑制細胞介素釋放及細胞毒性。**(B)**初代CAR-T細胞共培養分析之設置之示意圖。測量分泌之IFN-水平以判定在CD19+ A375細胞及TransTAC存在下之CAR-T細胞活化水平；活細胞螢光顯微法用於判定抗腫瘤作用。**(C)**用IFN分裂-螢光素酶分析(Promega)測量在(b)中所述之共培養分析中之人類初代CAR-T細胞IFN-釋放。IFN-分泌被TransTACv0.4以劑量依賴性方式抑制。TransTAC展示大約0.4 nM之IC50。資料表示2次獨立實驗。**(D)**展示用CAR-TransTACv4可逆地控制CAR-T細胞介導之A375殺滅的經mCherry標記之A375細胞之螢光顯微圖。**(E)**亮場與mCherry通道影像之重疊，展示CAR-T細胞介導A375殺滅活性在TransTAC隨時間推移清除之後恢復。

[圖52A]至[圖52C]展示EGFR TransTAC之示例性表徵。**(A)**展示EGFR-TransTAC使得過度表現EGFR之HEK293細胞中之40至50%目標降解之西方墨點

圖，該水平顯著低於A549及PC9細胞，可能因為TfR表現水平較低。**(B)**基於別處呈現之資料，PC9細胞中之TransTACv1.0及TKI阿法替尼、吉非替尼、及奧希替尼之IC50。**(C)**反映腫瘤/健康細胞對各種處理之不同敏感性的PC9 (GFP)/HFF-1 (mCherry)細胞比率之流式細胞術分析。資料表示3次獨立實驗。

[圖53A]至[圖53G]展示功能化雙特異性調節劑藥物接合物之實例。**圖53B**揭示「GFLG」為SEQ ID NO: 118。

[圖54A]至[圖54C]展示使用抗體藥物接合物(ADC)或與雙特異性調節劑接合之治療劑（在圖式中稱為降解劑-ADC或DDC）將治療劑傳遞至細胞的示例性示意圖。**(A)**展示ADC可對於非內化、緩慢內化、或再循環細胞表面目標無效。傳統ADC在靶向天然地遷移至溶酶體以進行降解及藥物釋放之自內化及降解受體時起作用。**(B)** DDC（具有接合治療劑之雙特異性調節劑）由於其驅動目標及結合降解劑之溶酶體遷移，從而在二種情形下允許有效藥物釋放，可有效針對內化、及非內化、及再循環、及非再循環目標。**(C)**目標細胞上之所有受體用於遞送DDC之情況下，有效細胞內藥物濃度之示例性模擬。

[圖55A]至[圖55F]及[圖55G]展示設計CD20 TransTAC降解劑及其在影響B細胞活化方面之作用的實例。(**A**) CD20 TransTAC之示例性機制。在實施例中，TransTAC可係一個臂結合所關注目標（諸如CD20），且另一個臂結合運鐵蛋白受體(transferrin receptor, TfR)之異雙特異性抗體，其中組織蛋白酶敏感性連接子橋接二個結合域。不希望受理論約束，誘導CD20與TfR接近可引起CD20及TfR共胞吞至早期胞內體中，其中組織蛋白酶可裂解掉連接子。CD20及其結合子可遷移至溶酶體以降解，而TfR及其結合子可再循環。(**B, D**)基於Fab或scFv之CD20 TransTAC及對照物之示意性實例。(**C**)展示其他示例性CD20 TransTAC分子。(**E, F, G**)探究CD20在B細胞活化中之作用的實驗之示意圖及示例性結果。人類B細胞系Raji細胞用TransTAC處理以誘導CD20降解，及用對照物處理24小時。次日，

對細胞進行計數且等分至分析盤中。在盤中靜置1小時之後添加F(ab')2抗人類IgG及IgM以活化細胞。第二天，測量B細胞活化標記物CD69及CD86以判定B細胞活化之水平。

[圖56A]至[圖56B]及[圖56C]至[圖56F]展示靶向Raji淋巴瘤細胞中CD20 DDC實施例相較於ADC之活體外及活體內活性。**(A)**描繪1類DDC之示例性示意圖，其中經加工之TransTAC藥物接合物遵循TfR再循環路徑，產生低藥物釋放功效。在此實例中，展示治療劑與雙特異性調節劑之Fc區的接合。細胞存活率分析展現相較於ADC對應物，用此類DDC處理之Raji細胞之癌細胞靶向功效適度改良。資料表示三次獨立實驗，且誤差條表示標準偏差。**(B)** 2類DDC之示例性圖示，其中經加工之TransTAC藥物接合物伴隨目標蛋白進行溶酶體介導之降解，得到顯著較高藥物釋放功效。在此實例中，展示治療劑與所關注CD20蛋白結合子(POIB)之接合。用ADC及DDC處理之Raji細胞之細胞存活率分析展現DDC具有<100 pM之IC50，反映相比於ADC對應物超過100倍之改良。資料表示三次獨立實驗，其中誤差條指示標準偏差。**(C)**概述腫瘤抑制研究及通用處理程序之示例性示意圖。將經GFP標記之Raji細胞皮下注射至雌性裸小鼠之側腹中。**(D)**在腹膜內投予ADC及DDC之後檢查裸小鼠異種移植模型中之抗腫瘤功效。PBS充當媒劑對照物。對於PBS，樣本大小係N=4，對於ADC，N=4，且對於DDC，N=7，其中經由測徑規判定腫瘤大小。**(E)**西方墨點法分析展現在DDC存在下之中靶CD20降解，但在ADC或PBS對照物下沒有。**(F)**跨越三個處理組之小鼠的存活率曲線。卡本-麥爾(Kaplan-Meier)存活率曲線指示相較於經ADC或PBS處理之對照組，經DDC處理之負載腫瘤小鼠的存活率改良。

[圖57A]至[圖57B]展示**(A)**相較於GFLGGVR (SEQ ID NO: 144)之裂解，藉由重組組織蛋白酶B在pH 4.4下酵母上之指示連接子的裂解。**(B)**相較於GFLGGVR (SEQ ID NO: 144)，藉由重組組織蛋白酶B在pH 6.4下酵母上之指示連接子的裂

解。**圖57A**按出現順序分別揭示SEQ ID NOS 124至138、144、140、145、143、141、139及148。**圖57B**按出現順序分別揭示SEQ ID NOS 127、125、139至141、126、129、137、133、132、124、134、130、142、145、136、147、143、144、138、135及131。

【實施方式】

【0010】 相關申請案之交互參照

【0011】 本申請案主張於2022年9月20日申請之美國臨時專利申請案第63/376,389號及於2023年4月28日申請之美國臨時專利申請案第63/462,828號之優先權，該等臨時專利申請案之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0012】 本文中所引用之所有專利、專利申請案及公開案均特此以全文引用之方式併入本文中。此等公開案之揭示內容特此以全文引用的方式併入本申請案中，以更全面地描述截至本文中描述及主張之本發明為止，如所屬技術領域中具有通常知識者已知之目前最佳技術。

【0013】 本專利揭示內容含有受著作權保護之材料。著作權所有者不反對該專利文獻或專利揭示內容如其出現在美國專利及商標局之專利檔案或記錄中一般，而被任何人傳真複製，但在其他情況下保留任何及所有著作權。

【0014】 靶向蛋白降解(Targeted protein degradation, TPD)係藥物探索及藥理學中正在快速成長之領域。作為對傳統藥物模態(modality)之補充，TPD分子提供解決具有挑戰性之目標、提高當前使用之藥物之治療潛能、及其類似者的新穎治療機制。儘管此領域中之許多工作係專注於針對細胞內目標之小分子，但誘導細胞外蛋白之靶向降解係一個新的機遇。在一些實施例中，用於靶向此類降解之試劑亦可用於將與該等試劑接合之治療劑遞送至細胞。在一些實施例中，治療劑與經歷靶向降解之分子的接合可改良某些藥物之遞送。

【0015】 鐵係細胞之基本元素，且其運輸藉由運鐵蛋白受體(TfR)推進。TfR以每秒500個分子/細胞之平均內化速率，作為再循環受體經歷快速胞吞作用，使得其成為已知之內化最快之受體之一。此外，TfR在對鐵具有高需求之細胞中上調。此包括快速分裂癌細胞及活化T細胞。此等細胞中之TfR表現高於非分裂或緩慢分裂之正常組織。TfR可以可使用本文所描述之試劑及方法之足夠水平在非癌細胞上表現。

【0016】 在本文中，利用TfR之此等特徵且採用蛋白工程改造策略來研發用於使藥物靶向至細胞之新技術。本文中，此技術之平台稱為運鐵蛋白受體靶向嵌合體(TransTAC)，且在本文中可稱為雙特異性調節劑。在一些實施例中，TransTAC係使所關注蛋白(protein of interest, POI)與TfR在細胞表面緊密接近，並誘導POI/TfR複合物之胞吞作用及隨後之溶酶體介導之POI降解的異雙特異性抗體。TransTAC可有效降解各種類型之膜蛋白，包括單重、多重、原生、及合成受體，展示各種細胞系統中所有目標之超過80%之降解效率。TransTAC之值得注意的特徵係其靶向內化之快速動力學，以分鐘計之時間標度發生，使其成為快速減弱細胞表面表現，且有效遞送與TransTAC分子接合之藥物之有價值的分子工具。此外，TransTAC分子係完全重組、模組化、及癌症特異性的。此等性質使得TransTAC成為用於以疾病特異性方式操縱細胞表面目標之多樣化技術。

【0017】 TransTAC在基本研究及轉化應用中均可具有廣泛適用性。本文中展現TransTAC將治療劑遞送至細胞之非限制性應用。

【0018】 TransTAC係將再循環配體/受體相互作用重新用於靶向蛋白內化及降解之首種雙特異性調節劑技術，從而可以顯著地擴大在細胞表面上可適合於此類目的之效應子的範疇。

【0019】 嵌合抗原受體(chimeric antigen receptor, CAR) T細胞已成為用於患有惡性血液病之患者之有前景的療法（**圖1**）。然而，在一些情況下，CAR-T療

法可在接受此等細胞之患者中引起副作用，包括細胞介素釋放症候群(cytokine-release syndrome, CRS)及免疫效應細胞相關神經毒性症候群(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)。

【0020】 已產生若干調控機制來活體內控制CAR-T細胞，以應對此等不良事件。然而，因為在CAR-T臨床試驗中持續報導出現毒性及死亡，此等策略尚未令人滿意地滿足當前需求。

【0021】 本文揭示調節CAR-T細胞活性以及使治療劑靶向至其他細胞膜蛋白（例如受體）之模組化及可逆之新策略。通常，方法不需要對CAR-T細胞進行額外基因工程改造。在一些實施例中，此等策略可調節CAR-T毒性。在一些實施例中，此等策略可增加CAR-T細胞療法之功效。在一些實施例中，此等策略係基於靶向受體之內化及治療劑之遞送。

【0022】 在一些實施例中，雙特異性調節劑，包括例如運鐵蛋白受體介導之靶向嵌合體或TransTAC分子，可將CAR受體共定位至內化細胞表面蛋白。在實施例中，雙特異性調節劑可下調CAR之細胞表面水平。在實施例中，雙特異性調節劑可抑制CAR-T細胞活化及/或功能。

【0023】 在實施例中，雙特異性調節劑可具有第一部分或部份，其係特異性結合細胞上之目標分子（例如所關注分子，諸如所關注蛋白，如CAR、EGFR、CD20）的抗體、抗體片段、或替代性抗體骨架，及第二部分或部份（例如運鐵蛋白或抗體或抗體片段），其可結合細胞表面上之內化分子（例如運鐵蛋白受體）。在實施例中，雙特異性調節劑可具有係細胞上之目標蛋白之抗原或配體（例如針對CD19特異性CAR，CD19抗原或其變體）的第一部分。在實施例中，雙特異性調節劑可具有係可特異性結合細胞上之目標分子（例如所關注分子，諸如所關注蛋白）的抗體或抗體片段的第一部分。雙特異性調節劑可具有結合細胞表面上之內化蛋白（例如運鐵蛋白受體）的第二部分。雙特異性調節劑與目標分子及

內化蛋白的結合引起目標分子內化。

【0024】 在一些實施例中，雙特異性調節劑具有與其接合之治療劑。在一些實例中，治療劑可與雙特異性調節劑之第一部份（例如所關注蛋白結合子或POIB）接合。在一些實施例中，治療劑可與雙特異性調節劑之其他區域接合。在一些實施例中，治療劑可與第一部份與第二部份（運鐵蛋白受體結合子或TRB；或運鐵蛋白受體結合構件）之間的連接子接合。在一些實施例中，此連接子可具有抗體Fc區。在一些實施例中，治療劑可與此抗體Fc區接合。在一些實施例中，治療劑可藉由生物接合反應與雙特異性調節劑接合。

【0025】 在一些實施例中，雙特異性調節劑不需要對CAR-T受體或CAR-T細胞進行工程改造且可應用於已經批准或正在臨床研發之CAR-T療法。

【0026】 在其他實施例中，雙特異性調節劑可係可逆的。可逆性可提供對CAR-T細胞活性之微調，例如以進行毒性管理及/或使細胞再生以繼續治療。

【0027】 在一些實施例中，雙特異性調節劑可針對靶向不同腫瘤抗原之CAR-T細胞，例如藉由替換設計中所用之組分來定製（亦即捕獲劑(trap)及/或調節劑可係模組化的）。在一些實例中，雙特異性調節劑可靶向至除嵌合抗原受體(CAR)以外的膜蛋白或受體。

【0028】 亦揭示用於增強CAR-T功效之方法。CAR-T細胞之暫時「休息(rest)」可逆轉CAR-T耗竭。在一些實施例中，藉由使CAR-T細胞在「活動(active)」與「休眠(resting)」狀態之間交替，所揭示之可逆CAR調節劑可增加CAR-T細胞之功效。

【0029】 亦揭示靶向癌細胞，包括具有耐藥性突變之癌細胞之方法。癌症可快速演化以逃避療法，一般產生導致治療失敗及疾病再發之耐藥性突變。EGFR之C797S突變例如在非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)之治療中引起挑戰。C797S突變在用第三代EGFR酪胺酸激酶抑制劑(tyrosine kinase

inhibitor, TKI)奧希替尼治療後大約10至26%之NSCLC患者中出現，其影響關鍵殘基C797，該殘基與不可逆TKI形成共價鍵。因此，現有TKI對疾病變得無效。需要研發靶向此等耐藥性致癌基因之藥物。

【0030】 揭示EGFR TransTAC降解劑之研發，其用於靶向EGFR驅動肺癌，包括具有C797S突變之患者群體。本文展示(1) EGFR TransTAC可有效地降解耐藥性EGFR突變蛋白且從而抑制癌症生長，及(2) EGFR TransTAC可由於癌細胞上TfR過度表現而特異性地靶向癌細胞，同時避開健康細胞。本文所揭示之試劑及方法可用於並非癌細胞之細胞上。

【0031】 本文中提供一或多個實施例之詳細描述。然而，應理解，本發明可以各種形式體現。因此，本文所揭示之特定細節不應解釋為限制性的，而係作為申請專利範圍之依據及作為教示所屬技術領域中具有通常知識者以任何適當方式採用本發明的代表性依據。

【0032】 除非上下文另外明確規定，否則單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個指示物。當與用語「包含(comprising)」結合用於申請專利範圍及/或本說明書中時，用詞「一(a/an)」之使用可意謂「一個(one)」，但其亦與「一或多個(one or more)」、「至少一個(at least one)」、及「一個或多於一個(one or more than one)」之含義相符。

【0033】 除非另外明確陳述，否則在本文中使用片語「例如(for example)」、「諸如(such as)」、「包括(including)」、及其類似片語中之任一者應理解為遵循此規則。類似地，「實例(an example)」、「例示性(exemplary)」、及其類似用語應理解為非限制性的。

【0034】 用語「實質上(substantially)」允許不會負面地影響預期目的之與描述之偏差。描述用語應理解為由用語「實質上」修飾，即使未明確敘述用詞「實質上」。

【0035】 用語「包含(comprising)」、及「包括(including)」、及「具有(having)」、及「涉及(involving)」(及類似地「包含(comprises)」、「包括(includes)」、「具有(has)」、及「涉及(involves)」)、及其類似用語可被互換地使用且具有相同含義。特定言之，該等用語中之各者與通用「包含(comprising)」美國專利法律定義一致地定義，且因此被解釋為意謂開放用語含義「至少以下(at least the following)」，且亦解釋為不排除額外特徵、限制、態樣等。因此，舉例而言，「涉及步驟a、b、及c之程序(a process involving steps a, b, and c)」意謂該程序至少包括步驟a、b、及c。無論何處使用用語「一(a/an)」時，應理解成「一或多個」，除非在上下文中此類解釋不通。

【0036】 如本文所用，用語「約(about)」可指大約、粗略、在附近、或在範圍內。當用語「約」與數值範圍結合使用時，其藉由向上或向下擴展所闡述數值之邊界來調整該範圍。用語「約」在本文中用於修飾數值高於及低於所述值：向上或向下（更高或更低）20百分比的偏差。

CAR-T細胞、毒性、及控制毒性

【0037】 嵌合抗原受體(CAR) T細胞已成為用於患有晚期B細胞癌症之患者之有前景的治療（**圖1**）。然而，由於缺乏對轉輸之CAR-T細胞之控制，療法之普遍應用可能受到可能危及生命之毒性之限制。毒性係研發針對血癌及實體腫瘤二者之CAR-T療法的障礙。最近已在文獻中論述了CAR-T療法之報導死亡（Neelapu, Sattva S.等人，「Toxicity management after chimeric antigen receptor T cell therapy: one size does not fit 'ALL'.」Nature reviews Clinical oncology 15.4 (2018): 218-218）。

【0038】 細胞介素釋放症候群(CRS)及免疫效應細胞相關神經毒性症候群(ICANS)係在CAR-T細胞療法之後觀測到之二種最常見毒性。

【0039】 CRS之特徵可在於高熱、低氧、低血壓、或多器官毒性；其在37%至93%淋巴瘤患者中及77%至93%白血病患者中發展。ICANS之特徵在於混淆、譫妄、癲癇、或腦水腫；其在23%至67%淋巴瘤患者中及40%至62%白血病患者中發展。嚴重CRS及ICANS需要在加護病房環境中進行監測及治療，且由於不可管理之CRS或ICANS毒性，已報導多例死亡。

【0040】 針對此等毒性，目前在使用三種類型之治療。

【0041】 在一些情況下，患者用免疫抑制劑治療（**圖2**），該等免疫抑制劑包括全身性皮質類固醇、IL-6受體抗體（例如，托珠單抗(tocilizumab)）、淋巴細胞毒性抗CD52抗體（例如，阿侖單抗(alemtuzumab)）、酪胺酸激酶抑制劑（例如，達沙替尼(dasatinib)）（LCK抑制劑不抑制已經活化之T細胞）、及其類似者。然而，此等治療存在侷限性。舉例而言，用高劑量類固醇治療可限制CAR-T細胞具有功能性之時間跨度且可誘導血液發育不全及毒性。抗IL6受體抗體具有多種生物活性且可非特異性地抑制免疫系統（Bonifant, Challice L.等人，「Toxicity and management in CAR T-cell therapy.」Molecular Therapy-Oncolytics 3 (2016): 16011）。

【0042】 在一些情況下，患者用自殺基因或消除標記物治療（**圖3**），該等自殺基因或消除標記物包括iCasp9、抗CD20（例如利妥昔單抗）、抗EGFR（例如西妥昔單抗(cetuximab)）、及其類似者。然而，此等治療存在侷限性。舉例而言，此等治療可不可逆及/或永久地自身體消除CAR-T細胞（Brandt, Lærke JB等人，「Emerging approaches for regulation and control of CAR T cells: a mini review.」Frontiers in Immunology 11 (2020): 326）。

【0043】 在一些情況下，具有可切換CAR受體之CAR-T細胞可用於患者中（**圖4**），包括分裂CAR (split-CAR)、SMaSh-CAR、CAR PROTAC、及其類似者。然而，此等治療存在侷限性。舉例而言，此等治療可損害CAR-T活性，切換可發生滲漏(leaky)，且切換可具有免疫原性（Labanieh, Louai等人，「Enhanced safety

and efficacy of protease-regulated CAR-T cell receptors.」*Cell* 185.10 (2022): 1745-1763）。

【0044】 然而，已知可逆CAR-T調控機制可用於增強CAR-T功效（**圖5**）。組成型CAR-T細胞可表現出增加水平之耗竭相關蛋白。然而，在一些實施例中，短暫的「休息」可逆轉耗竭表型。在一些實施例中，調控之CAR可以可逆地關閉且接通以使CAR-T細胞在「關閉(Off)」與「接通(On)」狀態之間切換（Weber, Evan W.等人，「Transient rest restores functionality in exhausted CAR-T cells through epigenetic remodeling.」Science 372.6537 (2021): eaba1786; Labanieh, Louai等人，「Enhanced safety and efficacy of protease-regulated CAR-T cell receptors.」Cell 185.10 (2022): 1745-1763）。

【0045】 在本文所揭示之本發明之一些實施例中，雙特異性調節劑（例如TransTAC分子）用於將治療劑遞送至細胞，包括癌細胞。

雙特異性調節劑

【0046】 在一些實施例中，本文所揭示之用於調控細胞表面上之分子（例如所關注分子，諸如所關注蛋白）及/或此類分子之調控活性的策略可以使用雙特異性調節劑方法。在一些實施例中，雙特異性調節劑分子可具有至少二個部份。第一部份可係細胞表面分子可結合之配體或可結合細胞表面分子（例如所關注分子，諸如所關注蛋白）之抗體或抗體片段。第二部份可係可結合細胞上之內化受體或膜蛋白的分子。在實施例中，第二分子可係結合細胞上內化受體或膜蛋白的抗體或抗體片段。在實施例中，雙特異性調節劑可係雙特異性抗體。

【0047】 在一些實施例中，雙特異性調節劑方法可以調控除細胞表面上之分子以外的分子。在一些實施例中，雙特異性調節劑可結合及內化（及可選地降解）存在於細胞外/外部環境中之蛋白。在一些實施例中，此等可係可溶性蛋白。

在一些實施例中，作為非限制性實例，此等蛋白可包括自體抗體、細胞介素、酶、及其類似物。

【0048】 在實施例中，具有此等二個部份之雙特異性調節劑可結合細胞表面或其他分子或被其結合，且可結合內化受體或膜蛋白。在此類結合之後，內化受體或膜蛋白可使得細胞表面或其他分子（例如所關注分子，諸如所關注蛋白）內化至細胞中（例如胞吞作用）。在實施例中，經內化細胞表面或其他分子可降解。在實施例中，此減少細胞表面上之細胞表面分子之量。在實施例中，經內化細胞表面分子不具有功能性。在一些實施例中，雙特異性調節劑之第一部份所靶向之細胞表面分子不同於第二部份所靶向之分子）。

【0049】 在一些實施例中，向對象投予雙特異性調節劑可以用於膜或其他蛋白之靶向內化。在一些實施例中，向對象投予雙特異性調節劑可用於膜或其他蛋白之靶向降解。

【0050】 在一些實施例中，向細胞添加雙特異性調節劑或向患者投予可以引起細胞表面上或細胞外部之蛋白的靶向內化及/或降解。在一些實施例中，此內化/降解係可逆的。舉例而言，當細胞不再暴露於雙特異性調節劑時，雙特異性調節劑對其具有特異性之膜蛋白不再內化/降解。通常，膜蛋白仍合成且運輸至細胞膜。因此，當雙特異性調節劑被移除或不再向對象投予時，不存在內化/降解蛋白之刺激物。在一些實施例中，可以藉由雙特異性調節劑內化但不降解之細胞膜蛋白可以使用亦含有蛋白酶敏感性連接子之雙特異性調節劑內化及降解。如別處所論述，在雙特異性調節劑內置放蛋白酶敏感性連接子可以提供在細胞內部所關注的靶向細胞蛋白自雙特異性調節劑之釋放。

【0051】 在一些實施例中，細胞表面或其他分子（例如所關注分子，諸如所關注蛋白）之內化及降解可殺死細胞（例如在細胞表面分子係細胞存活或細胞分裂所需的實施例中；在一些實施例中，EGFR）。在一些實施例中，細胞表面或

其他分子之內化及降解不殺死細胞（例如在細胞表面或其他分子不係細胞存活或細胞分裂所需的實施例中：在一些實施例中，CAR）。

【0052】 在一些實施例中，雙特異性調節劑或其部分之內化可涉及受體介導之胞吞作用，亦稱為格形蛋白介導之胞吞作用。在一些實施例中，雙特異性調節劑之內化可涉及非格形蛋白依賴性之胞吞作用。在一些實施例中，雙特異性調節劑之內化可涉及吞噬作用。

【0053】 在實施例中，第一部份所靶向之細胞表面分子或分子（例如所關注分子，諸如所關注蛋白）可係CAR分子。在一些實施例中，CAR分子可在CAR-T細胞上。在一些實施例中，用於調控CAR-T活性之策略包括使用雙特異性調節劑內化CAR受體。在一些實施例中，由第一部份靶向之所關注分子可係細胞調控劑，如作為免疫檢查點路徑之一部分的蛋白（例如，PD-L1）或其他信號轉導蛋白（例如，EGFR）。在一些實施例中，所關注分子可係某一細胞類型之標記物（例如B細胞之CD20）。

【0054】 在一些實施例中，第一部份所靶向之所關注分子可係蛋白。在一些實施例中，所關注分子可係膜蛋白。膜蛋白可係膜主體蛋白。膜蛋白可係具有一或多個跨膜域之跨膜蛋白。在一些實施例中，所關注分子可係細胞外部之分子，例如自體抗體、細胞介素、酶、及其類似物。

【0055】 在一些實施例中，所關注分子可結合荷爾蒙、細胞介素、生長因子、神經傳遞素、親脂性信號傳導分子（例如前列腺素）、或細胞識別分子（例如整合素、選滯蛋白）。所關注分子可係受體。受體可係G蛋白偶聯受體(G-protein coupled receptor, GPCR)、受體酪胺酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)、或跨膜受體(transmembrane receptor, TMR)。

【0056】 在一些實施例中，所關注分子（例如所關注分子，諸如所關注蛋白）可係配體閘控離子通道連接受體或酶聯受體。配體閘控離子通道連接受體之

非限制性實施例可係Na^+、K^+、Ca^{2+}、或Cl^-通道。酶聯受體之非限制性實施例可係受體酪胺酸激酶、酪胺酸激酶相關受體（例如與細胞介素相關之酶）、受體樣酪胺酸磷酸酶（例如其自細胞內蛋白之酪胺酸移除磷酸酯基團）、受體絲胺酸/蘇胺酸激酶、受體鳥苷酸環化酶、或組胺酸激酶相關受體。在一些實施例中，所關注分子可係腫瘤特異性抗原(tumor-specific antigen, TSA)或腫瘤相關抗原(tumor-associated antigen, TAA)。

【0057】 在一些實施例中，所關注分子可係轉運子。在一些實施例中，所關注分子可係離子轉運子。

【0058】 在一些實施例中，雙特異性調節劑之第一部份所靶向的分子（亦即所關注分子）可係與雙特異性調節劑之第二部份所靶向的分子（例如內化受體或膜蛋白）不同的分子。

【0059】 在一些實施例中，雙特異性調節劑係單分子。在一些實施例中，雙特異性調節劑可係單一多肽。在一些實施例中，單一多肽可以含有雙特異性調節劑之第一部份及第二部份。

【0060】 在一些實施例中，第一部份可係所關注分子可結合之抗原或表位。在一些實施例中，抗原或表位可結合細胞上之受體。在一些實施例中，抗原或表位可係受體之配體。在實施例中，受體可係嵌合抗原受體(CAR)、T細胞受體(T-cell receptor, TCR)、或B細胞受體(B-cell receptor, BCR)。

【0061】 在實施例中，第一部份可係結合來自腫瘤及/或癌細胞及/或對其具有特異性之抗原或表位的抗體或抗體片段。在實施例中，可由抗體或抗體片段可結合之CAR結合的抗原或表位可係CD19、B細胞成熟抗原(B cell maturation antigen, BCMA)、人類表皮生長因子2 (human epidermal growth factor 2, HER2)、及其類似物。

【0062】 在一些實施例中，作為第一部份之抗體可係scFv、Fab、單域抗

體、奈米抗體、單鏈抗體(monobody)、DARPin、或親和抗體。可使用之抗體片段及其他分子描述於本申請案中之章節標題「抗體(Antibodies)」中。

【0063】 在實施例中，第二部份結合細胞上之受體或膜蛋白。在一些實施例中，第二部份結合的受體或膜蛋白係內化受體或膜蛋白。在一些實施例中，內化受體或膜蛋白可介導胞吞作用。在一些實施例中，胞吞作用可涉及包覆有格形蛋白之凹點(clathrin-coated pit)。在一些實施例中，胞吞作用可係格形蛋白非依賴性的。在一些實施例中，第二部份可結合介導吞噬作用之受體。在實施例中，第二部份亦可係抗體、抗體片段、或其他分子。

【0064】 在一些實施例中，第一及/或第二部份可係可結合細胞表面分子或細胞外分子目標之任何類型之部份。在一些實施例中，第一及/或第二部份可係多肽、配體、適體、奈米粒子、小分子、及其類似物。

【0065】 在實施例中，可用於雙特異性調節劑之內化受體或膜蛋白之非限制性清單包括G蛋白偶聯受體(GPCR)、受體酪胺酸激酶(RTK)、及跨膜受體(TMR)（Xu, Yanjie等人，「Endocytosis and membrane receptor internalization: implication of F-BAR protein Carom.」Frontiers in bioscience (Landmark edition) 22 (2017): 1439）。在一些實施例中，GPCR可包括腎上腺素受體、趨化因子受體、凝血受體、及其類似物。在實施例中，RTK可包括群落刺激因子受體、表皮生長因子受體、酪胺酸激酶受體、纖維母細胞生長因子受體、胰島素樣生長因子受體、血小板衍生生長因子受體、轉化生長因子受體、及其類似物。在一些實施例中，TMR可包括葉酸受體、介白素受體（例如IL-2受體）、低密度脂蛋白受體、運鐵蛋白受體、及其類似物。

【0066】 在實施例中，可用於雙特異性調節劑之內化受體或膜蛋白之非限制性清單包括G蛋白偶聯受體(GPCR)、受體酪胺酸激酶(RTK)、及跨膜受體(TMR)（Xu, Yanjie等人，「Endocytosis and membrane receptor internalization:

implication of F-BAR protein Carom.」Frontiers in bioscience (Landmark edition) 22 (2017): 1439）。在一些實施例中，GPCR可包括腎上腺素受體、趨化因子受體、凝血受體、及其類似物。在實施例中，RTK可包括群落刺激因子受體、表皮生長因子受體、酪胺酸激酶受體、纖維母細胞生長因子受體、胰島素樣生長因子受體、血小板衍生生長因子受體、轉化生長因子受體、及其類似物。在一些實施例中，TMR可包括葉酸受體、介白素受體（例如IL-2受體）、低密度脂蛋白受體、運鐵蛋白受體、及其類似物。

【0067】 在一些實施例中，內化受體或膜蛋白可係運鐵蛋白受體。在實施例中，運鐵蛋白受體可結合（第一部份）之配體（例如，第二部份）可係運鐵蛋白或運鐵蛋白片段。在一些實施例中，第一部份可係可結合運鐵蛋白受體之抗體或抗體片段。

【0068】 在一些實施例中，內化受體或膜蛋白可係運鐵蛋白受體(TfR)。運鐵蛋白受體可係運鐵蛋白受體1或運鐵蛋白受體2。

【0069】 在一些實施例中，運鐵蛋白受體可具有每秒約500個分子/細胞之較高胞吞速率，使得其適合於誘導蛋白胞吞作用。在一些實施例中，運鐵蛋白受體表現在健康組織中可係較低的，但在各種腫瘤及一些活化免疫細胞中，如在腦癌、肝癌、乳癌、肺癌、結腸癌、及血癌中，表現更高。

【0070】 在實施例中，內化受體或膜蛋白可結合的配體（例如第二部份）可係天然存在之配體的至少一部分。舉例而言，配體可係可由同源受體結合之運鐵蛋白、膽固醇、低密度脂蛋白、及表皮生長因子之至少一部分。

【0071】 在一些實施例中，運鐵蛋白受體所結合之配體可係運鐵蛋白或運鐵蛋白片段。在一些實施例中，運鐵蛋白受體可結合之配體大小可係大約80 kDa且具有醣基化修飾。

【0072】 在一些實施例中，第二部份可係可結合內化受體或膜蛋白的抗

體、抗體片段、或其他分子。在一些實施例中，第二部份可係scFv、Fab、單域抗體、奈米抗體、單鏈抗體、DARPin、或親和抗體。

【0073】 在一些實施例中，可結合運鐵蛋白受體之抗體或抗體片段可係經由噬菌體呈現鑑別之抗TfR1拮抗性scFv抗體。此抗體可稱為「H7」（Goenaga, Anne-Laure等人，「Identification and characterization of tumor antigens by using antibody phage display and intrabody strategies.」Molecular immunology 44.15, 2007: 3777-3788；Tillotson, Benjamin J.等人，「Engineering an anti-transferrin receptor ScFv for pH-sensitive binding leads to increased intracellular accumulation.」PLoS One 10.12, 2015: e0145820）。

【0074】 在一個實施例中，H7分子之胺基酸序列可包括以下分子，或可包括與以下胺基酸序列至少60、65、70、75、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99百分比一致的分子：

H7 scFV-LC (SEQ ID NO:1)：

SELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNER PSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLT VLG*

H7 scFV-HC (SEQ ID NO:2)：

QVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVI SYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGY GDYPDYWGQGTLVTVSS*

H7 -scFv (SEQ ID NO: 3)

SELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNER PSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLT VLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYA

MHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN
SLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS

M16 (SEQ ID NO: 4)：

SELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNER
PSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLT
VLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRYPFHHHD
HHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN
SLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

【0075】 在一些實施例中，用於調控CAR-T活性之策略包括使用CAR-T細胞表面上之CAR可結合（第一部份），且可結合相同或相鄰細胞上之內化受體或膜蛋白（第二部份：例如運鐵蛋白）之分子（例如雙特異性調節劑）。雙特異性調節劑可將CAR受體共定位至內化細胞表面受體或膜蛋白。舉例而言，經內化CAR無法活化或不繼續在活化狀態下起作用。在一些實施例中，雙特異性調節劑可下調CAR之細胞表面水平且抑制CAR-T細胞功能（**圖6**）。

【0076】 本文中，吾等揭示用於調節細胞膜處之蛋白的新機制。胞吞作用係調控膜蛋白再循環及降解之一般機制。在藉由胞吞作用調控之各種跨膜蛋白中，運鐵蛋白受體(TfR)係具有快速內化速率（每秒500個分子/細胞）之充分表徵之再循環受體。TfR藉由結合與鐵錯合之血漿蛋白運鐵蛋白(Tf)來輸入鐵。其在各種癌症中大量表現且影響癌細胞之增殖、遷移、侵襲、細胞凋亡、及轉移。

【0077】 吾等展示細胞外蛋白，尤其腫瘤相關之所關注蛋白(POI)可藉由用抗體-Tf融合蛋白將POI繫栓至TfR而選擇性地降解（**圖7**）。吾等將此技術命名為運鐵蛋白受體介導之靶向嵌合體(TransTAC)。在TfR/TransTAC介導之胞吞作用下，受體由於胞內體之不同局部環境而自複合物解離（**圖7**，紅框），且經歷溶酶體驅動之降解。

【0078】 該方法係用完全重組生物分子降解蛋白的新穎且通用的原型。用於使膜/細胞外蛋白降解之通用方法將開啟操縱細胞行為之無限可能性，因此充當重要的研究工具，且將PROTAC領域之嘗試擴展至靶向具有挑戰性之細胞外目標。TransTAC之完全重組性質使得能夠簡單地一般化廣泛範圍之目標及最佳化結合性質。

【0079】 基於TfR之降解改良腫瘤靶向之特異性。因為以下使用TfR：(1) TfR係再循環受體，因此細胞上TfR之水平可保持恆定，此係「載體(carrier)」蛋白特徵；(2) Tf已針對鐵或小分子藥物遞送進行研究，且因此具有作為治療劑之可研發性及穩定性；及(3) TfR靶向提供額外腫瘤特異性；其表現由腫瘤相關氧化壓力、發炎、及低氧調控。綜合而言，TransTAC之模組化性質、基因可追蹤性、及腫瘤特異性係用於學術及轉化應用之良好方法。

【0080】 在一些實施例中，本文所揭示之雙特異性調節劑具有CAR可結合之抗原及內化受體或膜蛋白（例如運鐵蛋白受體）之配體。在一些實施例中，本文所揭示之雙特異性調節劑具有可結合CAR或細胞表面上之另一分子（諸如EGFR、PD-L1、CD20）的抗體，及內化受體或膜蛋白（例如所關注分子，諸如所關注蛋白）之配體。

【0081】 在一些實施例中，雙特異性調節劑可係式R1-R2-R3之融合蛋白。在一些實施例中，雙特異性調節劑可係式R3-R2-R1之融合蛋白。舉例而言，R1或R3可位於本文所揭示之融合蛋白之C端或N端。在一些實施例中，雙特異性調節劑可係R1-R2-R3或R3-R2-R1之二聚體（同二聚體）。

【0082】 在一些實施例中，R1可係所關注蛋白結合子(POIB)或POIB構件。在一些實施例中，POIB或構件可係抗體。在一些實施例中，POIB構件可係所關注蛋白通常可結合之分子（例如CAR結合之肽）的一部分。POIB或構件可結合細胞表面上之分子。在一些實施例中，POIB或構件可結合跨膜蛋白之細胞外域。

在一些實施例中，POIB或構件可結合嵌合抗原受體(CAR)、受體酪胺酸激酶、檢查點抑制劑結合分子、細胞譜系特異性標記物、及其類似物之細胞外域。在一些實施例中，POIB或構件可結合表皮生長因子受體(epidermal growth factor receptor, EGFR)、程式性死亡配體(PD-L1)、或CD20之細胞外域。在一些實施例中，POIB或構件可結合CD20、CD30、CD22、CD33、CD79b、CD19、HER2、Trop 2、及其類似物。

【0083】 在一些實施例中，POIB或構件可結合B細胞受體(BCR)、人類白血球抗原(human leukocyte antigen, HLA)、纖維母細胞生長因子受體(fibroblast growth factor receptor, FGFR)、Notch蛋白、或密連蛋白-18.2之細胞外域。

【0084】 在一些實施例中，R3可係運鐵蛋白受體結合構件(transferrin receptor binding, TRB)。TRB結合細胞表面上之運鐵蛋白受體。在一些實施例中，TRB可係結合運鐵蛋白受體之抗體（例如，H7或M16）。在一些實施例中，TRB可係多肽。在一些實施例中，TRB可係運鐵蛋白受體可結合之配體或配體之一部分（例如，運鐵蛋白）。在一些實施例中，可用作TRB之運鐵蛋白之一部分如下(SEQ ID NO: 5)：

VPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAI
AANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKK
DSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFS
GSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVK
HSTIFENLANKADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMG
GKEDLIWELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRM
DAKMYLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSV
NSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENY
NKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIP

MGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYY
GYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLD
GTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCS
GNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTS
SLLEACTFRRP

【0085】 在一些實施例中，R2可係式R4-R5或R5-R4之連接子。在一些實施例中，R4可係來自抗體之Fc區。在一些實施例中，R4可係來自IgG、IgM、IgA、IgE、或IgD之Fc區。在一些實施例中，Fc區可係(SEQ ID NO: 6)：

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0086】 在一些實施例中，Fc區可二聚形成同二聚體或異二聚體結構。在一些實施例中，Fc區可具有或可經修飾以具有能夠形成二硫鍵之半胱胺酸胺基酸。在一些實施例中，R1-R2-R3融合蛋白之二聚體可經由個別融合蛋白分子之R2區中之半胱胺酸殘基之間的二硫鍵（1或多個，諸如2個二硫鍵）形成。在一些實施例中，在個別融合分子中之R4之間形成二硫鍵（例如，具有二硫鍵之Fc可係一種類型之二聚域）。

【0087】 在某些實施例中，Fc區可係包含胺基酸取代之變體，該胺基酸取代改變抗原非依賴性效應功能，如與其連接之分子之循環半衰期。與不具有此等取代之Fc區相比，連接至此等Fc區之分子可分別展現增加或減少之FcRn結合，且在血清中可具有增加或減少之半衰期。預期對FcRn之親和力提高的Fc變體具有更長血清半衰期，且此類分子在需要所連接分子之半衰期較長之方法中具有

有用應用。相比之下，預期對FcRn之結合親和力降低的Fc變體具有更短半衰期，且此類分子在例如縮短之循環時間可係有利的之情況下亦係有用的。具有降低之FcRn結合親和力的Fc變體亦不大可能跨越胎盤。另外，可需要降低FcRn結合親和力之其他應用包括其中需要定位至腦、腎、及/或肝的彼等應用。在一個實施例中，Fc變體連接分子可展現自血管結構跨越腎小球上皮之轉運減少。

【0088】 在另一實施例中，Fc變體連接分子可展現自腦跨越血腦障壁(blood brain barrier, BBB)至血管空間中之轉運減少。在一個實施例中，具有改變之FcRn結合的Fc區包含在Fc域之「FcRn結合環(FcRn binding loop)」內具有一或多個胺基酸取代的Fc域。FcRn結合環包含胺基酸殘基280-299（根據EU編號）。FcRn結合活性改變之例示性胺基酸取代揭示於PCT公開案第WO05/047327號中，其以引用之方式併入本文中。在某些例示性實施例中，本文所揭示之雙特異性調節劑包含具有以下取代中之一或多者的Fc域：V284E、H285E、N286D、K290E、及S304D（EU編號）。

【0089】 在一些實施例中，本文所揭示之分子可連接至包含改變醣基化之胺基酸取代的Fc變體。舉例而言，Fc變體可具有減少之醣基化（例如N連接或O連接型醣基化）。在一些實施例中，Fc變體包含胺基酸位置297（EU編號）處通常發現之N連接型聚醣之醣基化減少。在另一實施例中，分子可在醣基化模體附近或內具有胺基酸取代，例如含有胺基酸序列NXT或NXS之N連接型醣基化模體。在一特定實施例中，Fc變體可在胺基酸位置228或299（EU編號）處具有胺基酸取代。賦予醣基化減少或改變之例示性胺基酸取代描述於PCT公開案第WO05/018572號中，其以全文引用之方式併入本文中。

【0090】 在一些實施例中，本文所揭示之分子可經修飾以消除醣基化且可稱為「agly」分子。例示性agly分子可具有IgG4抗體之去醣基化Fc區，其不具Fc效應功能，藉此消除Fc介導之針對正常生命組織及細胞之毒性的可能性。在又其

他實施例中，本文所揭示之分子可具有改變的聚醣。舉例而言，Fc區之Asn297處之N聚醣上可存在減少數目之岩藻醣殘基，亦即經去岩藻醣基化。在一些實施例中，Fc區之Asn297處之N聚醣上可存在改變數目之唾液酸殘基。

【0091】 在一些實施例中，Fc抗體域之CH2或CH3區可經截短或修飾以調整分子之半衰期。在一些實施例中，Fc截短可以包括CH3或CH2（例如Gehlsen, Kurt R.等人，「Pharmacokinetics of engineered human monomeric and dimeric CH2 domains.」MAbs. Vol. 4. No. 4. Taylor & Francis, 2012; Ying, Tianlei等人，「Engineered soluble monomeric IgG1 CH3 domain: generation, mechanisms of function, and implications for design of biological therapeutics.」Journal of Biological Chemistry 288.35 (2013): 25154-25164）。

【0092】 在一些實施例中，R4可係二聚域。二聚域可係可經由共價或非共價鍵與另一二聚域結合以形成二聚體（例如，係同二聚體或異二聚體之雙特異性調節劑）之任何區域。在一些實施例中，R4不係來自抗體之Fc區。

【0093】 所屬技術領域中存在已知之許多蛋白二聚域（例如，參見Dang, Dung Thanh.「Molecular Approaches to Protein Dimerization: Opportunities for Supramolecular Chemistry.」Frontiers in Chemistry 10 (2022): 829312）。例示性二聚域可包括拉鏈(zipper)模體，如白胺酸拉鏈。

【0094】 在一些實施例中，二聚可在雙特異性調節劑不係R4區之區之間形成。

【0095】 在一些實施例中，R5可係蛋白酶敏感性連接構件。在一些實施例中，蛋白酶敏感性連接構件可係可藉由蛋白酶裂解之胺基酸序列。在一些實施例中，蛋白酶可係胞內體或溶酶體中之蛋白酶。在一些實施例中，蛋白酶可係組織蛋白酶（例如組織蛋白酶B）且蛋白酶敏感性連接構件可係組織蛋白酶可裂解肽。一些示例性蛋白酶敏感性連接構件展示於**圖35**中。在一些實施例中，蛋白酶敏感

性連接構件可係GGFLGGVRGVDG (SEQ ID NO: 7)或GSGSGGEVRGVDG (SEQ ID NO: 8)。

【0096】 在一些實施例中，連接（例如連接子）可位於R1-R2-R3融合蛋白之各種區段之間。在一些實施例中，此連接可位於R2與R3之間。在一些實施例中，此連接可位於R1與R2之間。在一些實施例中，連接可係富含甘胺酸之連接子（「GS連接子(GS linker)」）。在一些實施例中，「GS」連接子可係甘胺酸及絲胺酸胺基酸之組合。在一些實施例中，GS連接子可係GSSGGSGGSGGS (SEQ ID NO: 9)。其他序列係可能的。在一些實施例中，GS連接子可係SGGGG (SEQ ID NO: 10)、SGGGSGGG (SEQ ID NO: 11)、GSSGGSGGSGGS (SEQ ID NO: 12)、GSGS (SEQ ID NO: 13)、GSGGS (SEQ ID NO: 14)、GSSGSS (SEQ ID NO: 15)、GSSSSSS (SEQ ID NO: 16)、及其類似物。在一些實施例中，GS連接子可具有至少4個係甘胺酸及/或絲胺酸的胺基酸。在一些實施例中，只要甘胺酸及絲胺酸占大多數，其他胺基酸亦可係GS連接子之一部分。

【0097】 在一些實施例中，本文所揭示之雙特異性調節劑可包括以下核苷酸及胺基酸序列，及與以下核苷酸及胺基酸序列至少60、65、70、75、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99百分比一致的分子。具體而言，雙特異性調節劑之胺基酸序列可如下標記：

Times New Roman字體加下劃線係信號肽；

Times New Roman字體粗體係抗所關注蛋白Fab重鏈、scFv、或親和抗體；

*Times New Roman*斜體字體係由限制酶位點產生編碼之連接子；

Times New Roman加下劃線及粗體字體係GS連接子；

***Times New Roman*加下劃線、斜體、及粗體字體係可裂解連接子；**

Courier New字體係H7-scFv；

Courier New加下劃線字體係Fc域；

Courier New粗體字體係TEV位點；

*Courier New*斜體字體係來自運鐵蛋白之片段；

Courier New加下劃線及粗體字體係His-標籤；

***Courier New*粗體及斜體係輕鏈**；及

***Courier New*加下劃線、斜體、及粗體字體係*Avi*-標籤。**

pDP14-CD19 ETD_臼Fc (SEQ ID NO:17)

atgcgAatgcagctgctgctgctgattgcgctgagcctggcgctggtgaccaacagcactagtcccgaggaacctctagt

ggtgaaggtggaagagggagataacgctgtgctgcagtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgac

ctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaactcagcctggggctgccaggcctgggaatccacatgaggcccct

ggccatctggcttttcatcttcaacgtctctcaacagatgggggcttctacctgtgccagccggggcccccctctgagaag

gcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtggcc

tgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtatgtg

tgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagagcctc

agccaggacctcaccatggcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccaggggccc

cctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggccaga

gatatgtgggtaatggagacgggtctgttgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtattattgtcaccgtggc

aacctgaccatgtcattccacctggagatcactgctcggccagtactatggcactggctgctgaggactggtggctggaag

actagtTCTGGTGGTGGTGGTGAGAATCTGTACTTTCAGAGCTCGGGCGGAGG

ATCgggtggaggcgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcCCCCCCTGCCCAGCGCCAGA

ATTGCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAACCTAAAGACA

CCCTGATGATCAGCCGAACCCCTGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTG

AGCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGA

GGTCCACAATGCCAAAACGAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACC

TACAGGGTAGTGAGCGTCTTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG

CAAGGAATACAAATGCAAGGTCAGCAATAAGGCTCTGCCGGCTCCTATCG

AGAAGACAATCAGCAAGGCAAAGGGCCAGCCACGCGAACCGCAGGTGTA

TACTCTGCCCCCCAGCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGA

GCTGTGCCGTGAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCTGTGGAGTGGGAG

AGTAACGGGCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCTGTGCTGGA

CAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGGTGAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCA

GGTGGCAACAGGGCAACGTGTTCAGCTGCTCTGTGATGCACGAGGCCCTG

CACAACCATTACACCCAGAAGAGTCTCAGTCTGAGCCCGGGAAAGGGTGG

AGGCGGATCCGGCCTGAACGACATCTTCGAGGCTCAGAAAATCGAATGGC

ACGAAGGCtaa

(SEQ ID NO:18)

MRMQLLLLIALSLALVTNS*TS***PEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQ**

LTWSRESPLKPFLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQP

GPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSEGPSSPS

GKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSQDLTMAPGSTLW

LSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMETG

LLLPRATAQDAGKYYCHRGNLTMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWK*TS*

SGGGGENLYFQSSGGGSGGGEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP

KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS

TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT

LPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS

FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GGGGS*GL***

NDIFEAQKIEWHEG*

pDP16-EGFR-親和抗體-FC-Tf (SEQ ID NO:19)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGCTGCAGGTAGATAACAAATTCAACAAAGAAATGTGGGCGGC

GTGGGAAGAAATTCGCAACCTGCCGAACCTGAACGGCTGGCAGATGACCG

CGTTTATTGCGAGCCTGGTGGATGACCCAAGCCAAAGCGCTAACTTGCTAG

CAGAAGCTAAAAAGCTAAATGATGCTCAGGCGCCGAAAGTAGACGGCAGC

GGCAGCGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCT

GGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCA

TGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC

GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGC

ATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT

GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGA

GTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAA

CCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTG

CCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT

GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATG

GGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGA

CGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGC

AGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC

CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAggatcctctgggggaagt

ggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccag

agcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctgg

actgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggc

ccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggcc

gtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaag

cgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggcc

aacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggc

tgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgt

gaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacac

cagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatggg

cggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttcca

gctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatg

gacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggccccc

accgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaa

cagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccg

atgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaac

aagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctg

acctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatgggg

ctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagaca

gcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctaca

caggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcg

gcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaag

ccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggc

ctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgt

tcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacg

agaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctg

cacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:20)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**LQVDNKFNKEMWAAWEEIRNLPNLNGWQM**

TAFIASLVDDPSQSANLLAEAKKLNDAQAPKVD*GSGS*DKTHTCPPCPAPELL

GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA

KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA

KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK

TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS

PGK**GSSGGSGGSGGS***VPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVA*

CVKKASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTF

YYAVAVVKKDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKA

VANFFSGSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVA

FVKHSTIFENLANKADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMG

GKEDLIWELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMD

AKMYLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVG

KIECVSAETTEDCIAKIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCE

DTPEAGYFAIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHC

RFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKG

DVAFVKHQTVPQNTGGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARA

PNHAVVTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTV

*CLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

pDP18-EGFR-親和抗體(SEQ ID NO:21)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGCTGCAGGTAGATAACAAATTCAACAAAGAAATGTGGGCGGC

GTGGGAAGAAATTCGCAACCTGCCGAACCTGAACGGCTGGCAGATGACCG

CGTTTATTGCGAGCCTGGTGGATGACCCAAGCCAAAGCGCTAACTTGCTAG

CAGAAGCTAAAAAGCTAAATGATGCTCAGGCGCCGAAAGTAGACGGTGAG

AATCTGTACTTTCAGAGCTCGGGCGGAGGATCGGGTGGAGGCCACCACCA

TCATCACCACCATCACGGATCCGGCCTGAACGACATCTTCGAGGCTCAGAA

AATCGAATGGCACGAAGGCggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataaga

cagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccc

cagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggc

cgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccga

gttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatg

aaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctg

tactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgc

tgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctaca

gcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggc

caacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggact

gccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgct

gaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatct

gctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtac

gtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgc

gccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcg

ccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgt

acattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccg

aggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaag

ctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcaga

ttcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagc

ggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaag

ggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaa

cctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctg

gccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagca

gcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttcc

gggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaagg

ccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:22)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**LQVDNKFNKEMWAAWEEIRNLPNLNGWQM**

TAFIASLVDDPSQSANLLAEAKKLNDAQAPKVDGENLYFQSSGGGSGGGH

HHHHHHHGS*GLNDIFEAQKIEWHEG*GSSGGSGGSGGS*VPDKTVRWCAVSE*

HEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVYD

AYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGR

SAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGC

STLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQYELLCLDNTRKP

VDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSP

HGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPV

KWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEADAMSLDGGFV

YIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCH

TAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLC

EPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDPWAKNLNEKDY

ELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVT

DCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTS

*SLLEACTFRRP**

pDP20-EGFR-親和抗體-FC (SEQ ID NO:23)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGCTGCAGGTAGATAACAAATTCAACAAAGAAATGTGGGCGGC

GTGGGAAGAAATTCGCAACCTGCCGAACCTGAACGGCTGGCAGATGACCG

CGTTTATTGCGAGCCTGGTGGATGACCCAAGCCAAAGCGCTAACTTGCTAG

CAGAAGCTAAAAAGCTAAATGATGCTCAGGCGCCGAAAGTAGACGGCAGC

GGCAGCGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCT

GGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCA

TGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC

GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGC

ATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT

GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGA

GTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAA

CCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTG

CCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT

GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATG

GGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGA

CGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGC

AGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC

CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATAA

(SEQ ID NO:24)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**LQVDNKFNKEMWAAWEEIRNLPNLNGWQM**

TAFIASLVDDPSQSANLLAEAKKLNDAQAPKVD*GSGS*DKTHTCPPCPAPELL

GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA

KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA

KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK

TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS

PGK*

pDP22-EGFR-親和抗體(SEQ ID NO:25)

ATGCGAATGCAGCTGCTGCTGCTGATTGCGCTGAGCCTGGCGCTGGTGACC

AACAGCACTAGTCTGCAGGTAGATAACAAATTCAACAAAGAAATGTGGGC

GGCGTGGGAAGAAATTCGCAACCTGCCGAACCTGAACGGCTGGCAGATG

ACCGCGTTTATTGCGAGCCTGGTGGATGACCCAAGCCAAAGCGCTAACTT

GCTAGCAGAAGCTAAAAAGCTAAATGATGCTCAGGCGCCGAAAGTAGACG

GCAGCGGCAGCACTAGTTCTGGTGGTGGTGGTGAGAATCTGTACTTTCAG

AGCTCGGGCGGAGGATCGGGTGGAGGCCACCACCATCATCACCACCATCA

CGGATCCGGCCTGAACGACATCTTCGAGGCTCAGAAAATCGAATGGCACG

AAGGCTAA

(SEQ ID NO:26)

MRMQLLLLIALSLALVTNS*TS***LQVDNKFNKEMWAAWEEIRNLPNLNGWQ**

MTAFIASLVDDPSQSANLLAEAKKLNDAQAPKVD*GSGSTSSGGG*GENLYF

QSSGGGSGGGHHHHHHHHHGS*GLNDIFEAQKIEWHEG**

pDP24-CD19-FC-Tf (SEQ ID NO:27)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGcccgaggaacctctagtggtgaaggtggaagagggagataacgctgtgctgcagtgcctcaagg

ggacctcagatggccccactcagcagctgacctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaactcagcctggggc

tgccaggcctgggaatccacatgaggcccctggccatctggcttttcatcttcaacgtctctcaacagatgggggcttcta

cctgtgccagccgggggccccctctgagaaggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagc

tgttccggtggaatgtttcggacctaggtggcctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctcccctt

ccgggaagctcatgagccccaagctgtatgtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtct

cccaccgagggacagcctgaaccagagcctcagccaggacctcaccatggcccctggctccacactctggctgtcctgt

ggggtacccccctgactctgtgtccaggggccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgag

cctagagctgaaggacgatcgcccggccagagatatgtgggtaatggagacgggtctgttgttgccccgggccacagct

caagacgctggaaagtattattgtcaccgtggcaacctgaccatgtcattccacctggagatcactgctcggccagtactat

ggcactggctgctgaggactggtggctggaagGTAGACGGCAGCGGCAGCGACAAAACTCA

CACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCT

TCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTG

AGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAA

GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGC

CGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACC

GTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC

CAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAG

GGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAG

CTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC

CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC

TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAC

AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT

CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC

CTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataa

gacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgat

ccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatga

ggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggc

cgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccag

atgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctg

ctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttg

tgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggcta

cagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctg

gccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaagga

ctgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctg

ctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggat

ctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagta

cgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtg

cgccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagc

gccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtg

tacattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccg

aggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaag

ctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcaga

ttcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagc

ggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaag

ggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaa

cctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctg

gccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagca

gcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttcc

gggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaagg

ccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:28)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**PEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQ**

LTWSRESPLKPFLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQP

GPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSEGPSSPS

GKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSQDLTMAPGSTLW

LSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMETG

LLLPRATAQDAGKYYCHRGNLTMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWK*VD*

GSGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED

PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK

CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP

SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS

VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS***VPDKTVRWCAVSEHEATKC*

QSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVYDAYLAPN

NLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWN

IPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQY

FGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQYELLCLDNTRKPVDEYK

DCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDL

LFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALS

HHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCG

LVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAG

WNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEG

YYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGT

RKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCL

FRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFR

*RP**

pDP25-pFUSE-Tf-杵-Fc (SEQ ID NO:29)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagctt

ccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactg

catccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggccccc

aacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtgg

tcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgcc

ggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaact

tcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgca

gcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaa

gcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccag

aaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcgg

caaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagct

gttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggac

gccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccacc

gatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacag

cgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatg

ccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaa

gagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgac

ctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggct

gctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagc

agcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacaca

ggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggc

aagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagcc

agtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctg

cgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttca

gaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgaga

agtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcac

ctttcgcagacctCCATGGgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcCCCCCCTGCCCAGCGC

CAGAATTGCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAACCTAAA

GACACCCTGATGATCAGCCGAACCCCTGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGA

CGTGAGCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTATGTGGACGGCG

TGGAGGTCCACAATGCCAAAACGAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACGGAAG

CACCTACAGGGTAGTGAGCGTCTTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGA

ACGGCAAGGAATACAAATGCAAGGTCAGCAATAAGGCTCTGCCGGCTCCT

ATCGAGAAGACAATCAGCAAGGCAAAGGGCCAGCCACGCGAACCGCAGG

TGTATACTCTGCCCCCCAGCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCC

CTGTGGTGTCTGGTGAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCTGTGGAGTG

GGAGAGTAACGGGCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCTGTG

CTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTATAGCAAGCTCACCGTGGACAA

GAGCAGGTGGCAACAGGGCAACGTGTTCAGCTGCTCTGTGATGCACGAGG

CCCTGCACAACCATTACACCCAGAAGAGTCTCAGTCTGAGCCCGGGAAAG

ggtggctctcatcatcaccatcaccactga

(SEQ ID NO:30)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS*VPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDG*

PSVACVKKASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDP

QTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPL

EKAVANFFSGSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAG

DVAFVKHSTIFENLANKADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARS

MGGKEDLIWELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPR

MDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNS

VGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDN

CEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKIN

HCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVE

KGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHL

ARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRD

*DTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRPPW*EPKSCDK

THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN

WYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN

KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV

EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE

ALHNHYTQKSLSLSPGK**GGSHHHHHH***

pDP32-CD19-FC-CD19 (SEQ ID NO:31)

atgcgAatgcagctgctgctgattgcgctgagcctggcgctggtgaccaacagcactagtcccgaggaacctctagt

ggtgaaggtggaagagggagataacgctgtgctgcagtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgac

ctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaactcagcctggggctgccaggcctgggaatccacatgaggcccct

ggccatctggcttttcatcttcaacgtctctcaacagatgggggcttctacctgtgccagccggggcccccctctgagaag

gcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtggcc

tgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtatgtg

tgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagagcctc

agccaggacctcaccatggcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccaggggccc

cctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggccaga

gatatgtgggtaatggagacgggtctgttgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtattattgtcaccgtggc

aacctgaccatgtcattccacctggagatcactgctcggccagtactatggcactggctgctgaggactggtggctggaag

actagtTCTGGTGGTGGTGGTGAGAATCTGTACTTTCAGAGCTCGGGCGGAGG

ATCgggtggaggcgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcCCCCCCTGCCCAGCGCCAGA

ATTGCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAACCTAAAGACA

CCCTGATGATCAGCCGAACCCCTGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTG

AGCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGA

GGTCCACAATGCCAAAACGAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACC

TACAGGGTAGTGAGCGTCTTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG

CAAGGAATACAAATGCAAGGTCAGCAATAAGGCTCTGCCGGCTCCTATCG

AGAAGACAATCAGCAAGGCAAAGGGCCAGCCACGCGAACCGCAGGTGTA

TACTCTGCCCCCCAGCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGA

CCTGTCTGGTGAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCTGTGGAGTGGGAG

AGTAACGGGCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCTGTGCTGGA

CAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCA

GGTGGCAACAGGGCAACGTGTTCAGCTGCTCTGTGATGCACGAGGCCCTG

CACAACCATTACACCCAGAAGAGTCTCAGTCTGAGCCCGGGAAAGGGTGG

AGGCGGATCCggaggtagcggtggttctGGAcccgaggaacctctagtggtgaaggtggaagagggagata

acgctgtgctgcagtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgacctggtctcgggagtccccgcttaaa

cccttcttaaaactcagcctggggctgccaggcctgggaatccacatgaggcccctggccatctggcttttcatcttcaacgt

ctctcaacagatgggggcttctacctgtgccagccggggcccccctctgagaaggcctggcagcctggctggacagtc

aatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtggcctgggctgtggcctgaagaacaggt

cctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtatgtgtgggccaaagaccgccctgagat

ctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagagcctcagccaggacctcaccatggcccc

tggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccaggggccccctctcctggacccatgtgcacccc

aaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggccagagatatgtgggtaatggagacgggtc

tgttgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtattattgtcaccgtggcaacctgaccatgtcattccacctgga

gatcactgctcggccagtactatggcactggctgctgaggactggtggctggaagGGCCTGAACGACATCT

TCGAGGCTCAGAAAATCGAATGGCACGAAGGCtaa

(SEQ ID NO:32)

MRMQLLLLIALSLALVTNS*TS***PEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQ**

LTWSRESPLKPFLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQP

GPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSEGPSSPS

GKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSQDLTMAPGSTLW

LSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMETG

LLLPRATAQDAGKYYCHRGNLTMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWK*TS*

SGGGGENLYFQSSGGGSGGGEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP

KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS

TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT

LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS

FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GGGGSGG**

SGGSG**PEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLK**

LSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWT

VNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAK

DRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSQDLTMAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGP

LSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMETGLLLPRATAQDAGKY

YCHRGNLTMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWK*GLNDIFEAQKIEWHEG**

pDP44-CD19 NT.1-FC-Tf (SEQ ID NO:33)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGcccgaggaacctctagtggtgaaggtggaagagggagataccgctgctctgtggtgcctcaaggg

gacctcagatggccccactcagcagctgacctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaatacagcctgggggt

gccaggcctgggagtccacgtcaggcccgatgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctcaacagatgggggcttct

acctgtgccagccggggccccccctctgagaaggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggag

ctgttccggtggaatgtttcggacctaggtggcctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctcccc

ttccgggaagctcatgagccccaagctgtatgtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgt

ctcccaccgagggacagcctgaaccagagcctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacactctggctgtcct

gtggggtacccccctgactctgtgtccaggggccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctga

gcctagagctgaaggacgatcgcccggccagagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgccccgggccacagc

tcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgtggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcgctcggccagtaaa

ggctcactcagacctgaggactggtggctggaagGTAGACGGCAGCGGCAGCGACAAAACTC

ACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTC

TTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCT

GAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCA

AGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG

CCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC

CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCT

CCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA

GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGA

GCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATC

CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAA

CTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTA

CAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC

TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAG

CCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgata

agacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtga

tccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatga

ggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggc

cgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccag

atgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctg

ctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttg

tgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggcta

cagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctg

gccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaagga

ctgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctg

ctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggat

ctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagta

cgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtg

cgccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagc

gccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtg

tacattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggataccccg

aggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaag

ctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcaga

ttcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagc

ggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaag

ggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaa

cctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctg

gccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagca

gcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttcc

gggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaagg

ccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:34)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**PEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQ**

LTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQP

GPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSEGPSSPS

GKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWL

SCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSL

MLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGWK*VDG*

SGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP

EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC

KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS

DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV

MHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS***VPDKTVRWCAVSEHEATKCQ*

SFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNL

KPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPI

GLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYF

GYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKD

CHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLL

FKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALS

HHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCG

LVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAG

WNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEG

YYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGT

RKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCL

FRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFR

*RP**

pDP49-CD19 NT.1-FC-GFLG-Tf (SEQ ID NO:35)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGcccgaggaacctctagtggtgaaggtggaagagggagataccgctgctctgtggtgcctcaaggg

gacctcagatggccccactcagcagctgacctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaatacagcctgggggt

gccaggcctgggagtccacgtcaggcccgatgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctcaacagatgggggcttct

acctgtgccagccgggggccccctctgagaaggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggag

ctgttccggtggaatgtttcggacctaggtggcctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctcccc

ttccgggaagctcatgagccccaagctgtatgtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgt

ctcccaccgagggacagcctgaaccagagcctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacactctggctgtcct

gtggggtacccccctgactctgtgtccaggggccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctga

gcctagagctgaaggacgatcgcccggccagagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgccccgggccacagc

tcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgtggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcgctcggccagtaaa

ggctcactcagacctgaggactggtggctggaagGTAGACGGCAGCGGCAGCGACAAAACTC

ACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTC

TTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCT

GAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCA

AGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG

CCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC

CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCT

CCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA

GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGA

GCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATC

CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAA

CTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTA

CAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC

TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAG

CCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAggatcctctgggggTTCCTGggaagcggtggttctgtgccc

gataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtcc

gtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgcca

atgaggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggt

ggccgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttc

cagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcgg

cctgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgcc

ccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttc

ggctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgaga

acctggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtac

aaggactgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctggg

agctgctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggca

aggatctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctac

gagtacgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaa

gtggtgcgccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcg

tgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggc

ttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatac

ccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaag

aaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccact

gcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgg

gcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtgg

agaaggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggcc

aagaacctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgt

cacctggccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggca

gcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctc

ctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatg

tgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctaccggtCA

CCACCATCATCACCACCATCACTAA

(SEQ ID NO:36)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**PEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQ**

LTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQP

GPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSEGPSSPS

GKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWL

SCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSL

MLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGWK*VDG*

SGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP

EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC

KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS

DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV

MHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGG**FL**GSGGS***VPDKTVRWCAVSEHEATKCQ*

SFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNL

KPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPI

GLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYF

GYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKD

CHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLL

FKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALS

HHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCG

LVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAG

WNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEG

YYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGT

RKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCL

FRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFR

*RP***TGHHHHHHHHH**

pDP50-His8-CD19 NT.1-GFLG-FC-Tf (SEQ ID NO:37)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGGGCCACCACCATCATCACCACCATCACaccggtcccgaggaacctctagt

ggtgaaggtggaagagggagataccgctgctctgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgac

ctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccg

atgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctcaacagatgggggggcttctacctgtgccagccggggccccccctctgaga

aggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtgg

cctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtat

gtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagag

cctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccagggg

ccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggcc

agagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgt

ggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcgctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctg

gaagggtgggTTCCTGggaggcGTAGACGGCGACAAAACTCACACATGCCCACCG

TGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCA

AAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGT

GGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACG

TGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA

GTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGG

ACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTC

CCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAG

AACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAAC

CAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC

GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGC

CTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCG

TGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATG

CATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCC

GGGTAAAggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgt

gtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgt

ggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggat

gccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagag

gacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaag

aagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagc

cccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttcccc

cagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcct

gaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccggg

accagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgc

catctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaac

acttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgc

ccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaac

ctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacga

gcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggac

tgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcg

gcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactttgccat

cgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgg

gaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcg

agggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgag

cccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtga

aacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggacta

cgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcac

gccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaa

cgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtc

tggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcgga

agtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:38)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GGFLGGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI
SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD
ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS***V*
PDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEA
DAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQL
RGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGTDF
PQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRD
QYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFG
KDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNLREGT
CPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGE
ADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLT
WDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSL
CKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNP
DPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKIL
RQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEY
*VKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

pDP85-cd20-scfv-GFLG-FC-Tf (SEQ ID NO:39)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC
ACGAATTCGCAGATTGTTCTGAGCCAGTCCCCGGCAATCCTCTCTGCCAGC
CCAGGCGAAAAGGTGACAATGACTTGCCGAGCGAGTTCCAGTGTCTCTTA
TATCCACTGGTTCCAGCAAAAGCCGGGAAGCAGCCCTAAACCATGGATATA
TGCAACGTCTAACCTGGCGAGCGGGGTCCCAGTGAGATTTTCCGGAAGCG

GCAGCGGAACTAGTTACTCTTTGACAATAAGCAGAGTGGAGGCTGAGGAC

GCTGCTACTTACTATTGCCAGCAATGGACGAGTAACCCGCCGACGTTTGGA

GGTGGAACGAAGCTGGAGATTAAAGGTGGAGGTGGTTCTGGCGGAGGTG

GTTCCGGTGGTGGTGGAAGTCAGGTGCAGCTCCAACAGCCTGGTGCCGAA

CTTGTCAAACCTGGGGCTAGTGTGAAGATGAGTTGCAAAGCTTCAGGGTA

CACGTTTACGTCATACAACATGCATTGGGTAAAGCAAACACCAGGACGCG

GCTTGGAATGGATCGGCGCGATATATCCAGGAAACGGTGACACTTCTTATA

ACCAGAAGTTCAAGGGGAAAGCTACTCTCACAGCGGACAAATCTTCTTCA

ACAGCGTATATGCAGTTGTCAAGCCTTACTAGCGAGGACAGTGCTGTTTAT

TACTGCGCCCGGTCCACCTATTATGGGGGTGATTGGTACTTTAATGTTTGGG

GCGCGGGTACTACCGTTACTGTGTCCGCGGGTGGCAGCGGCAGCggtgggTT

CCTGggaGGCGTAGACGGCGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGC

ACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA

AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG

GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACG

GCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAA

CAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGC

TGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCC

CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAC

AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTC

AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGA

GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC

GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGAC

AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGA

GGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTA

AAggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagc

acgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgt

gaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcct

ggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggaccccca

gaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgt

cacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccggaag

cctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgt

cagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacg

gcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagtacg

agctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcacac

agtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggcaa

ggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggcttt

ctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagagag

ggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctgaa

gtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgcca

agatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtgcc

tgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgtg

aagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgc

cgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgc

tcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaa

agagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccagacc

gtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgctgtg

tctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggtcac

ccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccgact

gcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaagctg

cacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacc

tctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:40)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYI**

HWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAA

TYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQPGAE

LVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDT

SYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYF

NVWGAGTTVTVSAG*GSGSGGFLGGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP

PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ

YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ

VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS

DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSG**

GSGGSGGS*VPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYL*

DCIRAIAANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVK

KDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGS

CAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIF

ENLANKADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWE

LLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYE

YVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETT

EDCIAKIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAI

AVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGC

APGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTV

PQNTGGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKD

KEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTY

*EKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

pDP95-賀癌平(Herceptin)_HC_Fc-N297G,S427C (SEQ ID NO:41)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGgaggttcagctggtggagtctggcggtggcctggtgcagccaggggctcactccgtttgtcctgt

gcagcttctggcttcaacATCAAGGACACCTATATCcactgggtgcgtcaggccccgggtaagggcctgg

aatgggttgcaCGCATCTACCCGACGAATGGCTACACGCGCTatgccgatAGCgtcaaggg

ccgtttcactataagcGCAGACACATCCAAAAACACAGCCtacctacaaatgaacagcttaagagct

gaggacactgccgtctattattgtTCACGCTGGGGGGGAGATGGGTTTTATGCAATGgactac

tggggtcaaggaaccctggtcaccgtctcctcggcctccaccaagggtccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaag

agcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaact

caggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtg

accgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtcgaca

aAAAGGTCgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcCCCCCCTGCCCAGCGCCAGAAT

TGCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAACCTAAAGACACC

CTGATGATCAGCCGAACCCCTGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAG

CCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGAGG

TCCACAATGCCAAAACGAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACGGCAGCACCTA

CAGGGTAGTGAGCGTCTTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCA

AGGAATACAAATGCAAGGTCAGCAATAAGGCTCTGCCGGCTCCTATCGAG

AAGACAATCAGCAAGGCAAAGGGCCAGCCACGCGAACCGCAGGTGTATA

CTCTGCCCCCCAGCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACC

TGTCTGGTGAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCTGTGGAGTGGGAGAG

TAACGGGCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCTGTGCTGGACA

GCGACGGCAGCTTCTTCCTGTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG

TGGCAACAGGGCAACGTGTTCTGCTGCTCTGTGATGCACGAGGCCCTGCA

CAACCATTACACCCAGAAGAGTCTCAGTCTGAGCCCGGGAAAGtaa

(SEQ ID NO:42)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKD**

TYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYL

QMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF

PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS

GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP

CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG

VEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI

EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG

QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCCSVMHEALHNHY

TQKSLSLSPGK*

pDP69-His8-CD19 NT.1-2XGFLG-FC-Tf (SEQ ID NO:43)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGGGCCACCACCATCATCACCACCATCACaccggtcccgaggaacctctagt

ggtgaaggtggaagagggagataccgctgctctgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgac

ctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccg

atgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctcaacagatgggggcttctacctgtgccagccggggccccctctgaga

aggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtgg

cctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtat

gtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagag

cctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccagggg

ccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggcc

agagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgt

ggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcgctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctg

gaagggtggaTTtCTGggcggcgggTTCCTGggaggcGTAGACGGCGACAAAACTCAC

ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTT

CCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGA

GGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGT

TCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCG

CGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGT

CCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCA

ACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG

CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCT

GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA

GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA

CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAG

CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCAT

GCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC

TCCCTGTCTCCGGGTAAAggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagaca

gtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatcccca

gcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccg

acgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagtt

ctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaa

ccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgta

ctgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctg

acggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagc

ggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggcca

acaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgc

cacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctga

accaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgc

tgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtg

accgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgc

cctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgcc

gagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtac

attgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgag

gccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagct

gccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagatt

cgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcgg

cctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggg

ggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacct

gaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggc

cagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagc

acctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgg

gacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggcc

gtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:44)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GGFLGGGFLGGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP

KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS

TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT

LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS

FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSG**

GSGGS*VPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIR*

AIAANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSG

FQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPC

ADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLA

NKADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQ

AQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAI

RNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCI

AKIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVK

KSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGS

KKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNT

GGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEAC

VHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYL

*GEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

pDP70-His8-CD19 NT.1-3XGFLG-FC-Tf (SEQ ID NO:45)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGGGCCACCACCATCATCACCACCATCACaccggtcccgaggaacctctagt

ggtgaaggtggaagagggagataccgctgctctgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgac

ctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccg

atgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctcaacagatgggggggcttctacctgtgccagccggggccccccctctgaga

aggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtgg

cctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtat

gtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagag

cctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccagggg

ccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggcc

agagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgt

ggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcgctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctg

gaagggtggaTTCCTGggcggcgggTTtCTGggaggcggaTTtCTGggaggcGTAGACGGCG

ACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGA

CCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC

CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC

TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA

AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAG

CGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGT

GCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC

AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATC

CCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG

GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCG

GAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTT

CTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGG

AACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACG

CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAggatcctctgggggaagtggaggtagcggtg

gttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggacca

catgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggcc

attgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctga

agcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaagg

acagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaac

atccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcgg

cagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctga

accagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcac

catcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgt

ggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagagga

tctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagc

ccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgt

acctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgca

agcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaa

gatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcct

ggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaa

ctgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaat

ctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaac

aagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgca

agctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttcc

ggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccg

acccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaat

acgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaaga

tcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagac

aaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggc

gaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacc

tTAA

(SEQ ID NO:46)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GGFLGGGFLGGGFLGGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVF

LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR

EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR

EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV

LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GS**

SGGSGGSGGS*VPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKAS*

YLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVV

KKDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSG

SCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTI

FENLANKADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIW

ELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGY

EYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAE

TTEDCIAKIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYF

AIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSE

GCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQ

TVPQNTGGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTR

KDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDR

*NTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

pDP71-His8-CD19 NT.1-GFLG-FK-FC-Tf (SEQ ID NO:47)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGGGCCACCACCATCATCACCACCATCACaccggtcccgaggaacctctagt

ggtgaaggtggaagagggagataccgctgctctgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgac

ctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccg

atgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctcaacagatgggggggcttctacctgtgccagccggggccccccctctgaga

aggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtgg

cctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtat

gtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagag

cctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccagggg

ccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggcc

agagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgt

ggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcgctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctg

gaagggtgggTTCCTGggaggcTTCAAAggcGTAGACGGCGACAAAACTCACACAT

GCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC

TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGT

CACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA

ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG

GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT

GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC

AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCA

GCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGA

CCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGC

GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA

AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCA

AGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC

TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTC

CCTGTCTCCGGGTAAAggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtg

cggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagc

gacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgac

gccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttcta

cggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaacca

gctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactg

cgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgac

ggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcgg

cgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaac

aaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgcca

cctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaac

caggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctg

ttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtga

ccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgcc

ctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccg

agacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacat

tgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggc

cggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgc

cacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcg

acgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcc

tgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggg

acgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctga

acgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggcca

gagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcac

ctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccggga

cgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgt

gggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:48)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GGFLGGFKGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD

TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY

RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP

PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF

LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGS**

GGS*VPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAI*

AANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGF

QMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCA

DGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLAN

KADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQA

QEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIR

NLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIA

KIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKK

SASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSK

KDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTG

GKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACV

HKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLG

*EEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

pDP72-His8-CD19 NT.1-GFLG-VA-FC-Tf (SEQ ID NO:49)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGGGCCACCACCATCATCACCACCATCACaccggtcccgaggaacctctagt

ggtgaaggtggaagagggagataccgctgctctgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgac

ctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccg

atgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctcaacagatgggggcttctacctgtgccagccggggccccctctgaga

aggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtgg

cctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtat

gtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagag

cctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccagggg

ccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggcc

agagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgt

ggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcgctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctg

gaagggtgggTTCCTGggaggcGTAgctggcGTAGACGGCGACAAAACTCACACATG

CCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCT

TCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC

ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA

CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG

AGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTG

CACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACA

AAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG

CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGAC

CAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG

ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA

GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAA

GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCT

CCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCC

CTGTCTCCGGGTAAAggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcg

gtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcga

cggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgc

cgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacg

gcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagc

tgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcg

atctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacgg

aaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcg

ccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaa

ggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacc

tcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaacca

ggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttc

aaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccg

ccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctga

gccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagac

aaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgcc

ggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccgg

ctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccac

accgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacg

agttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctga

acctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggacg

tggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacg

agaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagag

cccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgt

tcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacga

caccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtggg

caatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:50)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA HSDLRTGGWK*GGFLGGVAGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGS GGS***VPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAI AANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGF QMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCA DGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLAN KADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQA QEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIR NLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIA KIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKK SASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSK KDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTG GKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACV HKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLG EEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP***

pDP73-His8-CD19 NT.1-GFLG-VK-FC-Tf (SEQ ID NO:51)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGGGCCACCACCATCATCACCACCATCACaccggtcccgaggaacctctagt

ggtgaaggtggaagagggagataccgctgctctgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgac

ctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccg

atgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctcaacagatgggggggcttctacctgtgccagccggggcccccctctgaga

aggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtgg

cctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtat

gtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagag

cctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccagggg

ccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggcc

agagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgt

ggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcgctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctg

gaagggtgggTTCCTGggaggcGTAAAAggcGTAGACGGCGACAAAACTCACACAT

GCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC

TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGT

CACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA

ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG

GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT

GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC

AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCA

GCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGA

CCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGC

GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA

AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCA

AGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC

TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTC

CCTGTCTCCGGGTAAAggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtg

cggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagc

gacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgac

gccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggccccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttcta

cggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaacca

gctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactg

cgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgac

ggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcgg

cgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaac

aaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgcca

cctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaac

caggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctg

ttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtga

ccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgcc

ctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccg

agacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacat

tgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggc

cggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgc

cacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcg

acgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcc

tgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggg

acgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctga

acgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggcca

gagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcac

ctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccggga

cgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgt

gggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:52)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GGFLGGVKGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD

TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY

RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP

PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF

LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGS**

GGS*VPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAI*

AANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGF

QMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCA

DGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLAN

KADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQA

QEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIR

NLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIA

KIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKK

SASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSK

KDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTG

GKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACV

HKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLG

*EEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

pDP74-His8-CD19 NT.1-GFLG-VR-FC-Tf (SEQ ID NO:53)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGGGCCACCACCATCATCACCACCATCACaccggtcccgaggaacctctagt

ggtgaaggtggaagagggagataccgctgctctgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgac

ctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccg

atgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctcaacagatgggggggcttctacctgtgccagccggggccccccctctgaga

aggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtgg

cctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtat

gtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagag

cctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccagggg

ccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggcc

agagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgt

ggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcgctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctg

gaagggtgggTTCCTGggaggcGTACGGggcGTAGACGGCGACAAAACTCACACAT

GCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC

TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGT

CACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA

ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG

GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT

GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC

AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCA

GCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGA

CCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGC

GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA

AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCA

AGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC

TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTC

CCTGTCTCCGGGTAAAggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtg

cggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagc

gacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgac

gccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttcta

cggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaacca

gctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactg

cgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgac

ggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcgg

cgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaac

aaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgcca

cctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaac

caggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctg

ttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtga

ccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgcc

ctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccg

agacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacat

tgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggc

cggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgc

cacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcg

acgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcc

tgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggg

acgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctga

acgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggcca

gagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcac

ctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccggga

cgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgt

gggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:54)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GGFLGGVRGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD

TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY

RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP

PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF

LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGS**

GGS*VPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAI*

AANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGF

QMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCA

DGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLAN

KADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQA

QEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIR

NLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIA

KIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKK

SASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSK

KDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTG

GKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACV

HKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLG

*EEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

pDP75-His8-CD19 NT.1-GFLG-GGFG-FC-Tf (SEQ ID NO:55)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGGGCCACCACCATCATCACCACCATCACaccggtcccgaggaacctctagt

ggtgaaggtggaagagggagataccgctgctctgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgac

ctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccg

atgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctcaacagatgggggggcttctacctgtgccagccggggccccccctctgaga

aggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtgg

cctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtat

gtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagag

cctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccagggg

ccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggcc

agagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgt

ggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcgctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctg

gaagggtgggTTCCTGggaggcggtgggTTCgggGTAGACGGCGACAAAACTCACACA

TGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCT

CTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGG

TCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTC

AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG

GGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCC

TGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC

AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCA

GCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGA

CCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGC

GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA

AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCA

AGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC

TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTC

CCTGTCTCCGGGTAAAggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtg

cggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagc

gacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgac

gccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttcta

cggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaacca

gctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactg

cgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgac

ggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcgg

cgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaac

aaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgcca

cctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaac

caggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctg

ttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtga

ccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgcc

ctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccg

agacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacat

tgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggc

cggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgc

cacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcg

acgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcc

tgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggg

acgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctga

acgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggcca

gagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcac

ctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccggga

cgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgt

gggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:56)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GGFLGGGGFGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK

DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST

YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL

PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF

FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGG**

SGGS*VPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAI*

AANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGF

QMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCA

DGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLAN

KADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQA

QEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIR

NLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIA

KIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKK

SASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSK

KDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTG

GKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACV

HKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLG

*EEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

pDP76-His8-CD19 NT.1-FK-FC-Tf (SEQ ID NO:57)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGGGCCACCACCATCATCACCACCATCACaccggtcccgaggaacctctagt

ggtgaaggtggaagagggagataccgctgctctgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgac

ctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccg

atgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctcaacagatgggggcttctacctgtgccagccggggccccctctgaga

aggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtgg

cctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtat

gtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagag

cctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccagggg

ccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggcc

agagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgt

ggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcgctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctg

gaagggcTTCAAAggcGTAGACGGCGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC

CAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAA

CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGT

GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG

ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTA

CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT

GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA

GCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC

CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAG

GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG

GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTC

CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGG

ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAT

GAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG

TAAAggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctg

agcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcct

gtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccg

gcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggaccc

ccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcc

tgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccgga

agcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctg

tgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaagga

cggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagta

cgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcac

acagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggc

aaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggc

tttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagag

agggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctg

aagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgc

caagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtg

cctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcg

tgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggacc

gccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgc

gctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaa

caaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccag

accgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgct

gtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggt

cacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccg

actgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaag

ctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagc

acctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:58)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**
CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV
SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC
GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL
SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR
PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA
HSDLRTGGWK*GFKGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR
TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS***VP*
DKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEAD
AVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLR
GKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGTDFP
QLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQ
YELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGK
DKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTC
PEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEA
DAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTW
DNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCK
LCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDP
WAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQ
QQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKA

*VGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

pDP77-His8-CD19 NT.1-VA-FC-Tf (SEQ ID NO:59)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGGGCCACCACCATCATCACCACCATCACaccggtcccgaggaacctctagt

ggtgaaggtggaagagggagataccgctgctctgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgac

ctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccg

atgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctcaacagatgggggcttctacctgtgccagccggggccccctctgaga

aggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtgg

cctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtat

gtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagag

cctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccagggg

ccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggcc

agagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgt

ggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcgctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctg

gaagggcGTAgctggcGTAGACGGCGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCC

AGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAAC

CCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTG

GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGA

CGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC

AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG

GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAG

CCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACC

ACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGG

TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGG

AGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCC

CGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGA

CAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATG

AGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

AAAggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctga

gcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctg

tgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccgg

cctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggacccc

cagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcct

gtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccgga

agcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttccccagctg

tgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaagga

cggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagta

cgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcac

acagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggc

aaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggc

tttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagag

agggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctg

aagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgc

caagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtg

cctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcg

tgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggacc

gccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgc

gctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaa

caaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccag

accgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgct

gtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggt

cacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccg

actgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaag

ctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagc

acctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:60)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GVAGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR

TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL

TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL

TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT

VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS***VP*

DKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEAD

AVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLR

GKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGTDFP

QLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQ

YELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGK

DKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTC

PEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEA

DAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTW

DNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCK

LCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDP

WAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQ

QQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKA

*VGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

pDP78-His8-CD19 NT.1-VK-FC-Tf (SEQ ID NO:61)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGGGCCACCACCATCATCACCACCATCACaccggtcccgaggaacctctagt

ggtgaaggtggaagagggagataccgctgctctgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgac

ctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccg

atgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctcaacagatgggggggcttctacctgtgccagccggggccccccctctgaga

aggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtgg

cctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtat

gtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagag

cctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccagggg

ccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggcc

agagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgt

ggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcgctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctg

gaagggcGTAAAAggcGTAGACGGCGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC

CAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAA

CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGT

GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG

ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTA

CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT

GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA

GCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC

CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAG

GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG

GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTC

CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGG

ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAT

GAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG

TAAAggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctg

agcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcct

gtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccg

gcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggaccc

ccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcc

tgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccgga

agcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttccccagctg

tgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaagga

cggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagta

cgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcac

acagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggc

aaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggc

tttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagag

agggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctg

aagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgc

caagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtg

cctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcg

tgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggacc

gccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgc

gctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaa

caaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccag

accgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgct

gtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggt

cacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccg

actgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaag

ctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagc

acctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:62)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GVKGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR

TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL

TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL

TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT

VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS***VP*

DKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEAD

AVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLR

GKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGTDFP

QLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQ

YELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGK

DKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTC

PEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEA

DAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTW

DNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCK

LCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDP

WAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQ

QQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKA

*VGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

pDP79-His8-CD19 NT.1-VR-FC-Tf (SEQ ID NO:63)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGGGCCACCACCATCATCACCACCATCACaccggtcccgaggaacctctagt

ggtgaaggtggaagagggagataccgctgctctgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgac

ctggtctcgggagtccccgcttaaaccttcttaaaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccg

atgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctcaacagatgggggggcttctacctgtgccagccggggccccccctctgaga

aggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtgg

cctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtat

gtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagag

cctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccagggg

ccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggcc

agagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgt

ggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcgctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctg

gaagggcGTACGGggcGTAGACGGCGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC

CAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAA

CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGT

GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG

ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTA

CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT

GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA

GCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC

CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAG

GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG

GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTC

CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGG

ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAT

GAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG

TAAAggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctg

agcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcct

gtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccg

gcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggaccc

ccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcc

tgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccgga

agcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctg

tgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaagga

cggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagta

cgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcac

acagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggc

aaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggc

tttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagag

agggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctg

aagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgc

caagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtg

cctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcg

tgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggacc

gccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgc

gctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaa

caaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccag

accgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgct

gtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggt

cacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccg

actgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaag

ctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagc

acctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:64)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GVRGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR

TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL

TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL

TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT

VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS***VP*

DKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEAD

AVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLR

GKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGTDFP

QLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQ

YELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGK

DKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTC

PEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEA

DAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTW

DNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCK

LCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDP

WAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQ

QQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKA

*VGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

pDP80-His8-CD19 NT.1-GGFG-FC-Tf (SEQ ID NO:65)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGGGCCACCACCATCATCACCACCATCACaccggtcccgaggaacctctagt

ggtgaaggtggaagagggagataccgctgctctgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgac

ctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccg

atgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctcaacagatgggggggcttctacctgtgccagccggggccccccctctgaga

aggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtgg

cctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtat

gtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagag

cctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccagggg

ccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggcc

agagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgt

ggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcgctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctg

gaagggtgggTTCggaggcGTAGACGGCGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC

CCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAA

ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGG

TGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG

GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGT

ACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC

TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCC

AGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA

CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCA

GGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGT

GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT

CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTG

GACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA

TGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG

GTAAAggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtct

gagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggc

ctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgcc

ggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggacc

cccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtc

ctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccgg

aagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttccccagct

gtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaagg

acggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagt

acgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctca

cacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcgg

caaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacgg

ctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgaga

gagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggct

gaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcg

ccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggt

gcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtc

gtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggac

cgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctg

cgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaaca

acaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacacca

gaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactg

ctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtg

gtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgacc gactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaa gctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcag cacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:66)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA HSDLRTGGWK***GGFGGVDG***DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS***VP DKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEAD AVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLR GKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGTDFP QLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQ YELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGK DKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTC PEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEA DAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTW

DNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCK

LCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDP

WAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQ

QQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKA

*VGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

pDP86-PDL1-scfv-GFLG-fc-Tf (SEQ ID NO:67)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGGATATACAGATGACCCAATCCCCATCCAGCTTGTCCGCTAGC

GTAGGCGATAGAGTAACTATTACATGCCGCGCTAGTCAAGACGTGTCAACT

GCAGTCGCGTGGTACCAACAAAAGCCTGGCAAAGCTCCGAAACTGCTGAT

TTACAGCGCGTCTTTCCTTTACTCTGGGGTACCTAGCCGATTTTCTGGGTCT

GGTAGCGGAACCGATTTCACGCTTACAATTTCTAGCCTCCAACCCGAAGAT

TTCGCGACGTACTACTGCCAACAATACCTTTACCATCCAGCCACATTTGGA

CAGGGCACGAAGGTTGAAATAAAAGGCGGAGGTGGATCTGGCGGAGGAG

GAAGTGGGGGTGGAGGTTCAGAAGTTCAGCTGGTTGAATCAGGCGGCGG

ACTTGTTCAGCCGGGCGGAAGCCTTCGGCTTAGCTGTGCTGCCAGTGGCTT

CACATTCAGTGATAGCTGGATTCATTGGGTTCGCCAGGCACCAGGCAAAGG

TTTGGAGTGGGTCGCCTGGATTAGTCCGTATGGGGGCTCCACCTACTACGC

TGACTCAGTGAAAGGGCGGTTTACCATTAGTGCTGATACGTCCAAAAATAC

AGCTTACCTTCAGATGAACTCTCTGAGGGCCGAAGATACTGCTGTGTACTA

CTGCGCTCGGAGACATTGGCCAGGAGGGTTCGATTACTGGGGGCAAGGCA

CTTTGGTGACAGTCAGTTCAGGTGGTTCCGGCAGCGCAGGAggtgggTTCCT

GggaGGCGTAGACGGCGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCAC

CTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAG

GACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGA

CGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG

TGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAG

CACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGA

ATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCC

ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGG

TGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGC

CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG

GAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC

TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAG

AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGC

TCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAgg

atcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgag

gccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaaga

aggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgta

cgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttc

tactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacacc

ggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctg

gaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagct

gtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgct

ggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctg

ctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtgg

tggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggaca

agagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaag

gtgccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacc

tgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgac

gagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcat

gaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctg

gccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaag

tccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtg

gaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccgg

cagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagg

gctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgcc

ccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcg

acggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggtcacccgg

aaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagc

ggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacga

ccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctag

cctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:68)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTA**

VAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA

TYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGG

LVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTY

YADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYW

GQGTLVTVSSGGSGSAG*GGFLGGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK

PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN

STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY

TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG

SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGS**

GGSGGS*VPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCI*

RAIAANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDS

GFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAP

CADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENL

ANKADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLN

QAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTA

IRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDC

IAKIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVK

KSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGS

KKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNT

GGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEAC

VHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYL

*GEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

pDP96-CD20_HC_Fc-N297G,S427C-Tf (SEQ ID NO:69)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGCAGATTGTTCTGAGCCAGTCCCCGGCAATCCTCTCTGCCAGC

CCAGGCGAAAAGGTGACAATGACTTGCCGAGCGAGTTCCAGTGTCTCTTA

TATCCACTGGTTCCAGCAAAAGCCGGGAAGCAGCCCTAAACCATGGATATA

TGCAACGTCTAACCTGGCGAGCGGGGTCCCAGTGAGATTTTCCGGAAGCG

GCAGCGGAACTAGTTACTCTTTGACAATAAGCAGAGTGGAGGCTGAGGAC

GCTGCTACTTACTATTGCCAGCAATGGACGAGTAACCCGCCGACGTTTGGA

GGTGGAACGAAGCTGGAGATTAAAGGTGGAGGTGGTTCTGGCGGAGGTG

GTTCCGGTGGTGGTGGAAGTCAGGTGCAGCTCCAACAGCCTGGTGCCGAA

CTTGTCAAACCTGGGGCTAGTGTGAAGATGAGTTGCAAAGCTTCAGGGTA

CACGTTTACGTCATACAACATGCATTGGGTAAAGCAAACACCAGGACGCG

GCTTGGAATGGATCGGCGCGATATATCCAGGAAACGGTGACACTTCTTATA

ACCAGAAGTTCAAGGGGAAAGCTACTCTCACAGCGGACAAATCTTCTTCA

ACAGCGTATATGCAGTTGTCAAGCCTTACTAGCGAGGACAGTGCTGTTTAT

TACTGCGCCCGGTCCACCTATTATGGGGGTGATTGGTACTTTAATGTTTGGG

GCGCGGGTACTACCGTTACTGTGTCCGCGGGTGTAGACGGCAGCGGCAGC

gacaaaactcacacatgcCCCCCCTGCCCAGCGCCAGAATTGCTGGGCGGACCCAGC

GTGTTCCTGTTCCCCCCCAAACCTAAAGACACCCTGATGATCAGCCGAACC

CCTGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAGG

TGAAGTTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGAGGTCCACAATGCCAAAACG

AAGCCCAGGGAGGAGCAGTACGGCAGCACCTACAGGGTAGTGAGCGTCT

TGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAATGCAAG

GTCAGCAATAAGGCTCTGCCGGCTCCTATCGAGAAGACAATCAGCAAGGC

AAAGGGCCAGCCACGCGAACCGCAGGTGTATACTCTGCCCCCCAGCCGGG

ACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAAGGCTTC

TACCCCAGCGACATCGCTGTGGAGTGGGAGAGTAACGGGCAGCCCGAGA

ACAACTACAAGACCACGCCTCCTGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTC

CTGTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAACAGGGCAACGT

GTTCTGCTGCTCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCATTACACCCAGAA

GAGTCTCAGTCTGAGCCCGGGAAAGggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtg

cccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaag

tccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccg

ccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgt

ggtggccgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcgg

cttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccat

cggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgc

gccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagta

cttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcg

agaacctggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgag

tacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatct

gggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacg

gcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctggg

ctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgt

gaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagt

gcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggc

ggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgagg

ataccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaaggg

caagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaac

cactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgca

tgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggt

ggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctggg

ccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaact

gtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggc

agcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacct

cctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatat

gtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:70)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYI HWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAA TYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQPGAE LVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDT SYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYF NVWGAGTTVTVSAG*VDGSGS***DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSG GS***VPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAA NEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQM NQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADG TDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKA DRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQE HFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNL REGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKI MNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSA SDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKK DSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGG KNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVH KILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGE EYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP*

pDP97-cd20-scfv-GFLG-FC-N297G, S427C-Tf (SEQ ID NO:71)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGCAGATTGTTCTGAGCCAGTCCCCGGCAATCCTCTCTGCCAGC

CCAGGCGAAAAGGTGACAATGACTTGCCGAGCGAGTTCCAGTGTCTCTTA

TATCCACTGGTTCCAGCAAAAGCCGGGAAGCAGCCCTAAACCATGGATATA

TGCAACGTCTAACCTGGCGAGCGGGGTCCCAGTGAGATTTTCCGGAAGCG

GCAGCGGAACTAGTTACTCTTTGACAATAAGCAGAGTGGAGGCTGAGGAC

GCTGCTACTTACTATTGCCAGCAATGGACGAGTAACCCGCCGACGTTTGGA

GGTGGAACGAAGCTGGAGATTAAAGGTGGAGGTGGTTCTGGCGGAGGTG

GTTCCGGTGGTGGTGGAAGTCAGGTGCAGCTCCAACAGCCTGGTGCCGAA

CTTGTCAAACCTGGGGCTAGTGTGAAGATGAGTTGCAAAGCTTCAGGGTA

CACGTTTACGTCATACAACATGCATTGGGTAAAGCAAACACCAGGACGCG

GCTTGGAATGGATCGGCGCGATATATCCAGGAAACGGTGACACTTCTTATA

ACCAGAAGTTCAAGGGGAAAGCTACTCTCACAGCGGACAAATCTTCTTCA

ACAGCGTATATGCAGTTGTCAAGCCTTACTAGCGAGGACAGTGCTGTTTAT

TACTGCGCCCGGTCCACCTATTATGGGGGTGATTGGTACTTTAATGTTTGGG

GCGCGGGTACTACCGTTACTGTGTCCGCGGGTGGCAGCGGCAGCggtgggTT

CCTGggaGGCGTAGACGGCgacaaaactcacacatgcCCCCCCTGCCCAGCGCCAGA

ATTGCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAACCTAAAGACA

CCCTGATGATCAGCCGAACCCCTGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTG

AGCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGA

GGTCCACAATGCCAAAACGAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACGGCAGCACC

TACAGGGTAGTGAGCGTCTTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG

CAAGGAATACAAATGCAAGGTCAGCAATAAGGCTCTGCCGGCTCCTATCG

AGAAGACAATCAGCAAGGCAAAGGGCCAGCCACGCGAACCGCAGGTGTA

TACTCTGCCCCCCAGCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGA

CCTGTCTGGTGAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCTGTGGAGTGGGAG

AGTAACGGGCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCTGTGCTGGA

CAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCA

GGTGGCAACAGGGCAACGTGTTCTGCTGCTCTGTGATGCACGAGGCCCTG

CACAACCATTACACCCAGAAGAGTCTCAGTCTGAGCCCGGGAAAGggatcctc

tgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccac

caagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggc

cagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgat

gcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctact

acgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcc

tgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaa

ggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccc

cggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgac

gtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcc

tggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggccc

ggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagc

aaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcc

ccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcc

cgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagt

ggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaac

ggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccg

agaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgc

cagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaata

ttcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagca

agaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctact

acggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaa

caccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggca

cccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggac

aaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaac

ttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaa

cacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctg

gaagcctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:72)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYI**

HWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAA

TYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQPGAE

LVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDT

SYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYF

NVWGAGTTVTVSAG*GSGSGGFLGGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP

PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ

YGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ

VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS

DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSG**

GSGGSGGS*VPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYL*

DCIRAIAANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVK

KDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGS

CAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIF

ENLANKADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWE

LLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYE

YVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETT

EDCIAKIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAI

AVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGC

APGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTV

PQNTGGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKD

KEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTY

*EKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

pDP98-CD20_HC_Fc-N297G,S427C (SEQ ID NO:73)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGCAGATTGTTCTGAGCCAGTCCCCGGCAATCCTCTCTGCCAGC

CCAGGCGAAAAGGTGACAATGACTTGCCGAGCGAGTTCCAGTGTCTCTTA

TATCCACTGGTTCCAGCAAAAGCCGGGAAGCAGCCCTAAACCATGGATATA

TGCAACGTCTAACCTGGCGAGCGGGGTCCCAGTGAGATTTTCCGGAAGCG

GCAGCGGAACTAGTTACTCTTTGACAATAAGCAGAGTGGAGGCTGAGGAC

GCTGCTACTTACTATTGCCAGCAATGGACGAGTAACCCGCCGACGTTTGGA

GGTGGAACGAAGCTGGAGATTAAAGGTGGAGGTGGTTCTGGCGGAGGTG

GTTCCGGTGGTGGTGGAAGTCAGGTGCAGCTCCAACAGCCTGGTGCCGAA

CTTGTCAAACCTGGGGCTAGTGTGAAGATGAGTTGCAAAGCTTCAGGGTA

CACGTTTACGTCATACAACATGCATTGGGTAAAGCAAACACCAGGACGCG

GCTTGGAATGGATCGGCGCGATATATCCAGGAAACGGTGACACTTCTTATA

ACCAGAAGTTCAAGGGGAAAGCTACTCTCACAGCGGACAAATCTTCTTCA

ACAGCGTATATGCAGTTGTCAAGCCTTACTAGCGAGGACAGTGCTGTTTAT

TACTGCGCCCGGTCCACCTATTATGGGGGTGATTGGTACTTTAATGTTTGGG

GCGCGGGTACTACCGTTACTGTGTCCGCGGGTGTAGACGGCAGCGGCAGC

gacaaaactcacacatgcCCCCCCTGCCCAGCGCCAGAATTGCTGGGCGGACCCAGC

GTGTTCCTGTTCCCCCCCAAACCTAAAGACACCCTGATGATCAGCCGAACC

CCTGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAGG

TGAAGTTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGAGGTCCACAATGCCAAAACG

AAGCCCAGGGAGGAGCAGTACGGCAGCACCTACAGGGTAGTGAGCGTCT

TGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAATGCAAG

GTCAGCAATAAGGCTCTGCCGGCTCCTATCGAGAAGACAATCAGCAAGGC

AAAGGGCCAGCCACGCGAACCGCAGGTGTATACTCTGCCCCCCAGCCGGG

ACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAAGGCTTC

TACCCCAGCGACATCGCTGTGGAGTGGGAGAGTAACGGGCAGCCCGAGA

ACAACTACAAGACCACGCCTCCTGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTC

CTGTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAACAGGGCAACGT

GTTCTGCTGCTCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCATTACACCCAGAA

GAGTCTCAGTCTGAGCCCGGGAAAGTAA

(SEQ ID NO:74)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYI**

HWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAA

TYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQPGAE

LVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDT

SYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYF

NVWGAGTTVTVSAG*VDGSGS*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL

MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
SKLTVDKSRWQQGNVFCCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

cd20-scFV-FC-Tf (SEQ ID NO:75)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC
ACGAATTCGCAGATTGTTCTGAGCCAGTCCCCGGCAATCCTCTCTGCCAGC
CCAGGCGAAAAGGTGACAATGACTTGCCGAGCGAGTTCCAGTGTCTCTTA
TATCCACTGGTTCCAGCAAAAGCCGGGAAGCAGCCCTAAACCATGGATATA
TGCAACGTCTAACCTGGCGAGCGGGGTCCCAGTGAGATTTTCCGGAAGCG
GCAGCGGAACTAGTTACTCTTTGACAATAAGCAGAGTGGAGGCTGAGGAC
GCTGCTACTTACTATTGCCAGCAATGGACGAGTAACCCGCCGACGTTTGGA
GGTGGAACGAAGCTGGAGATTAAAGGTGGAGGTGGTTCTGGCGGAGGTG
GTTCCGGTGGTGGTGGAAGTCAGGTGCAGCTCCAACAGCCTGGTGCCGAA
CTTGTCAAACCTGGGGCTAGTGTGAAGATGAGTTGCAAAGCTTCAGGGTA
CACGTTTACGTCATACAACATGCATTGGGTAAAGCAAACACCAGGACGCG
GCTTGGAATGGATCGGCGCGATATATCCAGGAAACGGTGACACTTCTTATA
ACCAGAAGTTCAAGGGGAAAGCTACTCTCACAGCGGACAAATCTTCTTCA
ACAGCGTATATGCAGTTGTCAAGCCTTACTAGCGAGGACAGTGCTGTTTAT
TACTGCGCCCGGTCCACCTATTATGGGGGTGATTGGTACTTTAATGTTTGGG
GCGCGGGTACTACCGTTACTGTGTCCGCGGGTGTAGACGGCAGCGGCAGC
GACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGG
ACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTC
CCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC

CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC

AAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCA

GCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG

TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTC

CAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCAT

CCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA

GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCC

GGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT

TCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGG

AACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACG

CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAggatcctctgggggaagtggaggtagcggtg

gttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggacca

catgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggcc

attgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctga

agcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaagg

acagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaac

atccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcgg

cagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctga

accagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcac

catcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgt

ggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagagga

tctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagc

ccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgt

acctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgca

agcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaa

gatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcct

ggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaa

ctgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaat

ctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaac

aagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgca

agctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttcc

ggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccg

acccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaat

acgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaaga

tcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagac

aaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggc

gaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacc

tTAA

(SEQ ID NO:76)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYI**

HWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAA

TYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQPGAE

LVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDT

SYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYF

NVWGAGTTVTVSAG*VDGSGS*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL

MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV

VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS

RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY

SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGG**

S*VPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAAN*

EADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMN

QLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGT

DFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKAD

RDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEH

FGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNLRE

GTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMN

GEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASD

LTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDS

SLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKN

PDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKI

LRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEY

*VKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

PD-L1-scFV-FC-Tf (SEQ ID NO:77)

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC

ACGAATTCGGATATACAGATGACCCAATCCCCATCCAGCTTGTCCGCTAGC

GTAGGCGATAGAGTAACTATTACATGCCGCGCTAGTCAAGACGTGTCAACT

GCAGTCGCGTGGTACCAACAAAAGCCTGGCAAAGCTCCGAAACTGCTGAT

TTACAGCGCGTCTTTCCTTTACTCTGGGGTACCTAGCCGATTTTCTGGGTCT

GGTAGCGGAACCGATTTCACGCTTACAATTTCTAGCCTCCAACCCGAAGAT

TTCGCGACGTACTACTGCCAACAATACCTTTACCATCCAGCCACATTTGGA

CAGGGCACGAAGGTTGAAATAAAAGGCGGAGGTGGATCTGGCGGAGGAG

GAAGTGGGGGTGGAGGTTCAGAAGTTCAGCTGGTTGAATCAGGCGGCGG

ACTTGTTCAGCCGGGCGGAAGCCTTCGGCTTAGCTGTGCTGCCAGTGGCTT

CACATTCAGTGATAGCTGGATTCATTGGGTTCGCCAGGCACCAGGCAAAGG

TTTGGAGTGGGTCGCCTGGATTAGTCCGTATGGGGGCTCCACCTACTACGC

TGACTCAGTGAAAGGGCGGTTTACCATTAGTGCTGATACGTCCAAAAATAC

AGCTTACCTTCAGATGAACTCTCTGAGGGCCGAAGATACTGCTGTGTACTA

CTGCGCTCGGAGACATTGGCCAGGAGGGTTCGATTACTGGGGGCAAGGCA

CTTTGGTGACAGTCAGTTCAGGTGGTTCCGGCAGCGCAGGAGTAGACGGC

AGCGGCAGCGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACT

CCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCC

TCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGC

CACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT

GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTAC

CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAA

GGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGA

AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACAC

CCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCT

GCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC

AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTC

CGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGT

GGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC

AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAggatcctctgggg

gaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtg

ccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctac

ctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacct

ggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtg

gccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcag

aagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtg

gccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgt

ggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggcct

tcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggaca

acaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccat

gggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagt

tccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccaga

atggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcc

cccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgt

gaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgagg

ccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaacta

caacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcga

cctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctat

ggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaa

gacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggc

tacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccg

gcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccgg

aagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaaga

ggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgc

ctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacct

acgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaag

cctgcacctttcgcagacctTAA

(SEQ ID NO:78)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTA**
VAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA
TYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGG
LVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTY
YADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYW
GQGTLVTVSSGGSGSAG*VDGSGS*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGS**
GGS*VPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAI*
AANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGF
QMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCA
DGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLAN
KADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQA
QEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIR
NLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIA
KIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKK
SASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSK
KDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTG
GKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACV
HKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLG
*EEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP**

pDP124-cd20-scfv-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:79)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYI**

HWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAA

TYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQPGAE

LVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDT

SYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYF

NVWGAGTTVTVSAG*VDGSGS*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL

MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV

VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS

RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY

SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGG**

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNE

RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTK

LTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSY

AMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM

NSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP125-cd20-scfv-FC-TfR-M16 (SEQ ID NO:80)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYI**

HWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAA

TYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQPGAE

LVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDT

SYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYF

NVWGAGTTVTVSAG*VDGSGS*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL

MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV

VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS

RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY

SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGG**

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNE

RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTK

LTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRYPFHH

HDHHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ

MNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP126-cd20-scfv-GFLG-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:81)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYI**

HWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAA

TYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQPGAE

LVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDT

SYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYF

NVWGAGTTVTVSAG*GSGSGGFLGGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP

PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ

YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ

VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS

DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSG**

GSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVL

VMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGP

VFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAA

SRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSK

NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP127-cd20-scfv-GFLG-FC-TfR-M16 (SEQ ID NO:82)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYI**

HWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAA

TYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQPGAE

LVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDT

SYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYF

NVWGAGTTVTVSAG*GSGSGGFLGGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP

PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ

YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ

VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS

DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSG**

GSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVL

VMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGP

VFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAA

SRYPFHHHDHHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNS

KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP155-His8-CD19 NT.1-2XGFLG-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:83)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GGFLGGGFLGGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP

KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS

TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT

LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS

FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSG**

GSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMY

GRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFG

GGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRF

TFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTL

YLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP156-His8-CD19 NT.1-3XGFLG-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:84)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GGFLGGGFLGGGFLGGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVF

LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR

EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR

EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV

LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GS**

SGGSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAP

VLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLT

GPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSC

AASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN

SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP157-His8-CD19 NT.1-GFLG-FK-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:85)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GGFLGGFKGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD

TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY

RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP

PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF

LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGS**

GGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGR

NERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGG

TKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFS

SYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL

QMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP158-His8-CD19 NT.1-GFLG-VA-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:86)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GGFLGGVAGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD

TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY

RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP

PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF

LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGS**

GGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGR

NERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGG

TKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFS

SYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL

QMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP159-His8-CD19 NT.1-GFLG-VK-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:87)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GGFLGGVKGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD

TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY

RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP

PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF

LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGS**

GGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGR
NERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGG
TKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFS
SYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP160-His8-CD19 NT.1-GFLG-VR-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:88)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**
CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV
SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC
GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL
SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR
PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA
HSDLRTGGWK*GGFLGGVRGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGS**
GGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGR
NERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGG
TKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFS
SYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP161-His8-CD19 NT.1-GFLG-GGFG-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:89)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GGFLGGGGFGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK

DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST

YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL

PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF

FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGG**

SGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYG

RNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGG

GTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFT

FSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTL

YLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP162-His8-CD19 NT.1-FK-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:90)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GFKGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR

TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL

TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL

TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT

VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS**SEL

TQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPS

GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTV

LGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAM

HWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS

LRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP163-His8-CD19 NT.1-VA-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:91)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GVAGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR

TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL

TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL

TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT

VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS**SEL

TQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPS

GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTV

LGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAM

HWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS

LRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP164-His8-CD19 NT.1-VK-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:92)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GVKGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR

TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL

TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL

TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT

VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS**SEL

TQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPS

GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTV

LGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAM

HWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS

LRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP165-His8-CD19 NT.1-VR-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:93)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GVRGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR

TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL

TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL

TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT

VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS**SEL

TQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPS

GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTV

LGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAM

HWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS

LRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP166-His8-CD19 NT.1-GGFG-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:94)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHH***TG***PEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GGFGGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS

RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV

LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE

LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL

TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS**SE

LTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPS

GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTV

LGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAM

HWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS

LRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP167-CD20_HC_Fc-N297G,S427C-TfR-H7 (SEQ ID NO:95)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYI**

HWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAA

TYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQPGAE

LVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDT

SYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYF

NVWGAGTTVTVSAG*VDGSGS*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL

MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRV

VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS

RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY

SKLTVDKSRWQQGNVFCCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSG**

GSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRN

ERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGT

KLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSS

YAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ

MNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP168-CD20-scfv-GFLG-FC-N297G, S427C-TfR-H7 (SEQ ID NO:96)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYI**

HWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAA

TYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQPGAE

LVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDT

SYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYF

NVWGAGTTVTVSAG*GSGSGGFLGGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP

PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ

YGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ

VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS

DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSG**

GSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVL

VMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGP

VFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAA

SRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSK

NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP169-cd20-scfv-GFLG-FK-FC-(N297G, S427C)-TfR-H7 (SEQ ID NO:97)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYI**

HWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAA

TYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQPGAE

LVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDT

SYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYF

NVWGAGTTVTVSAG*GSGSGGFLGGFKGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVF

LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR

EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR

EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV

LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GS**

SGGSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAP

VLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLT

GPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSC

AASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN

SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP170-cd20-scfv-GFLG-VR-FC-(N297G, S427C)-TfR-H7 (SEQ ID NO:98)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYI**

HWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAA

TYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQPGAE

LVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDT

SYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYF

NVWGAGTTVTVSAG*GSGSGGFLGGVRGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVF

LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR

EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR

EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV

LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GS**

SGGSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAP

VLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLT

GPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSC

AASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN

SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP171-His8-EGFR affi-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:99)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHH***TG***LQVDNKFNKEMWAAWEEI**

RNLPNLNGWQMTAFIASLVDDPSQSANLLAEAKKLNDAQAPKVD*GSGSV*

DGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP

EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS**SELTQDPAVSVALGQTVRIT
CQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASL
AISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGG
SQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAV
ISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSG
YGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP172-His8-EGFR affi-GFLG-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:100)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHH***TG***LQVDNKFNKEMWAAWEEI**
RNLPNLNGWQMTAFIASLVDDPSQSANLLAEAKKLNDAQAPKVD*GGFLG*
GVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS**SELTQDPAVSVALGQTV
RITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSA
SLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGG
GGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEW
VAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD
LSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP173-His8-EGFR affi-GFLG-FK-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:101)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHH***TG***LQVDNKFNKEMWAAWEEI**

RNLPNLNGWQMTAFIASLVDDPSQSANLLAEAKKLNDAQAPKVD*GGFLG*

GFKGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV

SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG

KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV

KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN

VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS**SELTQDPAVSVALG

QTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKS

GTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGG

GSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKG

LEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC

ARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP174-His8-EGFR affi-GFLG-VR-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:102)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHH***TG***LQVDNKFNKEMWAAWEEI**

RNLPNLNGWQMTAFIASLVDDPSQSANLLAEAKKLNDAQAPKVD*GGFLG*

GVRGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV

SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG

KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV

KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN

VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS**SELTQDPAVSVALG

QTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKS

GTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGG

GSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKG

LEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC

ARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP210-CD20-HC-(EVR)-FC (GRLR) -N297G-TfR-H7 (SEQ ID NO:103)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFT**

SYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTA

YMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAASTKGPS

VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL

QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKAEPKSCG*GSGS*

GGEVRGVDGDKTHTCPPCPAPELLRGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV

DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWL

NGKEYKCKVSNKARPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC

LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ

GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS**SELTQDPAVSVA

LGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGS

KSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSG

GGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPG

KGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY

YCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP213-CD20-HC-(EVR)-FC (GRLR) -N297G (SEQ ID NO:104)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFT**

SYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTA

YMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAASTKGPS

VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL

QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKAEPKSCG*GSGS*

GGEVRGVDGDKTHTCPPCPAPELLRGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV

DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWL

NGKEYKCKVSNKARPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC

LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ

GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

pDP219-FC-TfR-H7 (SEQ ID NO:105)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHHH***TG****GGGGEVRGVDGSGSGFLGS***

GSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE

VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC

KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS

DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV

MHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS**SELTQDPAVSVALGQTVRIT

CQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASL

AISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGG

SQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAV

ISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSG

YGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP223-pFUSE-H7 scFV-杵-Fc-His (SEQ ID NO:106)

MYRMQLLSCIALSLALVTNSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASW

YQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYY

CAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVV

QPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADS

VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGT

LVTVSS*PW*EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC

VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ

DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV

SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR

WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GGSHHHHHH***

pDP224-pFUSE-CD 19 NT.1-杵-Fc-H7 scFV-His (SEQ ID NO:107)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**PEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQ**

LTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQP

GPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSEGPSSPS

GKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWL

SCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSL

MLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGWK*PW*E

PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED

PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK

CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFY

PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS

VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS**SELTQDPAVSVALGQTVRI

TCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSAS

LAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGG

GSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVA

VISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLS

GYGDYPDYWGQGTLVTVSS**GGSHHHHHH***

pDP225-2-臼Fc_H7 scFV (SEQ ID NO:108)

MRMQLLLLIALSLALVTNS*TS***G**EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP

KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS

TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT

LPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS

FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSG**

GSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMY

GRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFG

GGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRF

TFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTL

YLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

pDP226-臼Fc_-avi標籤(SEQ ID NO:109)

MRMQLLLLIALSLALVTNS*TS***G**EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP

KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS

TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT

LPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS

FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GGGGS*GL***

NDIFEAQKIEWHEG*

pDP227-杵Fc_H7 scFV-His (SEQ ID NO:110)

MRMQLLLLIALSLALVTNS*TS***G**EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP

KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS

TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT

LPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS

FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSG**

GSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMY

GRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFG

GGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRF

TFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTL

YLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS**GGSHHHHH**

H*

PD-L1 TransTAC (pDP186) (SEQ ID NO: 111)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTA**

VAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA

TYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGG

LVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTY

YADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYW

GQGTLVTVSSGGSGSAG*GGFLGGVRGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL

FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE

EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE

PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL

DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSS**

GGSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPV

LVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTG

PVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCA

ASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNS

KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS

CD20 TransTAC：

重鏈(pDP210) (SEQ ID NO: 112)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFT**

SYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTA

YMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAASTKGPS

VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL

QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKAEPKSCG*GSGS*

GGEVRGVDGDKTHTCPPCPAPELLRGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV

DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWL

NGKEYKCKVSNKARPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC

LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ

GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS**SELTQDPAVSVA

LGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGS

KSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSG

GGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPG

KGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY

YCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS

輕鏈(pDP118) (SEQ ID NO: 113)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS***QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHW***

FQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQ

QWTSNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR

EAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC

EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

CD20 TransTAC -M16形式(pDP127)：

重鏈(SEQ ID NO: 114)（輕鏈如緊接上文）

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYI**

HWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAA

TYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQPGAE

LVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDT

SYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYF

NVWGAGTTVTVSAG*GSGSGGFLGGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP

PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ

YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ

VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS

DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSG**

GSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVL

VMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGP

VFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAA

SRYPFHHHDHHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNS

KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS*

EGFR TransTAC (pDP211) (SEQ ID NO: 115)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**LQVDNKFNKEMWAAWEEIRNLPNLNGWQM**

TAFIASLVDDPSQSANLLAEAKKLNDAQAPKVD*GGGGEVRGVDG*DKTHTC

PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV

DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP

APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES

NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN

HYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS**SELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRS

YYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPED

EANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQES

GGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNK

YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDY

WGQGTLVTVSS

CD19 CAR TransTAC (pDP160) (SEQ ID NO: 116)

MYRMQLLSCIALSLALVTNS**GHHHHHHHHHTGPEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GGFLGGVRGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD

TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY

RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP

PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF

LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGS**

GGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGR

NERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGG

TKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFS

SYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL

QMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS

CD19 CAR TransTAC較早形式(pDP50) (SEQ ID NO: 117)

MYRMQLLSCIALSLALVTN**SGHHHHHHHHHTGPEEPLVVKVEEGDTAALW**

CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNV

SQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGC

GLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL

SRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR

PARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKA

HSDLRTGGWK*GGFLGGVDG*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI

SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS

VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD
ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSSGGSGGSGGS***V*
PDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEA
DAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQL
RGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGTDF
PQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRD
QYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFG
KDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNLREGT
CPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGE
ADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLT
WDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSL
CKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNP
DPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKIL
RQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEY
VKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP

【0098】 在一些實施例中，雙特異性調節劑可係融合蛋白R1-R2-R3（R1係POIB；R2係R4-R5或R5-R4，其中R4係抗體Fc區，且R5係蛋白酶敏感性連接子；R3係TRB，如上）與融合蛋白R3-R4或R4-R3（其中R3係TRB且R4係抗體Fc區）之間的異二聚體。在一些實施例中，可選地，R3與R4、或R3-R4或R4-R3之間可存在蛋白酶敏感性連接構件。

【0099】 在一些實施例中，本文中所揭示之雙特異性調節劑可具有式R1-R6-R3，其中R1係所關注蛋白結合子(POIB)，R6係二聚構件，且R3係運鐵蛋白受體結合(TRB)構件。在一些實施例中，R6可係連接R1及R3之部份（例如連接R1

及R3之連接構件）。在一些實施例中，R6可係胺基酸連接子。在一些實施例中，胺基酸連接子可係蛋白酶敏感性的。在一些實施例中，R6可係二聚域，其可經由共價（例如，含半胱胺酸Fc抗體區或其他二聚域）或非共價鍵與R6之另一複本形成二聚體。在一些實施例中，R6可係如上連接分子（例如其可係蛋白酶敏感性的）及二聚域之組合。

【0100】 在一些實施例中，本文中所揭示之雙特異性調節劑可具有式R1-R6-R3，其中R1係所關注蛋白結合子(POIB)，R6係二聚構件，且R3係運鐵蛋白受體結合(TRB)構件。在一些實施例中，R6可係連接R1及R3之部份，且含有二聚域。二聚域可經由共價（例如含半胱胺酸Fc抗體區）或非共價鍵與R6之另一複本形成二聚體。在一些實施例中，二聚域可係具有一或多個半胱胺酸之Fc抗體區。在一些實施例中，或可選地，R1與R6之間或R6與R3之間的連接可係蛋白酶敏感性連接構件。

【0101】 在一些實施例中，雙特異性調節劑之第一組分可係R1-R6或R6-R1，其中R1可係POIB，且R6可係如上二聚域，且可選地亦係蛋白酶敏感性胺基酸連接子。雙特異性調節劑之第二組分可係R3-R7，其中R3可係TRB構件，且R7可係如上多聚域，且可選地亦係蛋白酶敏感性胺基酸連接子。當第一組分之多聚域（例如，二聚域）與第二組分之多聚域形成共價或非共價鍵結時，可形成雙特異性調節劑。

【0102】 在一些實施例中，本文所揭示之雙特異性調節劑經設計以靶向腫瘤細胞上之細胞表面分子（例如所關注分子，諸如所關注蛋白）。在一些實施例中，此等細胞表面分子可調控細胞生長。在一些實施例中，此等細胞表面分子之靶向可殺滅腫瘤細胞。在一些實施例中，雙特異性調節劑所靶向之細胞表面分子可係表皮生長因子受體(EGFR)。在一些實施例中，此等雙特異性調節劑對於腫瘤/癌細胞相比於其他治療具有10倍至50倍更佳的IC_{50}。

【0103】 在一些實施例中，本文所揭示之雙特異性調節劑用於內化及降解多重跨膜蛋白（亦即，跨膜多次且產生多個細胞外域之跨膜蛋白）。在一些實施例中，CD20係使用此等雙特異性調節劑靶向之蛋白。

【0104】 在一些實施例中，雙特異性調節劑可係一條多肽鏈。在一些實施例中，雙特異性調節劑可係二條多肽鏈。在雙多肽構形之一些實施例中，二個結合子編碼於二條多肽鏈中。在一些實施例中，二條多肽鏈可藉由二聚域連接(linked/connected)。在一些實施例中，二條多肽鏈可藉由杵-臼Fc連接。

藉由TransTAC之靶向受體降解

【0105】 在一些實施例中，雙特異性調節劑靶向之細胞表面分子（亦即所關注分子，諸如所關注蛋白）可以藉由雙特異性調節劑內化。在一些實施例中，經內化分子在細胞內部可不降解或可降解極少。在一些實施例中，本文所揭示之雙特異性調節劑經修飾以更有效地降解靶向之蛋白，且更有效地以使得藥劑可有效之方式將治療劑遞送至細胞。在一些實施例中，雙特異性調節劑經修飾以含有對蛋白酶敏感之胺基酸序列（例如參見**圖35**）。蛋白酶可係胞內體或溶酶體蛋白酶。在一些實施例中，可使用作為組織蛋白酶之目標的肽連接子。當連接子經蛋白酶裂解時，所關注分子自雙特異性調節劑釋放。

【0106】 在一些實施例中，連接子對藉由組織蛋白酶裂解敏感。在一些實施例中，組織蛋白酶可係組織蛋白酶A、B、C、D、E、F、G、H、K、L1、L2、O、S、W、或Z。

【0107】 在一些實例中，所關注分子可藉由除包括蛋白酶敏感性連接子外之方式自雙特異性調節劑釋放（例如TRB之pH依賴性結合）。

【0108】 連接子在細胞內部（例如在胞內體中）之裂解可使所關注分子自內化受體或膜蛋白釋放，且增加所關注分子將降解的可能性。在一些實施例中，

可定位蛋白酶敏感性肽連接子，以使得雙特異性調節劑藉由蛋白酶之裂解使靶向之蛋白自雙特異性調節劑釋放或解離，從而允許靶向之蛋白更完全降解。

【0109】 在一些實施例中，雙特異性調節劑係如先前所描述之R1-R2-R3，且其中R2可係R4-R5或R5-R4（R5係蛋白酶敏感性連接構件），蛋白酶敏感性連接構件可位於POIB (R1)與來自抗體之Fc區(R4)之間，如R1-R5-R4-R3。在一些實施例中，蛋白酶敏感性連接構件可位於來自抗體之Fc區(R4)與TRB (R3)之間，如R1-R4-R5-R3。在一些實施例中，靶向之蛋白自雙特異性調節劑之釋放可藉由將低pH敏感性胺基酸區併入雙特異性調節劑中實現。在一些實施例中，當雙特異性調節劑位於胞內體內時，低pH環境可使靶向之蛋白自雙特異性調節劑釋放/解離，使得靶向之蛋白更有效地降解。

【0110】 在一些實施例中，連接子可對胞內體中存在之低pH敏感。在一些實施例中，低pH可引起連接子裂解。

【0111】 在一些實施例中，運鐵蛋白受體結合構件(TRB)可視pH而定結合運鐵蛋白。舉例而言，TRB可在胞內體中發現的較低pH下對運鐵蛋白受體親和力較低。較低親和力可使得TRB釋放運鐵蛋白受體。此釋放可以促進結合至POIB之所關注蛋白降解。此類TRB可係如**圖35**中所示之「M16」。

【0112】 在一些實施例中，蛋白酶敏感性連接子可位於第一部份（靶向所關注分子）與第二部份（結合內化受體或膜蛋白）之間。在一些實施例中，連接子可位於比第二部份更接近第一部份處。

【0113】 在一些實施例中，蛋白酶敏感性連接構件可包括Gly-Phe-Leu-Gly (GFLG; SEQ ID NO: 118)。在一些實施例中，肽連接子可包括纈胺酸-精胺酸(VR)及/或苯丙胺酸-離胺酸(FK)序列。在一些實施例中，肽連接子可係GFLG (SEQ ID NO: 118)、3xGFLG (GFLGGFLGGFLG; SEQ ID NO: 119)、GFLGVA (SEQ ID NO: 120)、GFLGVK (SEQ ID NO: 121)、GFLGVR (SEQ ID NO: 122)、GFLGGFLG

(SEQ ID NO: 123)、FK、VA、EVA、或VK連接子（**圖35**）。在一些實施例中，肽連接子可係GGFLGGVRGVDG (SEQ ID NO: 7)或GSGSGGEVRGVDG (SEQ ID NO: 8)。在一些實施例中，肽連接子可係GFLGGVR (SEQ ID NO: 144)或GGGEVRG (SEQ ID NO: 145)。

【0114】 在實驗中，（**圖57A至圖57B**），使用酵母呈現肽庫來鑑別尚未已知對組織蛋白酶裂解敏感之肽。此等肽可來自見於SEQ ID NO: 144及145中之小模體之組合。在一些實施例中，此等肽可係GRLVGFD (SEQ ID NO: 124)、GRLVGFG (SEQ ID NO: 125)、RMLVGFV (SEQ ID NO: 126)、RRLYAFL (SEQ ID NO: 127)、VFRLLMF (SEQ ID NO: 128)、LVGVLLF (SEQ ID NO: 129)、VKLYGLG (SEQ ID NO: 130)、TWRVDLY (SEQ ID NO: 131)、EQLYLYA (SEQ ID NO: 132)、KLFLMIF (SEQ ID NO:133)、NFVIILF (SEQ ID NO: 134)、MSLLIGV (SEQ ID NO: 135)、VRLLSLQ (SEQ ID NO: 136)、STLMWNV (SEQ ID NO: 137)、VRFLAAA (SEQ ID NO: 138)、HGWSFHE (SEQ ID NO: 139)、ENLYFQG (SEQ ID NO: 140)、VVMMFLH (SEQ ID NO: 141)、VFRLLMF (SEQ ID NO:142)、或VGALVWL (SEQ ID NO: 143)。

【0115】 可使用其他序列。

【0116】 在一些實施例中，可使用此等肽連接子、及/或纈胺酸-瓜胺酸(VC)連接子、及/或麩胺酸-纈胺酸-精胺酸(EVR)連接子之任何組合。

--治療部份

【0117】 在一些實施例中，治療劑或治療部份可與雙特異性調節劑結合。在一些實施例中，治療劑可與雙特異性調節劑接合（例如共價連接）。

【0118】 在實施例中，治療劑或治療部份可以1、2、3、4、5、6、7、8、或9之藥物-抗體比率(drug-antibody ratio, DAR)與雙特異性調節劑接合。在實例

中，治療劑或治療部份可以2或4之平均DAR與雙特異性調節劑接合。在實例中，治療劑或治療部份可以2之平均DAR與雙特異性調節劑接合。在實例中，治療劑或治療部份可以4之平均DAR與雙特異性調節劑接合。在實例中，治療劑或治療部份可與雙特異性調節劑之鉸鏈區接合。

【0119】 可使用各種類型的治療部份。在一些實施例中，治療部份可係小分子（例如≤1,000道耳頓）。在一些實施例中，治療部份可係大分子（例如蛋白、多肽、核酸、多醣、及其類似物）。在一些實施例中，治療部份可係生物製劑（例如抗體）。

【0120】 在一些實施例中，治療部份可係可在習知抗體藥物接合物(ADC)之情況下使用的任何藥劑。在一些實施例中，治療劑可係以下使用之任何者：吉妥珠單抗奧佐米星(gemtuzumab ozogamicin)、本妥昔單抗維多汀(brentuximab vedotin)、曲妥珠單抗恩他新(tsastuzumab emtansine)、英妥珠單抗奧佐米星(inotuzumab ozogamicin)、泊洛妥珠單抗維多汀(polatuzumab vedotin)、恩諾單抗維多汀(enfortumab vedotin)、曲妥珠單抗德魯替康(trastuzumab deruxtecan)、賽妥珠單抗戈維替康(sacituzumab govitecan)、貝蘭妥單抗馬佛多坦(belantamab mafodotin)、妥莫單抗帕西(moxetumomab pasudotox)、朗妥昔單抗特林(loncastuximab tesirine)、替索妥單抗維多汀-tftv (tisotumab vedotin-tftv)、米妥昔單抗索星(mirvetuximab soravtansine)、及其類似物。

【0121】 在一些實施例中，治療部份可係抗癌劑或糖皮質素受體調節劑(glucocorticoid receptor modulator, GRM)。

【0122】 在一些實施例中，抗癌劑可係微管蛋白抑制劑（例如單甲基奧瑞他汀(auristatin) E或MMAE；單甲基奧瑞他汀F或MMAF、美登素(mertansine)、及其類似物）、DNA結合劑（例如卡奇黴素(calicheamicin)及其類似物）、拓樸異構酶1抑制劑（例如SN-38、依沙替康(exatecan)、德魯替康(deruxtecan)、及其類似

物）。在一些實施例中，GRM可係地塞米松(dexamethasone)、布地奈德(budesonide)、及其類似物。

【0123】 在一些實施例中，治療部份可係小RNA，如siRNA。在一些實施例中，治療部份可係雙鏈抗體(diabody)、Fab、scFv、雙環肽、及其類似物。

使用TransTAC功能化抗體藥物接合物

【0124】 在一些實施例中，本文所揭示之雙特異性調節劑用於內化及降解抗體藥物接合物(ADC)治療劑。因為治療性小分子在胞內體或溶酶體環境中無法自ADC有效釋放，靶向非內化或緩慢內化受體、或內化膜蛋白的ADC可能無效。

【0125】 本文揭示雙特異性調節劑可用於靶向非內化或緩慢內化受體、或內化膜蛋白且遞送有效的ADC治療劑。在一些實施例中，藥物與雙特異性調節劑接合。雙特異性調節劑可引起藥物之細胞內化及在細胞內部藥物之活性形式的釋放。在一些實施例中，蛋白酶敏感性連接子可用於促進此過程。在一些實施例中，靶向之受體係CD20。在一些實施例中，ADC經遞送以治療B細胞惡性病。

【0126】 在一些實施例中，治療部份可與結合所關注蛋白(POI)之雙特異性調節劑之部分接合。在一些實施例中，含有之具有接合之治療部份的雙特異性調節劑具有：位於治療部份所接合之雙特異性調節劑之部分（例如所關注蛋白結合子）與結合內化受體（例如運鐵蛋白受體）之雙特異性調節劑之部分之間的蛋白酶敏感性連接子或蛋白酶敏感性連接構件。

【0127】 在一些實施例中，治療部份與雙特異性調節劑之接合可使用化學反應。在一些實施例中，接合可使用生物接合。生物接合反應可具有不同類型。常見類型之生物接合反應可包括半胱胺酸、離胺酸、及酪胺酸胺基酸之偶合。常見類型之生物接合反應可包括色胺酸胺基酸以及蛋白之N端及C端之修飾。在一些實施例中，生物接合反應可使用連接子將治療部份連接至雙特異性調節劑。

【0128】 在一些實施例中，使用策略將治療部份之特定位點連接至雙特異性調節劑上之特定位點。在一些實施例中，此可藉由將獨特官能基安置於蛋白部分上且使用生物正交反應將治療部份偶合至雙特異性調節劑來進行。在一些實施例中，此等反應可使用酮及醛之修飾、與有機疊氮化物之施陶丁格接合(Staudinger ligation)、疊氮化物之銅催化之胡伊斯根環加成(Huisgen cycloaddition)、或疊氮化物之應變促進之胡伊斯根環加成。可使用其他類型之反應。

【0129】 在一些實施例中，生物接合反應可係基於順丁烯二醯亞胺之半胱胺酸反應。

抗體

【0130】 揭示獨特重組單株抗體，其可係本文中所揭示之雙特異性調節劑之一部分。在實施例中，抗體可用於本文所揭示之雙特異性調節劑之第一及/或第二部份中。

【0131】 「重組(recombinant)」關於多肽（諸如抗體）或多核苷酸時，係指不天然存在之多肽或多核苷酸形式，其非限制性實例可藉由將通常不一起存在之多核苷酸或多肽組合而產生。如本文所用，「多肽(polypeptide)」可涵蓋單一「多肽」以及複數個「多肽」，且係指由藉由醯胺鍵（亦稱為肽鍵）線性連接之單體（胺基酸）構成的分子。用語「多肽」係指二個或更多個胺基酸的任何一或多條鏈，且不指產物的具體長度。因此，肽、二肽、三肽、寡肽、「蛋白(protein)」、「胺基酸鏈(amino acid chain)」、或用以指二個或更多個胺基酸之一或多條鏈的任何其他用語可在本文中指「多肽」，且可使用用語「多肽」替代此等用語中之任一者，或用語「多肽」可與此等用語中之任一者互換使用。「多肽」亦可指多肽之表現後修飾產物，包括但不限於醣基化、乙醯化、磷酸化、醯胺化、藉由已

知保護/阻隔基衍生化、蛋白分解裂解、或藉由非天然存在之胺基酸修飾。多肽可衍生自天然生物學來源或藉由重組技術製得，但不一定自指定的核酸序列轉譯而成。其可以任何方式產生，包含化學合成。關於胺基酸序列，所屬技術領域中具有通常知識者將容易地認識到，改變、添加、刪除、或取代所編碼序列中之單個胺基酸或小百分比胺基酸之核酸、肽、多肽、或蛋白序列之個別取代、缺失、或添加在本文中統稱為「經保守修飾之變體(conservatively modified variant)」。在一些實施例中，改變引起胺基酸經化學上類似之胺基酸取代。提供功能上類似之胺基酸之保守取代表係所屬技術領域中所熟知。與未經修飾之抗體相比，本文所揭示之抗體之此類經保守修飾之變體可展現增加之交叉反應性。

【0132】 舉例而言，「保守胺基酸取代(conservative amino acid substitution)」係胺基酸殘基經具有類似側鏈之胺基酸殘基置換的胺基酸取代。所屬技術領域中已定義具有類似側鏈之胺基酸殘基家族，包括鹼性側鏈（例如離胺酸、精胺酸、組胺酸）、酸性側鏈（例如天冬胺酸、麩胺酸）、不帶電極性側鏈（例如甘胺酸、天冬醯胺酸、麩醯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱胺酸）、非極性側鏈（例如丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸、色胺酸）、β-分支側鏈（例如蘇胺酸、纈胺酸、異白胺酸）、及芳族側鏈（例如酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸）。因此，免疫球蛋白多肽中之非必需胺基酸殘基經來自相同側鏈家族之另一胺基酸殘基置換。在另一實施例中，一串胺基酸可經側鏈家族成員之順序及/或組成不同的結構上類似的一串置換。

【0133】 一些實施例亦特徵係與本文所述之抗體之胺基酸或核苷酸序列具有指定同一性或類似性百分比的抗體。舉例而言，「同源性(homology)」、或「同一性(identity)」、或「類似性(similarity)」係指二種肽之間或二種核酸分子之間的序列類似性。同源性可藉由對出於比較目的而比對之各序列中的位置進行比較來判定。當所比較序列中之一位置由相同的鹼基或胺基酸佔據時，則分子在彼位

置處係同源的。序列之間的同源性程度係序列共有之匹配或同源位置數目的函數。舉例而言，當與本文所述抗體中之任一者之指定區或全長相比時，抗體可具有60%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或更高胺基酸序列同一性。舉例而言，當與本文所述抗體中之任一者之指定區或全長相比時，抗體可具有60%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或更高核酸同一性。與本發明之核酸及蛋白的序列同一性或類似性可藉由所屬技術領域中已知之方法，例如使用所屬技術領域中已知之軟體程式，諸如以下中描述者，藉由序列比較及/或比對判定：Ausubel等人編，(2007) Current Protocols in Molecular Biology。舉例而言，可利用序列比較演算法（亦即，BLAST或BLAST 2.0）、人工比對、或目視檢查來判定針對本發明之核酸及蛋白的序列同一性或類似性百分比。

【0134】 本發明之態樣提供經分離之抗體。如本文中關於細胞、諸如DNA或RNA的核酸所使用之用語「經分離(isolated)」分別係指與存在於巨分子之天然來源中之其他DNA或RNA分離的分子。用語「經分離」亦可指在藉由重組DNA技術產生時實質上不含細胞材料、病毒材料、或培養基，或在化學合成時實質上不含化學前驅物或其他化學物質的核酸或肽。舉例而言，「經分離核酸(isolated nucleic acid)」可包括天然不作為片段存在且將不存在於天然狀態下之核酸片段。「經分離」亦可指與其他細胞蛋白或組織分離之細胞或多肽。經分離多肽可包括純化及重組多肽二者。

【0135】 如本文所用，「抗體(antibody)」或「抗原結合多肽(antigen-binding polypeptide)」可指特異性識別且結合抗原之多肽或多肽複合物。抗體可係全抗體及其任何抗原結合片段或單鏈。舉例而言，「抗體」可包括具有與抗原結合之生物活性的含有包含免疫球蛋白分子之至少一部分的分子之任何蛋白或肽。非限

制性實例係結合蛋白之重鏈或輕鏈或其配體結合部分的互補決定區(complementarity determining region, CDR)、重鏈或輕鏈可變區、重鏈或輕鏈恆定區、構架(FR)區、或其任何部分、或至少一部分。如本文所用，用語「抗體」可指免疫球蛋白分子及免疫球蛋白(Ig)分子之免疫活性部分，亦即含有特異性結合抗原（與抗原免疫反應）之抗原結合位點的分子。「特異性結合(specifically bind)」或「與……免疫反應(immunoreact with)」可指與所要抗原之一或多個抗原決定子反應且不與其他多肽反應的抗體。

【0136】 如本文所用，用語「抗體片段(antibody fragment)」或「抗原結合片段(antigen-binding fragment)」係抗體之一部分，諸如$F_{(ab')2}$、$F_{(ab)2}$、F_{ab}'、F_{ab}、Fv、scFv、及其類似物。不論結構，抗體片段與完整抗體所識別之相同抗原結合。用語「抗體片段」可包括適體（諸如鏡像適體(spiegelmer)）、微型抗體、及雙鏈抗體。用語「抗體片段」亦可包括任何合成或經基因工程改造之蛋白，其藉由結合特異性抗原以形成複合物而起到如同抗體的作用。本文所描述之抗體、抗原結合多肽、變體、或衍生物包括但不限於多株、單株、多特異性、人類、人源化、或嵌合抗體、單鏈抗體、表位結合片段，例如Fab、Fab'、及$F(ab')_2$、Fd、Fv、單鏈Fv (scFv)、單鏈抗體、dAb（域抗體）、微型抗體、二硫鍵連接之Fv (sdFv)、包含VL或VH域之片段、由Fab表現庫產生之片段、及抗對象基因型（抗Id）抗體。

【0137】 「單鏈可變片段(single-chain variable fragment)」或「scFv」係指免疫球蛋白之重鏈(V_H)及輕鏈(V_L)可變區的融合蛋白。單鏈Fv（「scFv」）多肽分子係共價連接之VH:VL異二聚體，其可由包括由肽編碼連接子連接之VH及VL編碼基因的基因融合物表現。（參見Huston等人，(1988) Proc Nat Acad Sci USA 85(16):5879-5883）。在一些態樣中，該等區域與十個至約25個胺基酸之短連接子肽連接。連接子可富含甘胺酸以具有可撓性，以及絲胺酸或蘇胺酸以具有可溶性，且可將V_H之N端與V_L之C端連接，或反過來。儘管移除恆定區且引入連接子，

但此蛋白保留原始免疫球蛋白之特異性。已描述多種方法來辨別化學結構以用於使來自抗體V區之天然聚集，但化學分離之輕多肽鏈及重多肽鏈轉化成為scFv分子，該scFv分子將摺疊以形成實質上與抗原結合位點之結構類似之三維結構。參見例如美國專利第5,091,5 13號；第5,892,019號；第5,132,405號；及第4,946,778號，該等專利各自以全文引用之方式併入本文中。

【0138】 獲自人類之抗體分子屬於五類之免疫球蛋白：IgG、IgM、IgA、IgE、及IgD，其根據分子中存在之重鏈之性質而彼此不同。所屬技術領域中具有通常知識者應瞭解，重鏈分類為伽馬(gamma)、米歐(mu)、阿爾法(alpha)、德耳塔(delta)、或伊普西龍(epsilon) (γ, μ, α, δ, ε)，其中存在一些子類（例如γ1至γ4）。某些類別亦具有子類，諸如IgG_1、IgG_2、IgG_3、及IgG_4、及其他。免疫球蛋白子類（同型），例如IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgG_5等，已得到良好表徵且已知可賦予功能專門化。關於IgG，標準免疫球蛋白分子包含分子量大約係23,000道耳頓之二個相同輕鏈多肽及分子量大約係53,000至70,000之二個相同重鏈多肽。四條鏈以「Y」構形藉由二硫鍵接合，其中輕鏈在「Y」之開口處開始支托(bracket)重鏈且繼續貫穿可變區。本文所描述之免疫球蛋白或抗體分子可具有任何類型（例如IgG、IgE、IgM、IgD、IgA、及IgY）、類別（例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、及IgA2）、或子類別之免疫球蛋白分子。

【0139】 輕鏈分類為卡帕(kappa)或拉姆達(lambda) (κ, λ)。各重鏈類別可與κ或λ輕鏈結合。舉例而言，輕鏈及重鏈彼此共價結合，且當免疫球蛋白由融合瘤、B細胞、或經基因工程改造之宿主細胞產生時，二條重鏈之「尾端(tail)」部分藉由共價二硫鍵或非共價鍵彼此結合。在重鏈中，胺基酸序列自Y構形之分叉末端處的N端延行至各鏈之底部的C端。

【0140】 輕鏈及重鏈二者分成結構及功能同源區。用語「恆定(constant)」及「可變(variable)」係依功能使用。輕鏈(VL)及重鏈(VH)部分之可變域決定抗原

識別及特異性。相反，輕鏈(CL)及重鏈（CH1、CH2、或CH3）之恆定域賦予生物性質，諸如分泌、經胎盤移動性、Fc受體結合、補體結合、及其類似性質。用語「抗原結合位點(antigen-binding site)」或「結合部分(binding portion)」可指免疫球蛋白分子參與抗原結合之部分。抗原結合位點由重鏈（「H」）及輕鏈（「L」）之N端可變（「V」）區之胺基酸殘基形成。稱為「高變區(hypervariable region)」之重鏈及輕鏈之V區內的三個高度分歧區段插入於稱為「框架區(framework region)」或「FR」之間的更加保守的側翼區段。因此，用語「FR」可指天然地發現於免疫球蛋白中之高變區之間及鄰接於高變區的胺基酸序列。在抗體分子中，輕鏈之三個高變區與重鏈之三個高變區在三維空間中相對於彼此安置以形成抗原結合表面。抗原結合表面與所結合抗原之三維表面互補，且重鏈及輕鏈中之各者之三個高變區稱為「互補決定區」或「CDR」。

【0141】 各抗原結合域中存在之六個CDR係隨著抗體在水性環境中呈現其三維構形，特異性定位以形成抗原結合域之非連續短胺基酸序列。抗原結合域中之胺基酸之其餘部分，亦即FR區，展示較小分子間可變性。構架區主要採用β褶板構形且CDR形成環，該等環連接β褶板結構且在一些情形中形成β褶板結構之部分。構架區用於形成骨架，該骨架藉由鏈間非共價相互作用提供CDR在正確方向中之定位。由經定位之CDR形成的抗原結合域提供與免疫反應性抗原上之表位互補的表面，其促進抗體與其同源表位之非共價結合。因為先前已定義，一般所屬技術領域中具有通常知識者可容易地針對重鏈或輕鏈可變區分別鑑別構成CDR及構架區之胺基酸（參見「Sequences of Proteins of Immunological Interest,」Kabat, E.等人，U.S. Department of Health and Human Services, (1983)；及Chothia及Lesk, *J. Mol. Biol.*, 196:901-917 (1987)）。

【0142】 在存在二種或更多種所屬技術領域內所用及/或所接受之用語定義的情況下，除非明確地相反陳述，否則如本文所用之用語的定義意欲包括所有

此類含義。特定實例係使用用語「互補決定區」(「CDR」) 描述在重鏈及輕鏈多肽二者之可變區內發現的非連續抗原組合位點。此區域已藉由Kabat等人，U.S. Dept. of Health and Human Services,「Sequences of Proteins of Immunological Interest」(1983)且藉由Chothia等人，*J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)描述，該等文獻以全文引用之方式併入本文中。根據Kabat及Chothia之CDR定義包括當相對於彼此比較時胺基酸殘基之重疊或子集。然而，涉及抗體或其變體之CDR之任何定義的應用意欲處於如本文中所定義及所用之用語的範疇內。涵蓋如上文所引用之參考文獻中之各者所定義的CDR的適當胺基酸殘基闡述於下表中作為比較。涵蓋特定CDR的確切殘基數目將視CDR序列及大小而變。在指定抗體之可變區胺基酸序列之情況下，所屬技術領域中具有通常知識者可以常規方式判定哪些殘基構成特定CDR。

CDR	Kabat 編號	Chothia 編號
VH CDR1	31 至 35	26 至 32
VH CDR2	50 至 65	52 至 58
VH CDR3	95 至 102	95 至 102
VL CDR1	24 至 34	26 至 32
VL CDR2	50 至 56	50 至 52
VL CDR3	89 至 97	91 至 96

【0143】 Kabat等人定義適用於任何抗體之可變域序列編號系統。熟練技術人員可將此「Kabat編號(Kabat numbering)」系統明確地分配給任何可變域序列，而不依賴於除序列本身以外的任何實驗資料。如本文所用，「Kabat編號」係指由Kabat等人, U.S. Dept. of Health and Human Services,「Sequence of Proteins of Immunological Interest」(1983)所闡述之編號系統。

【0144】 除上表以外，Kabat編號系統如下描述CDR區：CDR-H1在大約胺基酸31（亦即，在第一半胱胺酸殘基之後大約9個殘基）處開始，包括大約5至7

個胺基酸，且在下一色胺酸殘基處結束。CDR-H2在CDR-H1末端後之第十五個殘基處開始，包括大約16至19個胺基酸，且在下一個精胺酸或離胺酸殘基處結束。CDR-H3在CDR-H2末端後之大約第三十三個胺基酸殘基處開始；包括3至25個胺基酸；且在序列W-G-X-G處結束，其中X係任何胺基酸。CDR-L1在大約殘基24處（亦即在半胱胺酸殘基後）開始；包括大約10至17個殘基；且在下一個色胺酸殘基處結束。CDR-L2在CDR-L1末端後之大約第十六個殘基處開始且包括大約7個殘基。CDR-L3在CDR-L2末端後之大約第三十三個殘基處（亦即在半胱胺酸殘基後）開始；包括大約7至11個殘基且在序列F或W-G-X-G處結束，其中X係任何胺基酸。

【0145】 如本文所用，用語「表位(epitope)」可包括可特異性結合免疫球蛋白、scFv、或T細胞受體之任何蛋白決定子。可變區允許抗體選擇性識別且特異性結合抗原上之表位。舉例而言，抗體之VL域及VH域、或互補決定區(CDR)之子集組合以形成界定三維抗原結合位點之可變區。此四元抗體結構形成存在於Y之各臂末端的抗原結合位點。表位決定子可由諸如胺基酸或糖側鏈之分子之化學活性表面分組組成，且可具有特定三維結構特徵，以及荷質比特徵。舉例而言，可針對多肽之N端或C端肽而產生抗體。更特定言之，抗原結合位點由VH及VL鏈中之各者上的三個CDR（亦即CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、及CDR-L3）定義。

【0146】 如本文所用，用語「免疫結合(immunological binding)」及「免疫結合性質(immunological binding property)」可指在免疫球蛋白分子與免疫球蛋白具有特異性之抗原之間發生的類型之非共價相互作用。免疫結合相互作用之強度或親和力可以相互作用之解離常數(K_d)表示，其中較小的K_d表示較大的親和力。所選多肽之免疫結合性質可使用所屬技術領域中熟知之方法定量。一種此類方法需要測量抗原結合位點/抗原複合物形成及解離之速率，其中彼等速率視複

合搭配物之濃度、相互作用之親和力、及同等影響二個方向上速率之幾何參數而定。因此，「締合速率常數(on rate constant)」(K_{on})及「解離速率常數(off rate constant)」(K_{off})可藉由計算濃度及締合與解離之實際速率來判定。(參見Nature 361: 186-87 (1993))。K_{off}/K_{on}之比率使得能夠消除所有與親和力無關之參數，且等於平衡結合常數K_D。(通常參見Davies等人，(1990) Annual Rev Biochem 59:439-473)。如藉由動力學分析，諸如放射性配體結合分析，或所屬技術領域中具有通常知識者已知之類似分析，諸如BIAcore或Octet (BLI)所測量，當平衡結合常數(K_D)係≤1 μM、≤10 μM、≤ 10 nM、≤ 10 pM、或≤ 100 pM至約1 pM時，本發明之抗體可特異性結合表位。舉例而言，在一些實施例中，K_D係約1E-12 M至K_D係約1E-11 M。在一些實施例中，K_D係約1E-11 M至K_D係約1E-10 M。在一些實施例中，K_D係約1E-10 M至K_D係約1E-9 M。在一些實施例中，K_D係約1E-9 M至K_D係約1E-8 M。在一些實施例中，K_D係約1E-8 M至K_D約1E-7 M。在一些實施例中，K_D係約1E-7 M至K_D係約1E-6 M。舉例而言，在一些實施例中，K_D係約1E-12 M，而在其他實施例中，K_D係約1E-11 M。在一些實施例中，K_D係約1E-10 M，而在其他實施例中，K_D係約1E-9 M。在一些實施例中，K_D係約1E-8 M，而在其他實施例中，K_D係約1E-7 M。在一些實施例中，K_D係約1E-6 M，而在其他實施例中，K_D係約1E-5 M。在一些實施例中，舉例而言，K_D係約3 E-11 M，而在其他實施例中，K_D係約3E-12 M。在一些實施例中，K_D係約6E-11 M。「特異性結合(specifically bind)」或「對……具有特異性(has specificity to)」可指抗體經由其抗原結合域結合表位，且該結合需要抗原結合域與表位之間具有一定互補性。舉例而言，當抗體經由其抗原結合域結合表位比其結合隨機不相關表位更容易時，則抗體稱為「特異性結合」該表位。

【0147】 舉例而言，抗體可係單價或二價，且可包含單鏈或雙鏈。功能上，抗體之結合親和力在10^{-5} M至10^{-12} M範圍內。舉例而言，抗體之結合親和力係10^{-}

^{6} M至10^{-12} M、10^{-7} M至10^{-12} M、10^{-8} M至10^{-12} M、10^{-9} M至10^{-12} M、10^{-5} M至10^{-11} M、10^{-6} M至10^{-11} M、10^{-7} M至10^{-11} M、10^{-8} M至10^{-11} M、10^{-9} M至10^{-11} M、10^{-10} M至10^{-11} M、10^{-5} M至10^{-10}M、10^{-} M至10^{-10} M、10^{-7} M至10^{-10} M、10^{-8} M至10^{-10} M、10^{-9} M至10^{-10} M、10^{-5} M至10^{-9} M、10^{-6} M至10^{-9} M、10^{-7} M至10^{-9} M、10^{-8} M至10^{-9} M、10^{-5} M至10^{-8} M、10^{-6} M至10^{-8} M、10^{-7} M至10^{-8} M、10^{-5} M至10^{-7} M、10^{-6} M至10^{-7} M、或10^{-5} M至10^{-6} M。

【0148】 所屬技術領域中具有通常知識者應認識到，在無不當實驗之情況下，可藉由確定人類單株抗體是否阻止本發明之人類單株抗體特異性結合，來判定人類單株抗體是否與本發明之人類單株抗體具有相同特異性。舉例而言，若如由本發明之人類單株抗體結合減少所示，所測試人類單株抗體與本發明之人類單株抗體競爭，則二種單株抗體結合同一表位或密切相關之表位。

【0149】 用於判定人類單株抗體是否具有本發明人類單株抗體之特異性的另一方式係，將本發明之人類單株抗體與表位（人類單株抗體通常與其具有反應性）預培育，且隨後添加測試之人類單株抗體以判定該測試之人類單株抗體結合表位之能力是否受到抑制。若測試之人類單株抗體受到抑制，則其具有與本發明之單株抗體相同或在功能上等效的表位特異性。本發明之人類單株抗體之篩選亦可藉由利用表位及判定測試單株抗體是否能夠中和含有表位之多肽來進行。

【0150】 所屬技術領域內已知之各種程序可用於產生針對本發明蛋白，或針對其衍生物、片段、類似物同源物、或直系同源物之多株或單株抗體。（參見例如Antibodies: A Laboratory Manual, Harlow E及Lane D, 1988, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY，其以引用的方式併入本文中）。

【0151】 抗體可藉由熟知技術，諸如主要提供免疫血清之IgG流份的使用蛋白A或蛋白G之親和層析純化。隨後或替代地，作為免疫球蛋白所搜尋之目標

的特定抗原或其表位可以固定在管柱上以藉由免疫親和層析純化免疫特異性抗體。舉例而言，D. Wilkinson論述了免疫球蛋白之純化（The Scientist, The Scientist, Inc.出版, Philadelphia PA, Vol. 14, No. 8 (April 17, 2000), pp. 25-28）。

【0152】 如本文所用，用語「單株抗體(monoclonal antibody)」、或「mAb」、或「Mab」、或「單株抗體組成物(monoclonal antibody composition)」可指抗體分子之群體，其僅含有一種分子物種之由獨特輕鏈基因產物及獨特重鏈基因產物組成之抗體分子。舉例而言，單株抗體之互補決定區(CDR)在群體之所有分子中均相同。MAb含有可與抗原之特定表位進行免疫反應之抗原結合位點，其特徵在於對該表位具有獨特結合親和力。

【0153】 單株抗體可使用融合瘤方法製備，諸如由Kohler及Milstein, Nature, 256:495 (1975)所描述。在融合瘤方法中，小鼠、倉鼠、或其他適當宿主動物用免疫接種劑免疫接種以產生淋巴球，其產生或能夠產生將特異性結合免疫接種劑之抗體。替代地，淋巴球可在活體外免疫接種。

核酸、載體、及表現雙特異性調節劑之細胞

【0154】 亦揭示編碼本文所述之雙特異性調節劑之全部或一部分的核酸。亦揭示包括該等核酸之各種載體（例如質體、病毒、及其類似物）。亦揭示含有核酸或載體且可表現融合蛋白之各種細胞（例如原核、真核細胞）。

方法

【0155】 本文揭示用於向對象投予本文所述之雙特異性調節劑及接合治療部份的方法。在各種實施例中，雙特異性調節劑可內化所關注膜蛋白（例如細胞受體或其他膜蛋白）且選擇性降解及/或調節此等蛋白。在實施例中，接合治療部份自雙特異性調節劑移除以使得其在細胞中具有活性。在一些實施例中，雙

特異性調節劑可靶向CAR-T細胞上之CAR受體或其他受體。在一些實施例中，該等方法用於治療已接受CAR-T細胞輸注以治療癌症之對象的毒性（例如，由於細胞介素釋放之毒性）。在一些實施例中，使用該等方法提高已投予對象以治療癌症之CAR-T細胞之功效。在一些實施例中，與治療部份接合之雙特異性調節劑可用於治療癌症或免疫病症。

【0156】 在一些實施例中，可以靶向癌細胞上之膜蛋白以降解及/或調節蛋白（例如表皮生長因子受體或EGFR、程式性死亡配體或PD-L1）。在一些實例中，雙特異性調節劑可以此方式用於改良抗腫瘤反應。

【0157】 在一些實施例中，本文所揭示之試劑及方法可用於並非癌細胞之細胞。

【0158】 在一些實施例中，方法可用於功能化抗體藥物接合物。

治療製劑

【0159】 本發明之態樣係關於治療製劑。如本文所用，用語「治療製劑(therapeutic preparation)」可指可使用或投予以達到治療作用之任何化合物或組成物（例如雙特異性調節劑）。如本文所用，用語「治療作用(therapeutic effect)」可指足以引起症狀之改善，例如治療、治癒、預防、或改善相關醫學病況，或增加治療、治癒、預防、或改善此類病況之速率之作用。

【0160】 如本文所述之實施例可以針對所欲投予途徑製備之醫藥組成物或治療製劑形式向對象投予。此類組成物及製劑可包含例如活性成分及醫藥學上可接受之載劑。此類組成物及製劑可呈適於經口、皮下、腸胃外（諸如靜脈內、腹膜內）、肌內、經直腸、硬膜外、氣管內、鼻內、經皮、經陰道、經頰、經眼、或經肺投予之形式，諸如適於藉由周邊途徑投予之形式，或適於經口投予或適於腸胃外投予。其他投予途徑係皮下、腹膜內、及靜脈內，且此類組成物可以所屬

技術領域中具有通常知識者熟知的方式製備，例如如「Remington's Pharmaceutical Sciences」, 17.Ed.Alfonso R. Gennaro（編）, Mark Publishing Company, Easton, Pa., U.S.A., 1985及更新近版本，及「Drugs and the Pharmaceutical Sciences」系列專書, Marcel Dekker中所描述。組成物及製劑可以習知形式出現，例如用於注射之溶液及懸浮液，膠囊及錠劑，呈腸溶調配物形式，例如美國專利第5,350,741號中所揭示，及用於經口投予。

【0161】 用於腸胃外、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、甘油、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；緩衝劑，諸如乙酸鹽、檸檬酸鹽、或磷酸鹽，及用於調整張力之試劑，諸如氯化鈉或右旋糖。pH可藉由酸或鹼，諸如鹽酸或氫氧化鈉調整。腸胃外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。

【0162】 適合於可注射使用之醫藥組成物包括無菌水性溶液（當水溶性時）、或分散液、及用於即用型製備無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末。對於靜脈內投予，適合載劑包括生理鹽水、抑細菌水、Cremophor EM™ (BASF, Parsippany, N.J.)、或磷酸鹽緩衝鹽水(phosphate buffered saline, PBS)。在所有情況下，組成物可係無菌的且流動性可達至存在易於注射性之程度。在實施例中，其可在製造及儲存條件下穩定且可保存以防諸如細菌及真菌之微生物的污染作用。載劑可係含有例如水、乙醇、醫藥學上可接受之多元醇（如甘油、丙二醇、液態聚乙二醇）、及其適合混合物的溶劑或分散介質。適當流動性可以例如藉由使用諸如卵磷脂之包衣、藉由在分散液之情況下維持所需粒度、及藉由使用界面活性劑來維持。微生物活動之防止可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、及硫柳汞。在許多情況下，在組成物

中包括等張劑，例如糖、諸如甘露糖醇、山梨糖醇的多元醇、氯化鈉可係有用的。可藉由使組成物中包括延遲吸收之試劑，例如，單硬脂酸鋁及明膠，實現可注射組成物之延長吸收。

【0163】 視需要，無菌可注射溶液可藉由將所需量之化合物併入具有一種本文所列舉成分或其組合的適當溶劑中，繼之以過濾殺菌來製備。藉由將活性化合物併入含有鹼性分散介質及來自本文所列舉之成分之所需其他成分的無菌媒劑中來製備分散液。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末的情況下，有用製備方法之實例係真空乾燥及冷凍乾燥，其利用先前無菌過濾溶液產生活性成分加上任何額外所要成分的粉末。

【0164】 口服組成物可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。出於治療性經口投予之目的，活性化合物可與賦形劑合併且以錠劑、糖衣錠、或膠囊之形式使用。亦可使用用作漱口劑之流體載劑製備口服組成物，其中流體載劑中之化合物經口施用且漱口且吐掉或吞服。例如視藥物之半衰期而定，口服配方之藥物可一天一次、一天二次、一天三次、或一天四次投予。

【0165】 可包括醫藥學上相容之黏合劑及/或佐劑材料作為向對象投予之組成物之一部分。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、Primogel®（羥基乙酸澱粉鈉）、或玉米澱粉；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂或斯特羅特斯(sterotes)；滑動劑，諸如膠態二氧化矽；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、或橙味調味劑。

【0166】 全身性投予亦可藉由經黏膜或經皮方式來進行。對於經黏膜或經皮投予，在調配物中使用適合於待滲透之障壁的滲透劑。此類滲透劑係所屬技術

領域中已知的，且對於經黏膜投予，包括例如清潔劑、膽汁鹽、及梭鏈孢酸衍生物。經黏膜投予可經由使用鼻噴霧劑或栓劑來實現。對於經皮投予，如所屬技術領域中已知將活性化合物調配成軟膏、油膏、凝膠、或乳膏。

【0167】 在實施例中，投予可以包含藉由使得組成物至少部分定位於所要部位處，以使得產生所要作用之方法或途徑將醫藥組成物置放於對象中。

【0168】 舉例而言，醫藥組成物可藉由推注注射或藉由輸注投予。推注注射可指其中注射器連接至IV存取裝置且藥品直接注射至對象中之投予途徑。用語「輸注(infusion)」可指血管內注射。

【0169】 如本文所述之實施例可一次性向對象投予（例如以單次注射、推注、或沈積形式）。替代地，投予可係每天一次或二次向對象投予一段時間，諸如約2週至約28天。投予可持續至多一年。在實施例中，投予可持續對象壽命長度之時間。其亦可每天一次或二次向對象投予1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12次/年、或其組合之時段。

【0170】 在實施例中，如本文所述之組成物可長期向對象投予。「長期投予(chronic administration)」可指以連續方式投予，以便在長時段內維持治療作用（活性）。

【0171】 用於任何特定患者之具體劑量及治療方案將視多種因素而定，該等因素包括：所用的特定抗體、其變體、或衍生物；患者年齡、體重、一般健康狀況、性別、及飲食；及投予時間；排泄率；藥物組合；及所治療之特定疾病的嚴重程度。醫學照護者對此類因素之判斷屬於所屬技術領域之通常知識。該量亦將取決於待治療之個別患者、投予途徑、調配物之類型、所用化合物之特徵、疾病之嚴重程度、及所要作用。所用量可藉由所屬技術領域中熟知之藥理學及藥物動力學原理判定。

【0172】 本發明之試劑或治療組成物的治療有效量可係達成治療目的所

需之量。如本文中所指出，此可係試劑或治療組成物與其目標之間的結合相互作用，其在某些情況下，干擾目標之功能。所需待投予之量將進一步取決於試劑或治療組成物對其特異性目標之結合親和力，且亦取決於所投予試劑或治療組成物自其所投予之自由容積其他對象(free volume other subject)耗乏的速率。向對象（例如患者）投予的本文所描述之結合多肽之劑量係約0.1 mg/kg至100 mg/kg患者體重、0.1 mg/kg至20 mg/kg患者體重、或1 mg/kg至10 mg/kg患者體重。由於對外來多肽存在免疫反應，因此人類抗體在人體內的半衰期比其他物種的抗體更長。因此，降低人類抗體的劑量及減少投予頻率一般係可能的。此外，本揭露之試劑或治療組成物之投予劑量及頻率可藉由諸如脂質化的修飾，增強抗體之吸收及組織穿透（例如至腦中）而降低。作為非限制性實例，本發明之抗體或抗體片段之治療有效劑量的常見範圍可係約0.1 mg/kg體重至約50 mg/kg體重。常見給藥頻率可例如在每天二次至一週一次之範圍內。

【0173】 在使用片段（例如抗體片段）的情況下，特異性結合目標蛋白之結合域的最小抑制片段係較佳的。舉例而言，基於抗體的可變區序列，可設計出保留結合目標蛋白序列之能力的肽分子。此類肽可化學合成及/或藉由重組DNA技術產生。（參見例如Marasco等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 7889-7893 (1993)）。調配物亦可含有超過一種係所治療之特定適應症所必需之活性化合物，例如具有不會對彼此產生不利影響之互補活性的活性化合物。替代地或另外，組成物可包含增強其功能之藥劑，諸如細胞毒性劑、細胞介素（例如IL-15）、化學治療劑、或生長抑制劑。此類分子適合地以對預期目的有效的量存在於組合中。

【0174】 活性成分亦可包覆於例如藉由凝聚技術或藉由界面聚合所製備之微膠囊中，例如分別係羥基甲基纖維素或明膠微膠囊及聚(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊，包覆於膠態藥物遞送系統（例如脂質體、白蛋白微球體、微乳液、奈米粒子、及奈米膠囊）中或巨乳液中。可製備持續釋放製劑。

【0175】 所採用之醫藥或治療載劑或稀釋劑可係習知固體或液體載劑。固體載劑之非限制性實例係乳糖、石膏粉、蔗糖、環糊精、滑石、明膠、瓊脂、果膠、阿拉伯膠(acacia)、硬脂酸鎂、硬脂酸、或纖維素之低碳烷基醚。液體載劑之非限制性實例係糖漿、花生油、橄欖油、磷脂、脂肪酸、脂肪酸胺、聚氧化乙烯、及水。類似地，載劑或稀釋劑可包括單獨或與蠟混合的所屬技術領域中已知之任何持續釋放材料，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

【0176】 固體載劑用於經口投予時，製劑可製錠劑、以粉末或糰粒形式置於硬明膠膠囊中或其可呈糖衣錠或口含錠形式。固體載劑之量將廣泛變化，但可係約25 mg至約1 g。

【0177】 當使用液體載劑時，製劑可呈糖漿、乳液、軟明膠膠囊、或無菌可注射液體，諸如水性或非水性液體懸浮液或溶液形式。

【0178】 組成物及/或製劑亦可呈適合於局部或全身性注射或輸注之形式，且可按此與無菌水、或等張鹽水、或葡萄糖溶液一起調配。除可中樞投予之形式以外，組成物可呈僅適用於周邊投予之形式。組成物及/或製劑可呈適於中樞投予之形式。

【0179】 組成物及/或製劑可藉由所屬技術領域中熟知的習知滅菌技術滅菌。所得水性溶液可封裝使用或在無菌條件下過濾並凍乾，凍乾製劑在投予之前與無菌水性溶液組合。組成物及/或製劑可含有接近生理條件所需的醫藥學上及/或治療學上可接受之輔助物質，諸如緩衝劑、張力調節劑、及其類似物，例如乙酸鈉、乳酸鈉、氯化鈉、氯化鉀、氯化鈣等。

實施例

【0180】 以下編號段落中揭示本文中所揭示之示例性實施例。

1. 一種如本文所揭示之雙特異性調節劑。

2. 如實施例1之雙特異性調節劑，其包含：

a. 第一部份，其包含可由嵌合抗原受體(CAR)結合之抗原或表位；及

b. 第二部份，其可結合細胞上之內化受體或膜蛋白。

3. 如實施例1之雙特異性調節劑，其包含：

a. 第一部份，其包含可結合CAR之抗體；及

b. 第二部份，其可結合細胞上之內化受體或膜蛋白。

4. 如實施例2或3中之一者之雙特異性調節劑，其中該第二部份包含抗體。

5. 如實施例2或3中之一者之雙特異性調節劑，其中該第一部份由該CAR之結合及該第二部份由該細胞上之內化受體或膜蛋白之結合引起該CAR內化至該細胞中。

6. 如實施例5之雙特異性調節劑，其中該第一部份由該CAR之結合及該第二部份由該細胞上之內化受體或膜蛋白之結合引起該CAR內化至該細胞中。

7. 如實施例5之雙特異性調節劑，其中該第一部份由該CAR之結合及該第二部份由該細胞上之內化受體或膜蛋白之結合引起CAR內化至該細胞中及CAR降解。

8. 一種具有至少二個部份之分子，其包含：

a. 第一部份，其可結合細胞上所關注分子；及

b. 第二部份，其可結合細胞上之內化分子。

9. 如實施例29之分子，其中：

a. 第一部份包含抗體、抗體片段、配體、肽、小分子、或適體；及

b. 第二部份包含抗體、抗體片段、配體、肽、小分子、或適體。

10. 如實施例8之分子，其中該細胞上所關注分子與該細胞上之內化分子不相同。

11. 如實施例8之分子，其中該第一部份及該第二部份包含一個多肽。
12. 如實施例9之分子，其中該細胞上的該內化分子包含內化受體。
13. 如實施例12之分子，其中內化分子可藉由格形蛋白介導之胞吞作用內化。
14. 如實施例12之分子，其中內化分子可藉由非格形蛋白依賴性之胞吞作用內化。
15. 如實施例12之分子，其中內化分子包含運鐵蛋白受體。
16. 如實施例12之分子，其中該內化分子包含G蛋白偶聯受體(GPCR)、受體酪胺酸激酶(RTK)、或跨膜受體(TMR)。
17. 如實施例16之分子，其中該GPCR包含腎上腺素受體、趨化因子受體、或凝血受體。
18. 如實施例16之分子，其中該RTK包含群落刺激因子受體、表皮生長因子受體、酪胺酸激酶受體、纖維母細胞生長因子受體、胰島素樣生長因子受體、血小板衍生生長因子受體、或轉化生長因子受體。
19. 如實施例16之分子，其中TMR包含葉酸受體、介白素受體（例如IL-2受體）、低密度脂蛋白受體、或運鐵蛋白受體。
20. 如實施例12之分子，其中內化分子包含運鐵蛋白受體(TfR)。
21. 如實施例20之分子，其中運鐵蛋白受體包含運鐵蛋白受體1 (TfR1)或運鐵蛋白受體2 (TfR2)。
22. 如實施例9之分子，其中內化分子之配體包含可由受體結合之天然存在之配體的至少一部分。
23. 如實施例22之分子，其中內化分子之配體包含運鐵蛋白、膽固醇、低密度脂蛋白、及表皮生長因子之至少一部分。
24. 如實施例9之分子，其中內化分子之配體可由G蛋白偶聯受體(GPCR)、

受體酪胺酸激酶(RTK)、或跨膜受體(TMR)結合。

25. 如實施例22之分子，其中內化分子之配體可由運鐵蛋白受體結合。

26. 如實施例22之分子，其中內化分子之配體包含運鐵蛋白或運鐵蛋白之一部分。

27. 如實施例9之分子，其中該第二部份包含Fab、scFv、單域抗體、奈米抗體、單鏈抗體、DARPin、或親和抗體。

28. 如實施例27之分子，其中該第二部份包含H7 scFv。

29. 如實施例27之分子，其中該第二部份包含H7 Fab或經工程改造之H7抗體變體。

30. 如實施例9之分子，其中該第二部份可結合運鐵蛋白受體、膽固醇受體、低密度脂蛋白受體、或表皮生長因子受體。

31. 如實施例9之分子，其中該第二部份可結合G蛋白偶聯受體(GPCR)、受體酪胺酸激酶(RTK)、或跨膜受體(TMR)。

32. 如實施例9之分子，其中第二部份可結合運鐵蛋白受體(TfR)。

33. 如實施例8之分子，其中該所關注分子包含蛋白。

34. 如實施例33之分子，其中蛋白包含膜蛋白。

35. 如實施例33之分子，其中蛋白包含整合膜蛋白。

36. 如實施例33之分子，其中蛋白包含細胞外蛋白。

37. 如實施例36之分子，其中該細胞外蛋白發現於外部環境中。

38. 如實施例36之分子，其中該細胞外蛋白係選自由以下組成之群組：自體抗體、細胞介素、酶、及其組合。

39. 如實施例33之分子，其中該蛋白包含跨膜蛋白。

40. 如實施例39之分子，其中該跨膜蛋白具有一(1)個或更多個跨膜域。

41. 如實施例8之分子，其中該所關注分子可結合荷爾蒙、細胞介素、生長

因子、神經傳遞素、親脂性信號傳導分子（例如前列腺素）、或細胞識別分子（例如整合素、選滯蛋白）。

42. 如實施例8之分子，其中該所關注分子包含受體。

43. 如實施例42之分子，其中該受體包含G蛋白偶聯受體(GPCR)。

44. 如實施例42之分子，其中該受體包含受體酪胺酸激酶(RTK)或跨膜受體(TMR)。

45. 如實施例39之分子，其中受體包含配體閘控離子通道連接分子、轉運子、酶聯分子、或G蛋白連接受體。

46. 如實施例45之分子，其中該配體閘控離子通道連接分子提供Na+、K+、Ca2+、或Cl-移動跨越細胞之質膜之移動。

47. 如實施例45之分子，其中該酶聯分子包含受體酪胺酸激酶、酪胺酸激酶相關受體（例如與細胞介素相關之酶）、受體樣酪胺酸磷酸酶（例如其自細胞內蛋白之酪胺酸移除磷酸酯基團）、受體絲胺酸/蘇胺酸激酶、受體鳥苷酸環化酶、或組胺酸激酶相關受體。

48. 如實施例8之分子，其中該所關注分子包含嵌合抗原受體(CAR)、受體酪胺酸激酶（例如EGFR）、檢查點抑制劑可結合之分子（例如PD-L1）、或譜系特異性標記物（例如CD20）。

49. 如實施例8之分子，其中該所關注分子包含CAR、EGFR、CD20、或PD-L1。

50. 如實施例9之分子，其中該第一部份包含受體可結合之胺基酸序列。

51. 如實施例50之分子，其中該第一部份包含受體之配體。

52. 如實施例51之分子，其中配體包含CD19之胞外域且受體包含對CD19具有特異性之CAR。

53. 如實施例50之分子，其中該受體包含嵌合抗原受體(CAR)、T細

胞受體(TCR)、或B細胞受體(BCR)。

54. 如實施例9之分子，其中該第一部份包含scFv、Fab、單域抗體、奈米抗體、單鏈抗體、DARPin、或親和抗體。

55. 如實施例8或9之分子，其另外包含可藉由蛋白酶裂解之肽連接子。

56. 如實施例55之分子，其中該蛋白酶包含胞內體/溶酶體蛋白酶。

57. 如實施例56之分子，其中該蛋白酶包含組織蛋白酶。

58. 如實施例55之分子，其中該肽連接子位於包含該第一部份及該第二部份之多肽上的該第一部份與該第二部份之間。

59. 如實施例58之分子，其中該肽連接子比該第二部份更接近該第一部份。

60. 如實施例55之分子，其中該肽連接子包含Gly-Phe-Leu-Gly (GFLG) (SEQ ID NO: 118)。

61. 如實施例55之分子，其中該肽連接子包含纈胺酸-精胺酸(VR)及/或苯丙胺酸-離胺酸(FK)。

62. 如實施例55之分子，其中該肽連接子包含GS、GFLG (SEQ ID NO: 118)、3xGFLG、GFLG-VA、GFLG-VK、GFLG-VR、GFLG-GFLG、FK、VA、EVR、VK連接子、或其組合（**圖35**）。

63. 如實施例55之分子，其中該第二部份包含scFv、Fab、單域抗體、奈米抗體、單鏈抗體、DARPin、或親和抗體。

64. 如實施例63之分子，其中scFV包含H7。

65. 如實施例55之分子，其中由該蛋白酶裂解該肽連接子可以提供該所關注分子在細胞內部的捕獲及/或降解，具有至少二個部份之該分子內化於該細胞中。

66. 如實施例8或9之分子，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、或79至117，或與其至少85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99百分比一致的胺基酸序列。

67. 如實施例8或9之分子，其中編碼該分子之核苷酸序列包含SEQ ID NO: 17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、或77，或與其至少85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99百分比一致的核苷酸序列。

68. 如實施例8至67中任一者之分子，其另外包含與分子接合之治療分子或藥物。

69. 如實施例68之分子，其中該治療分子或藥物包含抗癌劑。

69. 一種雙特異性調節劑，其包含：

a. 第一抗體或抗體片段，其結合細胞表面上之運鐵蛋白受體(TfR)；及

b. 第二抗體或抗體片段，其結合不係TfR之細胞表面上之跨膜蛋白。

70. 一種雙特異性調節劑，其包含：

a. 運鐵蛋白或運鐵蛋白之一部分，其結合細胞表面上之TfR；及

b. 抗體或抗體片段，其結合不係TfR之細胞表面上之跨膜蛋白。

71. 如實施例69或70之雙特異性調節劑，其中該第一抗體或抗體片段及該第二抗體或抗體片段（實施例69），或運鐵蛋白/運鐵蛋白之一部分及該抗體或抗體片段（實施例70）係一種多肽一部分。

72. 如實施例69或70之雙特異性調節劑，其中該第一抗體或抗體片段及該

第二抗體或抗體片段，或運鐵蛋白/運鐵蛋白之一部分及該抗體或抗體片段係超過一種多肽。

73. 如實施例72之雙特異性調節劑，其中該超過一種多肽包含藉由二聚域連接之二條多肽鏈。

74. 如實施例73之雙特異性調節劑，其中二聚域包含杵-臼Fc。

75. 如實施例69或70之雙特異性調節劑，其另外包含可藉由胞內體/溶酶體蛋白酶裂解之肽連接子。

76. 一種核酸，其編碼如實施例8至68中任一者之分子或如實施例69至75中任一者之雙特異性調節劑。

77. 一種載體，其包含如實施例76之核酸。

78. 一種細胞，其包含如實施例77之載體。

79. 一種用於治療與CAR-T療法相關之毒性或提高免疫檢查點及靶向癌症療法之功效的方法，其包含向對象投予如實施例8至68中任一者之分子或如實施例69至75中任一者之雙特異性調節劑。

實例

【0181】 下文為了促進對本發明的更完全理解而提供實例。以下實例說明進行及實踐本發明之例示性模式。然而，因為可利用替代性方法獲得類似結果，本發明之範疇不限於此等實例中所揭示之具體實施例，該等實施例僅出於說明之目的。

實例1-構築下調EGFR之TransTAC（雙特異性調節劑）

【0182】 表現且藉由SDS-PAGE驗證抗EGFR親和抗體-Fc-Tf TransTAC（**圖10，左**）。將零至60 nM TransTAC與MCF10A EGFR過度表現細胞系一起培

育12、36、或68 hr。在68 hr藉由流式細胞術觀測到EGFR水平之急劇劑量依賴性降低，其中IC_{50}<6 nM（**圖10，右**）。藉由A549，一種腺癌肺癌細胞系，吾等觀測到EGFR之相同劑量依賴性減少（**圖11A**）。隨後用A549細胞上30、60、或90 nM TransTAC進行時程實驗，其展示EGFR在90 nM TransTAC下以<30 min之半衰期有效下調。另外，吾等觀測到TransTAC介導之MCF10A-EGFR細胞殺滅（**圖11B**）。此等資料展現構築體之有效性。

【0183】 值得注意地，TransTAC在平衡時下調超過99%之細胞表面EGFR，而最近報導之LYTAC僅達成70至80%下調。另外，動力學亦不同。TransTAC驅動之EGFR內化具有<30 min之半衰期，而LYTAC係約10至20 hr。此等區別係歸因於研究中所用之載體蛋白的不同胞吞動力學。

【0184】 額外資料（**圖12**）展示使用在細胞表面上表現EGF受體(EGFR)之A549細胞，靶向EGFR之TransTAC比單獨的EGFR特異性抗體以更高程度內化受體。

實例2-構築下調抗CD19 CAR之TransTAC（雙特異性調節劑）

【0185】 資料展示具有對CD19、EGFR、及HER2具有特異性之抗體的運鐵蛋白融合蛋白在expi293細胞中表現良好（**圖13**）。

【0186】 **圖14**展示指示抗CD19嵌合抗原受體之杵-臼形式之TransTAC靶向內化受體的資料。

【0187】 **圖15**中展示類似於**圖14**中所示之研究，使用抗myc-生物素/鏈球菌親生物素蛋白647測量細胞表面CAR水平之資料。**圖15**中之資料展示CAR之同二聚TransTAC靶向有效內化CAR。在如**圖16**中所示之研究中，表現抗CD19 CAR之細胞與K562細胞（表現CD19）一起用TransTAC雙特異性調節劑培育。測量細胞活化。資料展示，TransTAC雙特異性調節劑在低於10 nm之濃度下開始展示抑

制活性。此等資料指示，TransTAC分子有效內化CAR及下調CAR-T細胞活性。

【0188】 **圖17**中之資料類似於**圖16**中所示者。**圖12**中之資料展示TransTAC將抑制細胞活化之IC_{50}改良至約10至20 nM。

【0189】 **圖18**中之資料展示具有CD19NT.1變體胞外域之TransTAC分子以約800 pM之IC_{50}阻斷CAR-T活化。資料展示，在表現CD19的K562細胞不存在之情況下，TransTAC分子對Jurkat細胞無作用。

實例3-含有蛋白酶位點以增加目標降解之TransTAC分子

【0190】 **圖19A至圖19B**係此等研究中所用之分子的示意圖(**A**)及用分子獲得之結果(**B**)。此實例中之圖式之TransTAC1.0係如**圖44A**中所示之TransTAC0.4。

【0191】 **圖19C**繪示**圖19B**中之細胞上之靶向CAR之螢光顯微法結果。

【0192】 **圖20A至圖20B**係用於此等研究中之分子的示意圖(**A**)及靶向CAR及肌動蛋白對照物之西方墨點法結果(**B**)。

【0193】 **圖20C**展示來自**圖20B**之資料的圖式。

【0194】 **圖20D至圖20E**展示此等研究中所用之額外分子的西方墨點法結果(**D**)及資料之圖式(**E**)。

【0195】 **圖20F至圖20G**展示含有GFLG連接子 (SEQ ID NO: 118) 的TransTAC分子(**F**)及使用分子之西方墨點法資料(**G**)。

【0196】 **圖20H**展示來自**圖20G**之資料的圖式。

【0197】 **圖20I**展示其他組織蛋白酶敏感性TransTAC分子之結果。

【0198】 **圖21A至圖21B**展示指示在其中表現抗CD19 CAR受體之細胞與CD19陽性A375細胞一起培育之實驗中，**圖20A**中所示之分子抑制Jukat細胞中之活化(**A**)且抑制干擾素γ (IFN-γ)自初代T細胞釋放(**B**)的結果。

【0199】 **圖22A**展示指示添加**圖20A**中所示之指示分子使人類初代抗CD19 CAR T細胞停止殺死CD19陽性A375目標細胞之結果。A375細胞表現細胞核mCherry以進行螢光顯微法。結果展示移除分子引起CAR-T細胞之再活化及CD19陽性A375目標細胞之殺滅。相片展示螢光顯微鏡之紅色螢光通道。

【0200】 **圖22B**展示指示移除指示分子引起CAR-T細胞之再活化及CD19陽性A375目標細胞之殺滅之結果。相片展示紅色螢光通道及白場通道之重疊。

實例4-靶向表皮生長因子受體(EGFR)之TransTAC分子

【0201】 **圖23A至圖23B**展示此等研究中所用之分子的示意圖(**A**)。分子含有對EGFR具有特異性之抗體、親和抗體、及TransTAC分子。亦展示顯示使用分子降低A549細胞表面上之EGFR水平的結果(**B**)。

【0202】 **圖23C至圖23D**展示使用**圖53A**之分子抑制細胞增殖的結果。

實例5-靶向CD20之TransTAC分子

【0203】 此等資料展示使用具有對CD20具有特異性之抗體及與運鐵蛋白受體結合之分子（運鐵蛋白或抗體）的TransTAC分子的示例性方法。

【0204】 **圖24B至圖24C**展示此等研究中所用之分子的示意圖(**B**)及自其使用獲得之結果(**C**)。

【0205】 **圖24D**展示來自**圖24C**之正規化資料之圖式。

【0206】 資料展示，相比於單獨靶向CD20之抗CD20利妥昔單抗抗體，TransTAC分子之內化/降解更快速。

實例6-受體功能之可逆控制

【0207】 **圖25A**展示表現CAR之細胞。左圖區中之細胞已與CD19m-Fc抗

體（CD19NT.1變體）接觸。右圖區中之細胞已與結合CAR之TransTAC分子接觸。二圖區中之細胞的細胞核已經DAPI染色。細胞亦用染色CAR之抗CD3z抗體染色。來自抗CD3z抗體之免疫螢光限於左圖區中之細胞表面。抗CD3z抗體螢光限於右圖區之細胞中之細胞質。資料展示，TransTAC分子引起CAR內化。

【0208】 **圖25B**展示藉由TransTAC使CAR內化之可逆性。在圖式中之第一條形中，未經TransTAC接觸之細胞之細胞表面CAR特異性免疫螢光相對較高（約1.0）。在圖式之第二條形中，細胞已由TransTAC接觸且細胞表面CAR特異性免疫螢光較低（約0.2）。在圖式之第三條形中，細胞已由TransTAC接觸，但隨後移除TransTAC。在24小時之後，細胞表面CAR特異性免疫螢光升高至與未暴露於TransTAC之細胞類似的水平（約1.0）。

【0209】 此等資料展示CAR受體之TransTAC引起之內化充當可逆CAR-T細胞關閉開關。此可用於調節與CAR-T治療相關之任何毒性。

【0210】 **圖26**展示TransTAC抑制/停止干擾素γ產生。

【0211】 如別處所論述，**圖22A**展現TransTAC阻止初代人類抗CD19 CAR T細胞殺死CD19陽性A375目標細胞。資料展示移除TransTAC引起CAR-T細胞之再活化及CD19陽性A375目標細胞之殺滅。**圖22B**展示移除TransTAC分子引起CAR-T細胞之再活化及目標之殺滅。

實例7-靶向膜蛋白降解

【0212】 **圖27A至圖27B**展示如由螢光抗體指示之各種細胞上之運鐵蛋白受體的表現。資料指示，相比於非腫瘤細胞，運鐵蛋白受體可以更高水平表現於腫瘤細胞之表面上。

【0213】 **圖28**展示可藉由TransTAC靶向之細胞表面蛋白之實例。

【0214】 **圖29A**展示TransTAC分子（DP81及DP174）減少細胞中EGFR之

量。

【0215】 **圖29B**展示TransTAC分子可降解EGFR。資料展示EGFR之TransTAC介導之降解對巴弗洛黴素（自噬小體-溶酶體融合物之抑制劑）及MG132（蛋白體抑制劑）敏感。此等資料展示TransTAC誘導之EGFR降解係藉由溶酶體路徑介導。

【0216】 **圖30A**展示使用TransTAC治療肺癌之方法。TfR在癌細胞中之高表現允許靶向特異性。

【0217】 **圖30B**展示EGFR TransTAC分子可抑制PC9癌細胞（肺腺癌）。

【0218】 **圖30C至圖30D**展示EGFR TransTAC分子可抑制PC9癌細胞。

【0219】 **圖31**展示抗CAR TransTAC分子可以減少此等細胞中CAR之量。

【0220】 **圖32A**展示抗PD-L1 TransTAC分子(DP186, DP187)可減少此等細胞中PD-L1之量。

【0221】 **圖32B**繪示展現抗PD-L1 TransTAC分子可減少細胞中PD-L1之量的資料。

【0222】 **圖33**展示抗CD20 TransTAC分子(DP209S, DP210, DP213)可減少細胞中CD20之量。

【0223】 **圖34A至圖34C**及**圖34D**展示示例性TransTAC分子，其包括蛋白酶敏感性連接子，及用該等分子獲得之示例性資料。

【0224】 **圖35**展示用含有各種蛋白酶敏感性連接子之TransTAC分子獲得的示例性資料。

【0225】 **圖36A至圖36C**展示示例性TransTAC分子，其包括對運鐵蛋白結合具有特異性之抗體片段，及用該等分子獲得之示例性資料。

【0226】 **圖37A至圖37B**展示TransTAC分子的實例及用該等分子獲得之示例性資料。

實例8-用於癌症之TransTAC

【0227】 使用酪胺酸激酶抑制劑之靶向療法係具有EGFR突變之肺癌的標準治療。吾等推論共靶向肺癌細胞上之EGFR及TfR受體可引起EGFR抑制，同時維持高腫瘤特異性（**圖30A**）。吾等產生抗EGFR親和抗體*H7*GFLG-VR TransTAC。與人類肺腺癌A549細胞系培育分子引起>90% EGFR降解（**圖30B**）。值得注意地，用TransTAC分子處理經工程改造以過度表現EGFR之非致瘤HEK細胞系引起的EGFR降解少得多，從而突顯該技術之腫瘤特異性。此特異性係來源於腫瘤細胞中之較高TfR表現（**圖27A至圖27B**）。

實例9-功能化抗體藥物接合物

【0228】 抗體藥物接合物(ADC)及蛋白降解劑係二種不同藥物模態，其在其各別領域中展示出潛能。此等實驗展現組合此等二種模態可如何產生可靶向非自內化膜蛋白，以遞送及釋放藥物酬載的一類新藥物。

【0229】 抗體藥物接合物(ADC)藉由選擇性靶向在腫瘤之表面上過度表現之受體且在彼等細胞內遞送細胞毒性酬載，來使靶向化學療法重新煥發活力。ADC可有效內化且經由胞內體-溶酶體路徑轉運以釋放酬載。因此，經歷極少溶酶體降解之非內化或緩慢內化受體、或再循環受體不能有效地充當ADC之目標。在一些情況下，若ADC使用在如B細胞惡性病的腫瘤細胞上之緩慢內化或非內化受體（例如CD20），則其可能不會最佳地起作用。此類受體可不提供用於酬載釋放的有效內化，及/或經由胞內體-溶酶體路徑之轉運。

【0230】 此處，吾等構築「基於降解劑之ADC (degrader-based ADC)」(DDC)。DDC將小分子藥物酬載連接至特異性靶向所關注膜蛋白之抗體降解劑。在結合目標蛋白之後，DDC內化且與目標蛋白共遷移至溶酶體以降解，釋放連

接至降解劑之所有藥物酬載且產生強力細胞毒性作用。

【0231】 在一實例中，吾等產生CD20 DDC且展現其治療潛能。對Raji淋巴瘤細胞系之活體外研究揭露<100 pM之IC50，而在腫瘤異種移植模型中之活體內研究展示極佳半衰期及功效。此等結果突出顯示DDC作為用於癌症治療之新類別之靶向治療劑的潛能。

【0232】 吾等設法使用靶向B細胞惡性病中之CD20的基於TransTAC之抗體藥物接合物，使用TransTAC分子將受體重導向至胞內體/溶酶體路徑（**圖38**）。

【0233】 為了做到這一點，吾等製造具有利妥昔單抗抗體Fab或scFv以結合CD20的TransTAC分子。將突變引入Fc域中以移除Fcγ結合。在基於scFv之TransTAC中將半胱胺酸引入至Fc域中，且在基於Fab之TransTAC中將半胱胺酸引入至輕鏈中，用於藥物酬載之位點特異性接合。二種分子均引起CD20降解，展現分子進入胞內體/溶酶體路徑之能力。

【0234】 吾等隨後產生與單甲基奧瑞他汀F (MMAF)接合之TransTAC分子。使用經改良之樹脂上順丁烯二醯亞胺-半胱胺酸生物接合規程製造TransTAC-MMAF分子。對於所有TransTAC-MMAF及對照物，完整蛋白LC-MS實驗展示約2之藥物-抗體比率(DAR)。隨後將此等ADC與Raji細胞一起培育，Raji細胞係具有高CD20表現之人類伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)細胞系。雖然無H7-MMAF對照物展示出極少細胞毒性作用，但基於TransTAC之ADC具有極強力抗腫瘤作用，基於scFv之分子之IC50係約400 pM，且基於Fab之分子之IC50<100 pM（**圖39、圖40A、圖40B、及圖40C、以及圖41**）。

【0235】 此外，處理將展示對Raji癌細胞之選擇性殺滅，同時保持對健康B細胞之極少細胞毒性。因為分子可不產生顯著細胞毒性作用，細胞毒性對於過度表現CD20之細胞可係選擇性的。

【0236】 可研究TransTAC ADC在小鼠中之穩定性、組織分佈、及清除率。

結果可展示分子在循環中穩定且可展現針對Raji細胞之特異性富集。可進行活體內功效研究以評估TransTAC ADC在負載腫瘤小鼠中殺死腫瘤之能力。結果可展示腫瘤生長顯著減少，且在正常組織中毒性極小。此可以指示使用TransTAC ADC作為復發性/難治性B細胞惡性病之治療選項的潛能。

【0237】 與抗體藥物接合物有關之額外研究的結果展示於**圖83A至圖83G**中。

實例10-癌細胞系、原發性腫瘤、及活化T細胞中之運鐵蛋白受體上調

【0238】 在額外研究中，吾等在五個非致瘤細胞系及10個癌細胞系上使用流式細胞術測量細胞表面TfR水平，該等非致瘤細胞系包括HEK293T（胚胎腎）、MCF10A（乳房上皮）、HFF-1（包皮纖維母細胞）、MCR-5（肺纖維母細胞）、及LF-1（胎兒肺纖維母細胞），該等癌細胞系包括希拉（子宮頸癌）；Raji（淋巴瘤）；Jurkat及K562（白血病）；MDA-MB-231及MCF-7（乳癌）；PC9及A549（肺癌），及具有EGFR耐藥性突變之PC9細胞。吾等觀測到與非致瘤細胞系相比，癌細胞系在細胞表面表現2至26倍更多TfR（**圖42C**）。在癌細胞系當中，白血病細胞系Jurkat及K562展現最高TfR表現。吾等之研究結果展現癌細胞系中TfR之上調。

【0239】 因為細胞系已經修飾以永生化，所以存在蛋白表現變化之可能性。因此，藉由對TfR1之基因TFRC進行轉錄組學分析，吾等進一步展示與初級健康組織相比在原發性腫瘤中TfR表現上調。初級健康組織及原發性腫瘤中TFRC之微陣列轉錄組學資料獲自MERAV資料庫。使用定製python指令碼進行健康相對於腫瘤樣本之配對組織分析。TFRC表現在癌症總體($p = 3.98e-89$)中及19個特定組織中之14個中統計學上顯著增加，該等組織包括乳、肺、胰、肝、膀胱、皮膚、食道、甲狀腺、睪丸、胃、唾液腺、腎、中樞神經系統、及女性生殖系統腫瘤（**圖42D**）。此等研究結果提供支持TfR作為癌症上調之目標的進一步證據。

【0240】 為研究TfR是否亦可係免疫細胞調節之潛在目標，分析DICE資料集，其含有自健康供體之血液樣本分離之人類免疫細胞的基因表現譜。儘管大部分免疫細胞表現低水平TfR，但在活化CD4及CD8 T細胞中觀測到與不活化T細胞相比大約6倍更高TfR表現，該水平與在一些惡性組織中之TfR水平類似，指示TfR可係調節活化T細胞之目標（**圖42E**）。此等研究結果指示TfR不僅在腫瘤中上調，而且在活化T細胞中上調，從而突顯其作為用於癌症及免疫調節之細胞表面受體之價值。吾等轉錄組學分析提供特定組織中TfR表現之詳細比較，充當用於吾等技術及以外之疾病適應症之未來選擇的路線圖。

實例11-早期版本之TransTAC設計之靶向蛋白胞內體捕獲

【0241】 在此等實驗中，吾等使用表現N端myc表位標籤CAR之Jurkat細胞來測量細胞表面CAR水平（**圖43B**）。最初，吾等嘗試使用原生CD19之胞外域作為CAR結合組分，但在SDS-PAGE凝膠中觀測到顯著蛋白聚集（**圖47B，泳道1至2**）。隨後吾等評價使用酵母表面呈現較早研發之一小組CD19胞外域變體（Klesmith, Justin R.等人，「Retargeting CD19 chimeric antigen receptor T cells via engineered CD19-fusion proteins.」Molecular pharmaceutics 16.8, 2019: 3544-3558）且展示其表現及行為均良好（**圖47A至圖47B**）。最終，吾等選擇展現較佳表現的突變CD19NT.1用於CAR-TransTAC。

【0242】 因為TfR係同二聚受體且需要結合二種運鐵蛋白(TF)以使TfR二聚體完全為其生理功能作好準備，吾等測試含有二個TfR配體之分子在驅動靶向CAR內化方面比一個配體更有效的概念。因此，吾等產生二個形式之TransTAC：v0.1，具有結合TfR之單一TF及用於CAR之一個CD19NT.1之杵-臼Fc構築體，及v0.2，具有二個TF及二個CD19NT.1之Fc融合物（**圖43A**）。吾等亦設計缺乏TF配體之對照分子。此等CAR-TransTAC重組表現於293expi細胞中，藉由蛋白A樹脂

純化，且隨後與myc-CAR-Jurkat細胞一起培育。18至24小時後，吾等使用抗myc抗體測量細胞表面CAR水平。吾等發現用v0.1及v0.2二者處理均顯著降低細胞表面CAR水平，v0.1展現60%之D_{max}且v0.2展現80%之D_{max}（**圖43C**）。有趣地，在v0.1但非v0.2下觀測到鉤子效應。相比之下，用對照CD19NT.1-Fc蛋白處理不會引起細胞表面CAR水平降低。此等研究結果展示CAR-TransTAC可經由TF依賴性機制自細胞表面有效內化CAR，且在一些實施例中，二聚TransTAC比單體更有效。

【0243】 然而，不管自細胞表面有效移除CAR之能力如何，如全細胞溶解物西方墨點法展示，TransTACv0.2未引起CAR降解（**圖43D，圖48A至圖48B**），指示經內化受體捕獲在細胞內部且不降解。

【0244】 為了瞭解由v0.2內化之CAR之次細胞目的地，吾等在希拉細胞系中穩定表現CAR-GFP及針對不同胞內體及溶酶體標記物標記之mCherry，該等標記物包括Rab5+或EEA+ (EE)、Rab7+ (LE)、Rab11+ (RE)、及Lamp1+（溶酶體）（**圖43I、圖43J，圖49A至圖49D**）。經v0.2處理細胞之螢光顯微鏡成像展示CAR-GFP與Rab11共定位，指示經內化CAR遷移至RE（**圖43I，白色箭頭**）。因此，TransTACv0.2藉由將POI捕獲於目標細胞中之再循環胞內體隔室中來有效地自細胞膜移除POI。

實例12-藉由合理地重新佈置經內化蛋白複合物之細胞內遷移路徑之降解劑工程改造

【0245】 關於細胞內遷移之實驗描述於此實例中且更詳細地描述於此實例中。

【0246】 額外研究將研發不僅捕獲POI且亦使得其降解之次世代TransTAC。因為降解可允許更持續抑制蛋白功能，此可特別有益於癌症相關目標。

【0247】 為了導向目標蛋白降解，吾等測試所關注蛋白(POI)是否需要自EE中之再循環Tf/TfR複合物分離，在EE中發生降解或再循環路徑之分選（**圖42A、圖43E、圖43F**）。位於胞內體中之蛋白酶，諸如半胱胺酸蛋白酶組織蛋白酶，可用於自Tf/TfR複合物分離POI。因此，吾等在Fc域與Tf配體(v0.3)之間或在CD19NT.1與Fc域(v0.4)之間將組織蛋白酶B敏感性Gly-Phe-Leu-Gly (GFLG)連接子 (SEQ ID NO: 118) 併入至TransTAC中（**圖43A、圖48A**）。實際上，此連接子修飾改變CAR-GFP之細胞內遷移。在TransTACv0.4之情況下，大部分之受體現與Rab7（晚期胞內體）及Lamp1（溶酶體）共定位（**圖43L，圖49D至圖49F**）。此外，使用西方墨點法，吾等觀測到大約50%的CAR發生降解（**圖48C**）。相比於v0.4，v0.3之降解較低（**圖48C**），此可能係因為CD19NT.1在自Tf/TfR分離之後保持連接於Fc域，從而可介導經由FcRn路徑再循環。總體而言，吾等研究指示，蛋白酶可裂解連接子併入於TransTAC中引起POI之降解。

【0248】 吾等接下來之目標係提高降解效率且擴展吾等對胞內體中之蛋白分解的理解。傳統上，咸信蛋白降解主要在酸性溶酶體或LE中發生且關於在EE中之蛋白分解活性所知極少。為了尋找EE中之最佳蛋白酶受質，吾等進行小規模連接子篩選，認為EE中之蛋白酶活性將與降解效率相關。在TransTACv0.4及v1.0中，使用西方分析法，吾等篩選14個連接子之組，該等連接子含有單一或組合之組織蛋白酶B裂解模體（Poreba, Marcin.「Protease-activated prodrugs: strategies, challenges, and future directions.」*The FEBS Journal* 287.10, 2020: 1936-1969），諸如GFLG (SEQ ID NO: 118)、Gly-Gly-Phe-Gly (GGFG) (SEQ ID NO: 146)、Phe-Lys (FK)、Val-Ala (VA)、Val-Lys (VK)、及Val-Arg (VR)（**圖48D至圖48E**）。總體而言，吾等發現併入二肽模體VK、VR、及FK與GFLG序列 (SEQ ID NO: 118)相比有助於提高裂解活性。基於此等結果，吾等選擇GFLG-VR連接子及EVR連接子以用於研發下代TransTAC。因為先前研究發現包括麩胺酸提高連接子在小

鼠血清中之穩定性，吾等使用EVR連接子而非VR來準備活體內研究。

【0249】 隨後，吾等進行另一步驟：藉由用稱為H7之抗TfR單鏈Fv (scFv)取代TF配體來最佳化TransTAC，H7係藉由噬菌體呈現鑑別之TF競爭性抗體（**圖43A**）（Goenaga, Anne-Laure等人，「Identification and characterization of tumor antigens by using antibody phage display and intrabody strategies.」*Molecular immunology* 44.15, 2007: 3777-3788；Tillotson, Benjamin J.等人，「Engineering an anti-transferrin receptor ScFv for pH-sensitive binding leads to increased intracellular accumulation.」PLoS One 10.12, 2015: e0145820）。此取代旨在減少RE分選，因為分選至RE之蛋白無法遷移至LE/溶酶體以降解，其係可增加降解效率之步驟（**圖43G**、**圖43H**）。邏輯係，TF/TfR複合物之某些分子特徵涉及RE分選，且使用如H7之合成抗體結合子可改變此分選決定，並在EE中之鐵釋放之後重導向複合物之細胞內遷移。

【0250】 基於此，吾等產生二個形式之TransTAC：v0.5，含有H7結合子但不含有可裂解連接子，及v1.0，含有H7及可裂解連接子（**圖43A**）。用v0.5處理之細胞展示CAR-GFP主要與EE標記物Rab5及EEA共定位（**圖43G**、**圖43J**、**圖49A**、**圖49D**）。對應標記物之皮爾森共定位係數在統計學上不同於經含有TF作為抗TfR配體之TransTACv0.2處理之細胞（**圖43K**）。此結果證實，用抗TfR抗體置換TF可減少RE遷移。此外，重遷移引起降解效率之顯著改良。TransTACv1.0下，在西方及螢光顯微分析中，吾等觀測到超過80% CAR降解（**圖43D**、**圖43I**、**圖43J**；**圖49A至圖49C**）。除了改良降解以外，H7取代亦使蛋白之產率增加大約七倍，使得TransTAC之表現水平類似於習知抗體之表現水平。綜合而言，吾等合理的蛋白工程改造工作已成功研發出新穎蛋白設計TransTACv1.0作為CAR之強力分子降解劑，其完全重組且強健地表現。CAR-TransTACv1.0代表經製造以靶向合成受體之第一種重組蛋白降解劑。

實例13-CAR-TransTAC對初代CAR-T細胞功能之可逆控制

【0251】 在額外研究中，吾等研究使用TrasTAC作為關閉開關，從而微調CAR-T細胞活性及管理相關毒性，諸如可顯現為由CAR-T細胞過度活化引起之細胞介素釋放症候群(CRS)的毒性（**圖51A**）。

【0252】 作為概念驗證，吾等展示CAR-TransTACv0.4可有效抑制人類初代CAR-T細胞。

【0253】 吾等自人類PBMC分離初代CD8+ T細胞且經由慢病毒轉導產生抗CD19 CAR T細胞。對於腫瘤細胞，吾等使用貼壁黑色素瘤細胞系A375，其經工程改造以表現CD19及細胞核mCherry以有助於活細胞成像。吾等觀測到CAR-TransTAC v0.4強力抑制IFN-γ分泌，IC50係大約0.4 nM且D_{max}係88%（**圖51B**、**圖51C**）。分子亦有效地阻斷腫瘤殺滅活性(**圖51B**、**圖51D**)。此外，因為移除TransTAC恢復初代CAR-T細胞之腫瘤殺滅活性，抑制係可逆的（**圖51B**、**圖51E**）。

【0254】 為較佳理解影響CAR-TransTAC之變化效能之因素，及判定TransTAC之通常結構-功能活性(SAR)關係，吾等產生且測試四種TransTACv0.5變體v0.6至v0.9，其在不同幾何結構中各自含有一或二個CD19NT.1或H7之複本（**圖45B**）。吾等之研究結果揭露，在增強CAR內化方面，具有二個H7優於具有二個CD19NT.1（**圖45C**、**圖45D**）。此突出顯示與二聚TfR雙重結合，而非具有二個抗POI結合子，在產生強力TransTAC方面之重要性。亦展現，TransTAC介導之CAR內化並非CAR交聯之結果。另外，吾等觀測到分子之不同幾何結構之內化效率有顯著差異（**圖45C**），指示三級複合結構在影響TransTAC效率方面起作用。此外，吾等產生Fc-H7分子作為TfR結合之競爭者，且在具有TransTACv0.5處理之溶液中存在競爭者下觀測到CAR內化之劑量依賴性減少（**圖45D**）。此觀測結果進一步指示TransTAC經由TfR依賴性機制起作用。

【0255】 由於CAR聚集可引起低水平自發CAR-T細胞活化，吾等假設吾等之二聚CAR關閉開關分子，藉由誘導CAR聚集，可影響其對CAR-T細胞之抑制作用。因此，吾等研發出含有僅一個CD19NT.1域之CAR關閉開關且將其與二聚變體進行比較。研究指示CD19NT.1單體之效能相較於CD19NT.1-Fc二聚體顯著降低100倍。此研究結果突顯了CD19NT.1-Fc親合力在實現有效CAR-T細胞抑制方面之重要性。由於CAR-T/腫瘤相互作用涉及免疫突觸處之多個CAR/抗原相互作用，故具有多個複本之分子似乎能更有效地與腫瘤抗原競爭結合CAR。為進一步理解多價性之作用，吾等亦產生四聚變體，其展示與二聚體相比類似之CAR-T細胞抑制效能。

【0256】 CAR-TransTAC之作用不依賴於與腫瘤CD19之競爭，且因此不需要二聚形式才能有效。吾等觀測到基於CD19NT.1之單體TransTAC（CAR可結合之域與Fc區融合）對於阻斷CAR-Jurkat細胞展現強健效能且甚至勝過二聚變體。

【0257】 此研究已基於不同機制研發二種類型之基於蛋白之CAR關閉開關：CD19NT.1-Fc充當阻斷腫瘤CD19與CAR-T細胞之相互作用的「抗原捕獲劑(antigen trap)」，其依賴於親合力以有效競爭；相比之下，CAR-TransTAC自細胞表面移除CAR。二種類型之分子在臨床中均具有獨特潛在應用。此等蛋白開關代表調控CAR-T細胞之第一種非基因方法。不同於基於基因工程改造之方法，諸如分裂CAR，基於蛋白之CAR關閉開關可容易地適應於多種經批准及研發中的CAR-T細胞療法。

實例14-TransTAC可定址目標之擴展

【0258】 在額外研究中，吾等研究TransTAC之通用性。迄今為止，所有基於生物劑之降解劑經研發以靶向單重膜蛋白。吾等設法藉由包括以下二者擴展目標之範疇：單重膜目標，諸如表皮生長因子受體(EGFR)及程式化死亡配體1

(PDL1)，以及多重膜蛋白，分化簇20 (cluster of differentiate 20, CD20)（**圖44A**）。此等目標具有多樣功能及調控路徑且發現於廣泛範圍之癌症及免疫細胞。

【0259】 吾等之第一目標係程式化死亡配體1 (PD-L1)，一種免疫檢查點受體配體，其下調可增強抗腫瘤T細胞活性。使用單株抗體靶向PD-L1在臨床上得到中度成功，因此靶向此蛋白之新機制可係高度有價值的。使用阿特珠單抗之抗原結合片段(Fab)或單鏈可變片段(scFv)作為PDL1結合域產生PD-L1-TransTAC。在用PD-L1-TransTAC處理之MDA-MB-231乳癌細胞中觀測到至多98% PD-L1降解，而缺乏H7或含有TransTACv0.2及v0.4與TF配體之對照組不展示或展示極少PD-L1降解（**圖44B；圖50A**）。

【0260】 隨後，吾等旨在靶向表皮生長因子受體(EGFR)，一種在諸如肺癌及腦癌之各種類型癌症之發展及進展中起重要作用的受體酪胺酸激酶。親和抗體（Friedman, Mikaela等人，「Directed evolution to low nanomolar affinity of a tumor-targeting epidermal growth factor receptor-binding affibody molecule.」Journal of molecular biology 376.5, 2008: 1388-1402）用以結合EGFR且產生EGFR-TransTAC。用含有GFLG-VR或EVR連接子之EGFR-TransTACv1.0處理之A549肺癌細胞展示EGFR減少至多80至90%，而對照組展現極少降解至無降解（**圖44C**、**圖50B**）。v1.0中之不同連接子引起不同程度之EGFR降解，但所有均低於具有GFLG-VR或EVR之TransTAC，而v0.2無影響（**圖50B**）。此等結果與CAR-TransTAC變體之觀測結果一致，驗證了進行彼等修飾對改良TransTAC之重要性。

【0261】 分化簇20 (CD20)係具有四個跨膜域及未知功能之B細胞特異性表面標記物。用降解劑減弱細胞表面CD20可係有價值的。使用第一種臨床上批准之CD20抗體利妥昔單抗之Fab形式產生CD20-TransTAC，以結合CD20。人類B淋巴母細胞樣細胞系Raji細胞用所得CD20-TransTAC處理使CD20減少至多97%，而對照組不引起或引起顯著較少降解（**圖44D**、**圖50C**）。

【0262】 總之，成功產生針對所有四種目標之降解劑展現TransTAC設計之模組化性及普遍性。對於所有四種所研究目標，觀測到高效能，各種細胞系統中所有均達至>80%，其展現使用TransTAC降解劑設計之靶向降解之有效性。

實例15-TransTAC之動力學、結構-活性關係(SAR)、機制、及活體內表徵

【0263】 吾等進行降解劑之進一步表徵以理解其基礎機制及SAR。

【0264】 首先，吾等藉由測量細胞表面CAR水平之時程變化研究TransTAC介導之蛋白內化之動力學（**圖45A**）。吾等觀測到CAR自細胞表面快速消除，在用TransTACv1.0-GFLG-VR處理10分鐘之後僅剩餘17%，且20分鐘之後剩餘13%。此外，此反應持久，在v1.0下3小時之後，在細胞表面處觀測到10% CAR。此快速及持續蛋白下調突出顯示TransTAC作為基因方法之替代方案，係減弱細胞表面蛋白之有前景的研究工具，提供了膜蛋白調控之時間解決方案。

【0265】 為進一步理解結合子之數目及TransTAC之幾何結構如何影響其行為，吾等產生且測試四種CAR-TransTACv0.5變體v0.6至v0.9，其各自含有一或二個CD19NT.1或H7之複本（**圖45B**）。吾等之研究結果揭露，在增強CAR內化方面，具有二個H7優於具有二個CD19NT.1（v0.6相對於v0.7，**圖45C**）。此突出顯示與二聚TfR雙重結合，而非具有二個抗POI結合子，在產生強力TransTAC方面之重要性。亦指示，TransTAC介導之CAR內化並非CAR交聯之結果。另外，吾等觀測到不同幾何結構之分子之內化效率有顯著差異，指示三級複合結構在影響TransTAC效率方面起作用（v0.8相對於v0.9，**圖45C**）。此外，吾等產生Fc-H7分子作為TfR結合之競爭者，且在具有TransTACv0.5處理之溶液中存在競爭者下觀測到CAR內化之劑量依賴性減少（**圖45D**）。此觀測結果進一步驗證TransTAC經由TfR依賴性機制起作用。此等SAR分析為導引未來TransTAC設計提供有價值的洞察。

【0266】 吾等接下來研究TransTAC介導之蛋白降解之基礎細胞機制。測試涉及細胞蛋白降解之二個主要路徑：溶酶體路徑及蛋白酶體路徑。用巴弗洛黴素、抑制溶酶體酸化之液泡質子泵抑制劑、或蛋白酶體抑制劑MG132處理A549細胞。吾等觀測到1 μM巴弗洛黴素防止TransTAC介導之EGFR降解，而1 μM MG132具有顯著性低得多的作用（**圖45E**）。此等結果展示，完整溶酶體功能對於TransTAC介導之蛋白降解係必需的。

【0267】 為判定TfR水平在TransTAC處理下是否保持恆定或降低，吾等使用西方墨點法分析用PD-L1-TransTAC表徵全細胞TfR表現。未觀測到TfR水平之變化，其與相同分析中之PD-L1損失形成明顯對比（**圖45F**）。此結果驗證吾等之假設，POI自TfR分離隨後引導至降解，而TfR再循環。

【0268】 最後，吾等研究TransTAC是否耐受良好且具有與IgG類似的活體內抗體清除率。吾等腹膜內注射5或7 mg/kg（體重）CD20 TransTAC或5 mg/kg IgG對照物至裸小鼠中（**圖45G**）。在TransTAC或對照物（**圖45H**）下未觀測到顯著體重變化。血漿抗體水平之西方墨點法分析揭露，在注射之後，TransTAC在血漿中保持至多10 d，半衰期係大約10 d，其長於測試對照IgG且與小鼠中IgG之報導半衰期類似（**圖45I**）。已知scFv-H7抗體與小鼠TfR有交叉反應性。總之，此等結果展現，儘管與小鼠細胞有交叉反應性，TransTAC耐受良好，且具有有利的藥物動力學且不被快速清除。

實例16-用EGFR-TransTAC靶向耐藥性小細胞肺癌

【0269】 另外，癌症快速演化以逃避療法，一般產生導致治療失敗及疾病再發之耐藥性突變。EGFR之C797S突變尤其在非小細胞肺癌(NSCLC)之治療中引起實質性挑戰，非小細胞肺癌佔所有肺癌病例之85%。C797S突變在用第三代EGFR酪胺酸激酶抑制劑(TKI)奧希替尼治療後大約10至26%之NSCLC患者中出

現，其影響關鍵殘基C797，該殘基與不可逆TKI形成共價鍵。因此，現有TKI療法對疾病變得無效。

【0270】 可在TfR上調之癌細胞中誘導EGFR之靶向降解的EGFR-TransTAC可靶向包括C797S突變之EGFR驅動肺癌患者群體（**圖46A**）。使用三個肺癌細胞系：PC9-野生型(wildtype, WT)、PC9 GR4、及PC9 GR4 C797S。PC9-WT細胞係EGFR基因之外顯子19缺失(Del 19)的肺腺癌細胞系，對所有三代TKI敏感。PC9-GR4係攜帶T790M突變(Del 19/T790M)、經由先前已確立之藥物選擇規程產生的吉非替尼耐藥性、奧希替尼敏感性細胞系。最後，PC9 GR4 C797S (Del 19/T790M/C797S)係CRISPR工程改造細胞系，其含有額外C797S突變，使其進一步對奧希替尼具有耐藥性。

【0271】 吾等產生若干基於EGFR親和抗體之TransTAC變體（**圖46B**），且首先使用溴化3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑鎓MTT細胞存活率分析，在PC9-WT細胞上評價其劑量依賴性抑制效率。TransTACv1.0及v0.5變體引起細胞之劑量依賴性抑制，其中IC50在低nM範圍內，而對照親和抗體-Fc融合物及v0.2不展示反應或展示極少反應（**圖46C**）。一致地，在TransTACv1.0處理下，PC9-WT細胞及PC9 GR4 C797S細胞中觀測到超過90%的最大EGFR降解，而親和抗體-Fc對照物不引起降解（**圖46D**）。相同的TransTAC分子在經工程改造之EGFR過度表現HEK293細胞系中僅誘導大約40至50% EGFR降解，相較於三種PC9細胞系，該細胞系表現3至10×更少之TfR（**圖52A**）。此結果指示TransTAC介導之蛋白降解之效率與TfR表現水平正相關，突出了TransTAC技術癌症特異性之潛在優勢。

【0272】 吾等接下來與第一代、第二代、及第三代EGFR TKI吉非替尼、阿法替尼、及奧希替尼比較EGFR-TransTAC。三種細胞系對此等TKI之敏感性與先前報導一致（**圖46E**、**圖52B**）。PC9-WT細胞對所有三種TKI展示敏感性，其中

IC50在<0.1至33 nM範圍內。PC9-GR4細胞對阿法替尼及奧希替尼較不敏感，IC50分別係168及207 nM，且展示對吉非替尼之完全耐藥性。PC9-GR4-C797S細胞對三種抑制劑中之任一者無反應。

【0273】 與TKI不同，TransTACv1.0有效地抑制所有三種細胞系，展現在低或次nM範圍內之IC50（**圖46E、圖52B**）。特定言之，針對PC9 GR4 C797S細胞，TransTACv1.0-GFLG-VR之IC50係2 nM且TransTACv1.0-EVR之IC50係8 nM。為評價腫瘤脫靶毒性，分析中包括健康細胞人類纖維母細胞細胞系(HFF-1)。直至分子濃度達到高nM或μM範圍前，TransTAC或TKI均未展示顯著抑制（**圖46E、圖52B**）。

【0274】 為進一步比較TransTAC與標準照護療法之功效及特異性，吾等進行正常細胞及癌細胞之共培養分析且使用活細胞螢光成像監測藥物之作用（**圖46F至圖46G**）。PC9及PC9 GR4 C797S細胞經工程改造以表現GFP且HFF-1細胞表現mCherry。以1:10比率混合細胞且用TransTAC或TKI處理。與MTT分析結果一致，TransTAC展現針對PC9-WT及PC9 GR4 C797S細胞之高功效。相比之下，TKI抑制PC9 WT癌細胞，而不抑制PC9 GR4 C797S細胞。UT或親和抗體-Fc對照分子對任一細胞不展示作用。

【0275】 另外，亦將TransTAC與化學療法藥物進行比較。不同於不殺死HFF1健康細胞之TransTAC，卡鉑與太平洋紫杉醇化學療法之組合對癌細胞及正常細胞具有細胞毒性（**圖46F至圖46G**）。儘管化學療法係許多癌症類型之第一線療法，此與化學療法一般具有較高腫瘤脫靶毒性之先前觀念一致。

【0276】 此外，活細胞成像之結果藉由進行流式細胞術分析驗證，以判定處理之後GFP/mCherry陽性細胞之比率，其反映對於癌細胞相對於健康細胞的相對藥物細胞毒性（**圖52C**）。吾等分析指示TransTAC抑制PC9 WT及GR4 CS細胞，展示接近零的癌細胞/健康細胞比率，指示高癌症靶向效能及特異性。相比之下，

TKI針對GR4 CS細胞之效率低得多，且癌細胞主導細胞混合物之整個群體。

【0277】 綜合而言，此等研究結果展現EGFR TransTAC分子可以靶向攜帶EGFR C797S突變之肺癌細胞。此外，與當前標準照護的比較展現TransTAC之優良的腫瘤中靶功效及特異性。

實例17-用於遞送治療劑之雙特異性調節劑

【0278】 吾等闡述研發CD20 DDC以靶向B細胞淋巴瘤。在初步分析中，**圖54A至圖54C**展示使用雙特異性調節劑遞送藥物或治療劑之效率及效能的實例。吾等由於CD20在B細胞惡性病及自體免疫疾病中的重要性及缺乏靶向CD20的成功ADC而選擇CD20作為目標。CD20 DDC之一個研發階段係研發將驅動CD20遷移通過胞內體-溶酶體路徑之降解劑。在本文中在別處，吾等描述「運鐵蛋白受體介導之蛋白靶向嵌合體」（TransTAC，在本文中亦稱為雙特異性調節劑）。TransTAC利用在細胞鐵轉運中起作用的運鐵蛋白受體(TfR)，以誘導膜蛋白降解。出於二個原因選擇TfR。首先，TfR在癌細胞中因為此等快速分裂細胞需要升高水平之鐵來滿足其代謝需求而過度表現，使得其係腫瘤細胞療法之吸引人的目標。第二，TfR具有每秒大約500個分子/細胞之快速內化速率，從而有助於蛋白之高效靶向胞吞作用。

【0279】 在本文別處，吾等展現，一個臂結合TfR且另一個臂結合目標蛋白的異雙特異性TransTAC分子，在降解多種蛋白家族方面格外成功，該等家庭涵蓋受體酪胺酸激酶、免疫檢查點受體配體、合成受體、及多重膜蛋白。特定言之，基於利妥昔單抗之Fab域工程改造的CD20靶向TransTAC可誘導至多97% CD20降解。初步動物測試指示，CD20 TransTAC在小鼠中耐受良好且展現超過標準IgG對照物之半衰期的半衰期。TransTAC分子之一個特徵係包括組織蛋白酶敏感性連接子，其可在早期胞內體中加工。隨後，二分之一之分子與TfR將再循

環，而另一半分子連同目標抗原將去往晚期胞內體/溶酶體以靶向降解。

【0280】 初始研究判定CD20 TransTAC之EC50，研究降解動力學，且展示該過程係可逆的（自細胞移除TransTAC之後，細胞上CD20水平恢復）。TransTAC降解CD20經展現在表現CD20之多種細胞中發生。

【0281】 此外，吾等研發CD20 TransTAC之變體。此處，吾等採用單鏈可變片段(scFv)而非利妥昔單抗之Fab形式作為結合域。此允許TransTAC以單鏈形式表現，從而簡化了表現平台。降解劑之此scFv形式呈現CD20之類似強力降解。共同地，此等結果驗證CD20 TransTAC係用於靶向CD20之降解劑之強健且模組化的完全重組設計（**圖55A至圖55F**、**圖55G**、及本文別處）。

【0282】 建立於此等CD20降解劑上，吾等開始設計CD20 DDC且研究決定其功效之參數。吾等構築二個主要類別之降解劑。在第一類別中，吾等將半胱胺酸引入至基於scFv之降解劑之二個Fc單體中之各者中。吾等隨後採用基於順丁烯二醯亞胺之半胱胺酸生物接合反應，以經由不可裂解連接子使抗體連接至MMAF藥物酬載。在第二類別中，吾等將半胱胺酸引入至基於Fab之降解劑之二條輕鏈之恆定域內的胺基酸中。同樣，基於順丁烯二醯亞胺之半胱胺酸生物接合反應用於利用不可裂解連接子使抗體連接至MMAF藥物酬載。吾等篩選不同反應條件，包括還原劑、反應時間、及MMAF濃度，以鑑別產生2之平均藥物-抗體比率(DAR)的最佳條件以製備所有分子。

【0283】 鑒於TransTAC降解劑之設計，結合子與IgG1 Fc之間的組織蛋白酶敏感性連接子可在早期胞內體中加工。此設計引起二種藥物類型之相反結果。對於第一類型，預期接合MMAF跟隨TfR主要通過再循環路徑。相比之下，對於第二類型，接合MMAF有可能與CD20留在一起且跟隨晚期胞內體/溶酶體路徑，引起其降解及隨後在彼處釋放。此過程繼而產生有效細胞毒性。

【0284】 吾等之資料展示此情況（**圖56A至圖56B**）。如所預期，未接合抗

體或TransTAC不會引起細胞毒性。CD20抗體（利妥昔單抗）ADC或第一類型之DDC產生極小細胞毒性，其中IC50在100至10 nM範圍內。相比之下，將分子引導至溶酶體降解之第二類型之DDC產生改良超過100倍之IC50，產生具有100 pM IC50之令人印象深刻的強力藥物。此等研究結果指示DDC可顯著加強藥物內化及釋放之效率。吾等結果亦表明溶酶體介導之DDC降解係實現此增強作用之因素。此外，藉由將額外藥物分子引入至ADC之鉸鏈區，產生DAR係4之蛋白，吾等觀測到DDC效能之額外增強。此指示DDC功效可藉由使藥物標記比率最佳化而進一步改良。

【0285】 吾等繼續在活體內B細胞淋巴瘤模型內評價此等分子（**圖56C至圖56F**）。照射裸小鼠，且將經GFP標記之Raji細胞皮下引入雌性裸小鼠之側腹。為了判定最佳劑量，吾等最初測試二個劑量且發現1 mg/kg劑量之DDC相較於0.3 mg/kg展現更強抗腫瘤反應，且因此選擇其進行更大規模動物研究。未檢測更高劑量。一旦腫瘤達到約100 mm^3的大小，即投予TransTAC或對照物。隨著時間推移密切監測腫瘤大小及存活率。在處死小鼠之後，收集腫瘤，加工，且進行西方墨點法以確定中靶蛋白降解。

【0286】 吾等觀測到相比於PBS對照物或利妥昔單抗ADC對照物，在DDC情況下腫瘤大小統計學上顯著之減小及腫瘤生長減緩。此外，注意到顯著的存活率優勢。在所有七隻經DDC處理小鼠中觀測到中靶CD20降解。觀測到28至93%之CD20降解範圍，而在PBS或利妥昔單抗處理之條件中無明顯降解。此等研究結果展現，CD20 DDC可在活體內靶向腫瘤。

實例18-吾等已發現增強TransTAC之降解效率的設計原理之示意性說明

【0287】 **圖42B**係示例性TransTAC降解劑之繪示。通常，TransTAC係重組蛋白，其由用於在細胞表面上緊密接近橋接POI與TfR之抗POI結合子及抗TfR結

合子組成。如**圖43A**及**圖48A**中所概述，吾等發現TransTAC之許多形式可有效地自細胞表面消除目標蛋白。因此，所有均賦予作為膜蛋白調節劑之有效性。

【0288】 然而，吾等發現使TransTAC成為有效的內化劑及降解劑的至少三種示例性設計原理：(1)二聚TransTAC驅動比單體異雙特異性TransTAC更高效的蛋白內化；(2)組織蛋白酶*B*敏感性連接子促進POI之溶酶體遷移；及(3)靶向*TfR*而非原生運鐵蛋白(TF)配體之抗體結合子可減少POI向再循環胞內體(RE)之遷移，且因此增強降解效率。

【0289】 使用分子之特定變體，吾等可選擇誘導目標之胞內體捕獲或溶酶體降解，提供用於模組化操縱膜蛋白之可定製可能性。

實例19-尚未已知對組織蛋白酶裂解敏感之肽之鑑別

【0290】 使用酵母呈現肽庫鑑別尚未已知對組織蛋白酶裂解敏感之肽。此等肽可來自見於SEQ ID NO: 144及145中之小模體之組合。在pH 4.4（**圖57A**）下及在pH 6.4（**圖57B**）下進行研究。此等肽包括GRLVGFD (SEQ ID NO: 124)、GRLVGFG (SEQ ID NO: 125)、RMLVGFV (SEQ ID NO: 126)、RRLYAFL (SEQ ID NO: 127)、VFRLLMF (SEQ ID NO: 128)、LVGVLLF (SEQ ID NO: 129)、VKLYGLG (SEQ ID NO: 130)、TWRVDLY (SEQ ID NO: 131)、EQLYLYA (SEQ ID NO: 132)、KLFLMIF (SEQ ID NO:133)、NFVIILF (SEQ ID NO: 134)、MSLLIGV (SEQ ID NO: 135)、VRLLSLQ (SEQ ID NO: 136)、STLMWNV (SEQ ID NO: 137)、VRFLAAA (SEQ ID NO: 138)、HGWSFHE (SEQ ID NO: 139)、ENLYFQG (SEQ ID NO: 140)、VVMMFLH (SEQ ID NO: 141)、VFRLLMF (SEQ ID NO:142)、或VGALVWL (SEQ ID NO: 143)。

*****

同等物

【0291】 所屬技術領域中具有通常知識者至多使用常規實驗即可認識到或能夠確定本文所述之特定物質及程序的諸多同等物。此類同等物視為在本發明之範疇內。

【符號說明】

無

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3"
fileName="FCP070359.FIX.SEQ.XML" softwareName="WIPO Sequence"
softwareVersion="2.3.0" productionDate="2024-01-18">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>112135918</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2023-09-20</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>5031461-000157-WO1</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/376,389</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-09-20</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">美商達納法伯癌症協會</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>Dana-Farber Cancer Institute, Inc.</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">用於靶向降解及治療劑之遞送之受體介導之胞吞作
用</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>148</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSG
SKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q2">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>243</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..243</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q3">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSG
SKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLR
LSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD
LSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="4">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>243</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..243</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q4">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSG
SKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLR
LSCAASRYPFHHHDHHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD
LSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>679</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..679</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q5">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>VPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEADAVTL
DAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEP
RKPLEKAVANFFSGSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQ
YELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGF
LKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIM
NGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNI
PMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNT
GGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLF
RSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q6">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q7">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GGFLGGVRGVDG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q8">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GSGSGGEVRGVDG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="9">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q9">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GSSGGSGGSGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q10">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SGGGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q11">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SGGGSGGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q12">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GSSGGSGGSGGS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="13">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q13">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GSGS</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q14">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GSGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q15">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GSSGSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q16">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GSSSSSS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>1707</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
```

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1707</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q17">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgcgaatgcagctgctgctgctgattgcgctgagcctggcgctggtgaccaacagcactag
tcccgaggaacctctagtggtgaaggtggaagagggagataacgctgtgctgcagtgcctcaaggggacctcagatggcc
ccactcagcagctgacctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaactcagcctggggctgccaggcctggga
atccacatgaggcccctggccatctggcttttcatcttcaacgtctctcaacagatgggggggcttctacctgtgccagcc
ggggcccccctctgagaaggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatg
tttcggacctaggtggcctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatg
agccccaagctgtatgtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacag
cctgaaccagagcctcagccaggacctcaccatggcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgact
ctgtgtccaggggcccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggac
gatcgcccggccagagatatgtgggtaatggagacgggtctgttgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagta
ttattgtcaccgtggcaacctgaccatgtcattccacctggagatcactgctcggccagtactatggcactggctgctga
ggactggtggctggaagactagttctggtggtggtggtgagaatctgtactttcagagctcgggcggaggatcgggtgga
ggcgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgccccccctgcccagcgccagaattgctgggcggacccagcgtgtt
cctgttcccccccaaacctaaagacaccctgatgatcagccgaacccctgaggtgacctgcgtggtggtggacgtgagcc
acgaggaccccgaggtgaagttcaactggtatgtggacggcgtggaggtccacaatgccaaaacgaagcccagggaggag
cagtacaacagcacctacagggtagtgagcgtcttgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaggaatacaaatg
caaggtcagcaataaggctctgccggctcctatcgagaagacaatcagcaaggcaaagggccagccacgcgaaccgcagg
tgtatactctgcccccccagccgggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaaggcttctacccc
agcgacatcgctgtggagtgggagagtaacgggcagcccgagaacaactacaagaccacgcctcctgtgctggacagcga
cggcagcttcttcctggtgagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcaacagggcaacgtgttcagctgctctgtga
tgcacgaggccctgcacaaccattacacccagaagagtctcagtctgagcccgggaaagggtggaggcggatccggcctg
aacgacatcttcgaggctcagaaaatcgaatggcacgaaggctaa</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>568</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..568</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q18">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MRMQLLLLIALSLALVTNSTSPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNRS
SEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSQDLTMAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPK
GPKSLLSLELKDDRPARDMWVMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNLTMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWKTSSGGGGEN
LYFQSSGGGSGGGEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGKGGGGSGLNDIFEAQKIEWHEG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>3015</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3015</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q19">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgtacaggatgcaactcctgtcttgcattgcactaagtcttgcacttgtcacgaattcgct
gcaggtagataacaaattcaacaaagaaatgtgggcggcgtgggaagaaattcgcaacctgccgaacctgaacggctggc
agatgaccgcgtttattgcgagcctggtggatgacccaagccaaagcgctaacttgctagcagaagctaaaaagctaaat
gatgctcaggcgccgaaagtagacggcagcggcagcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcct
gggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcg
tggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaag
acaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggc
agccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctg
gtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcc
tcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacg
tcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaagga
tcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggc
caccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaagg
ccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgat
gcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctacta
cgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgg
gcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggcc
gtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccgg
ctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtgg
ccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggac
aacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccat
gggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttcc
agctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatg
gacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccac
```

cgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcg
tgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatg
agcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcga
caactgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggaca
atctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaac
aagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaa
gctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggt
gtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccc
tgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaa
ctgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggc
agcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctc
ctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgt
gaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagaccttaa

```
eq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1004</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1004</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q20">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSLQVDNKFNKEMWAAWEEIRNLPNLNGWQMTAFIASLVDDPSQ
SANLLAEAKKLNDAQAPKVDGSGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD
```

ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGKGSSGGSGGSGGSVPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEA
DAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYC
DLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANK
ADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKD
SAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDC
IAKIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRT
AGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQT
VPQNTGGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSG
NFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP</INSDSeq_sequence
>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="21">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>2448</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..2448</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q21">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>atgtacaggatgcaactcctgtcttgcattgcactaagtcttgcacttgtcacgaattcgct
gcaggtagataacaaattcaacaaagaaatgtgggcggcgtgggaagaaattcgcaacctgccgaacctgaacggctggc
agatgaccgcgtttattgcgagcctggtggatgacccaagccaaagcgctaacttgctagcagaagctaaaaagctaaat
gatgctcaggcgccgaaagtagacggtgagaatctgtactttcagagctcgggcggaggatcgggtggaggccaccacca
tcatcaccaccatcacggatccggcctgaacgacatcttcgaggctcagaaaatcgaatggcacgaaggcggatcctctg
ggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaag

tgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagcta
cctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacc
tggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtg
gccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaag
cgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggcca
acttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggc
tgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgt
gaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacacca
gaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggc
aaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgtt
cagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgcca
agatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgag
tgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaa
gatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctgg
acggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgc
gaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaa
gggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatca
accactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgc
atgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggt
ggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggcca
agaacctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcac
ctggccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagca
gcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttcc
gggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggcc
gtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagaccttaa</INSDSeq_sequ
ence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="22">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>815</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..815</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q22">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSLQVDNKFNKEMWAAWEEIRNLPNLNGWQMTAFIASLVDDPSQ
SANLLAEAKKLNDAQAPKVDGENLYFQSSGGGSGGGHHHHHHHHHGSGLNDIFEAQKIEWHEGGSSGGSGGSGGSVPDKTV
RWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYG
SKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGTD
FPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQV
PSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNL
REGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVP
VLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAP
GSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDG
TRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNT
YEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="23">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>942</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..942</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q23">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgtacaggatgcaactcctgtcttgcattgcactaagtcttgcacttgtcacgaattcgct
gcaggtagataacaaattcaacaaagaaatgtgggcggcgtgggaagaaattcgcaacctgccgaacctgaacggctggc
agatgaccgcgtttattgcgagcctggtggatgacccaagccaaagcgctaacttgctagcagaagctaaaaagctaaat
gatgctcaggcgccgaaagtagacggcagcggcagcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcct
ggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcg
tggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaag
acaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggc
agccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctg
gtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcc
tcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacg
tcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaataa
</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="24">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>313</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..313</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q24">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSLQVDNKFNKEMWAAWEEIRNLPNLNGWQMTAFIASLVDDPSQ
SANLLAEAKKLNDAQAPKVDGSGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD
ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="25">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>408</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..408</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q25">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgcgaatgcagctgctgctgctgattgcgctgagcctggcgctggtgaccaacagcactag
tctgcaggtagataacaaattcaacaaagaaatgtgggcggcgtgggaagaaattcgcaacctgccgaacctgaacggct
ggcagatgaccgcgtttattgcgagcctggtggatgacccaagccaaagcgctaacttgctagcagaagctaaaaagcta
aatgatgctcaggcgccgaaagtagacggcagcggcagcactagttctggtggtggtggtgagaatctgtactttcagag
ctcgggcggaggatcgggtggaggccaccaccatcatcaccaccatcacggatccggcctgaacgacatcttcgaggctc
agaaaatcgaatggcacgaaggctaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="26">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>135</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..135</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q26">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MRMQLLLLIALSLALVTNSTSLQVDNKFNKEMWAAWEEIRNLPNLNGWQMTAFIASLVDDPS
QSANLLAEAKKLNDAQAPKVDGSGSTSSGGGGENLYFQSSGGGSGGGHHHHHHHHHGSGLNDIFEAQKIEWHEG</INSDS
eq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="27">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>3651</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3651</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q27">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgtacaggatgcaactcctgtcttgcattgcactaagtcttgcacttgtcacgaattcgcc
cgaggaacctctagtggtgaaggtggaagagggagataacgctgtgctgcagtgcctcaaggggacctcagatggcccca
ctcagcagctgacctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaactcagcctggggctgccaggcctgggaatc
cacatgaggcccctggccatctggcttttcatcttcaacgtctctcaacagatgggggcttctacctgtgccagccggg
gcccccctctgagaaggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgttt
cggacctaggtggcctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatgagc
cccaagctgtatgtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcct
gaaccagagcctcagccaggacctcaccatggcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgactctg
tgtccaggggccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgat
cgcccggccagagatatgtgggtaatggagacgggtctgttgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtatta
ttgtcaccgtggcaacctgaccatgtcattccacctggagatcactgctcggccagtactatggcactggctgctgagga
ctggtggctggaaggtagacggcagcggcagcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggg
ggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggt
ggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa
agccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc
aaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcc
ccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtca
aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccc
gtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtctt
ctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaaggatcct
ctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccacc
aagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccag
ctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcct
acctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgcc
gtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcag
aagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtgg
ccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgt
ggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggcctt
cgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaaca
ccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggc
ggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagct
gttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgccccccagaatggacg
ccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgat
```

gagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtggg
caagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcc
tggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaac
tgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatct
gaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaaga
tcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctg
tgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtct
ggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctggg
ccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgt
cacctggccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagca
gcagcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgt
tccgggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaag
gccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagaccttaa
</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="28">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1216</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1216</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q28">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPF
LKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNRSS
EGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSQDLTMAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKG

PKSLLSLELKDDRPARDMWVMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNLTMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWKVDGSGSDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGGSGGSGGSVPDKT
VRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFY
GSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGT
DFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQ
VPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRN
LREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLV
PVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCA
PGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLD
GTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRN
TYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="29">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>2829</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..2829</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q29">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgtacaggatgcaactcctgtcttgcattgcactaagtcttgcacttgtcacgaattcggt
gcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagt
ccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgcc
aatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggt

ggccgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttcc
agatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctg
ctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttg
tgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggct
acagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctg
gccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactg
ccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctga
accaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctg
ttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgac
cgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctga
gccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaacc
gaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaa
gtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactttg
ccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtg
ggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcag
cgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagc
ccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaa
caccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaact
gctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtgg
tcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccgac
tgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaagct
gcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacct
ctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctccatgggagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgccccccc
tgcccagcgccagaattgctgggcggacccagcgtgttcctgttcccccccaaacctaaagacaccctgatgatcagccg
aacccctgaggtgacctgcgtggtggtggacgtgagccacgaggaccccgaggtgaagttcaactggtatgtggacggcg
tggaggtccacaatgccaaaacgaagcccagggaggagcagtacggaagcacctacagggtagtgagcgtcttgaccgtg
ctgcaccaggactggctgaacggcaaggaatacaaatgcaaggtcagcaataaggctctgccggctcctatcgagaagac
aatcagcaaggcaaagggccagccacgcgaaccgcaggtgtatactctgcccccccagccgggacgagctgaccaagaacc
aggtgtccctgtggtgtctggtgaaaggcttctaccccagcgacatcgctgtggagtgggagagtaacgggcagcccgag
aacaactacaagaccacgcctcctgtgctggacagcgacggcagcttcttcctgtatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcaacagggcaacgtgttcagctgctctgtgatgcacgaggccctgcacaaccattacacccagaagagtctca
gtctgagcccgggaaagggtggctctcatcatcaccatcaccactga</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="30">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>942</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..942</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q30">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSVPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKK
ASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLRGKKSCHTGL
GRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDV
AFVKHSTIFENLANKADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGKDKSKEF
QLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNS
VGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTWD
NLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFR
CLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILR
QQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRPPWE
PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGSHHHHHH
</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="31">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>2544</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..2544</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q31">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgcgaatgcagctgctgctgctgattgcgctgagcctggcgctggtgaccaacagcactag
tcccgaggaacctctagtggtgaaggtggaagagggagataacgctgtgctgcagtgcctcaaggggacctcagatggcc
ccactcagcagctgacctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaactcagcctggggctgccaggcctggga
atccacatgaggcccctggccatctggcttttcatcttcaacgtctctcaacagatgggggggcttctacctgtgccagcc
ggggccccccctctgagaaggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatg
tttcggacctaggtggcctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatg
agccccaagctgtatgtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacag
cctgaaccagagcctcagccaggacctcaccatggcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgact
ctgtgtccaggggcccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggac
gatcgcccggccagagatatgtgggtaatggagacgggtctgttgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagta
ttattgtcaccgtggcaacctgaccatgtcattccacctggagatcactgctcggccagtactatggcactggctgctga
ggactggtggctggaagactagttctggtggtggtggtgagaatctgtactttcagagctcgggcggaggatcgggtgga
ggcgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgccccccctgcccagcgccagaattgctgggcggacccagcgtgtt
cctgttcccccccaaacctaaagacaccctgatgatcagccgaacccctgaggtgacctgcgtggtggtggacgtgagcc
acgaggaccccgaggtgaagttcaactggtatgtggacggcgtggaggtccacaatgccaaaacgaagcccagggaggag
cagtacaacagcacctacagggtagtgagcgtcttgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaggaatacaaatg
caaggtcagcaataaggctctgccggctcctatcgagaagacaatcagcaaggcaaagggccagccacgcgaaccgcagg
tgtatactctgcccccccagccgggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgacctgtctggtgaaaggcttctacccc
agcgacatcgctgtggagtgggagagtaacgggcagcccgagaacaactacaagaccacgcctcctgtgctggacagcga
cggcagcttcttcctgtatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcaacagggcaacgtgttcagctgctctgtga
tgcacgaggccctgcacaaccattacacccagaagagtctcagtctgagcccgggaaagggtggaggcggatccggaggt
agcggtggttctggacccgaggaacctctagtggtgaaggtggaagagggagataacgctgtgctgcagtgcctcaaggg
gacctcagatggccccactcagcagctgacctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaactcagcctggggc
tgccaggcctgggaatccacatgaggcccctggccatctggcttttcatcttcaacgtctctcaacagatgggggggcttc
tacctgtgccagccggggccccccctctgagaaggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagct
gttccggtggaatgtttcggacctaggtggcctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccctt
ccgggaagctcatgagccccaagctgtatgtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctc
```

ccaccgagggacagcctgaaccagagcctcagccaggacctcaccatggcccctggctccacactctggctgtcctgtgg
ggtacccccctgactctgtgtccaggggcccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcc
tagagctgaaggacgatcgcccggccagagatatgtgggtaatggagacgggtctgttgttgccccgggccacagctcaa
gacgctggaaagtattattgtcaccgtggcaacctgaccatgtcattccacctggagatcactgctcggccagtactatg
gcactggctgctgaggactggtggctggaagggcctgaacgacatcttcgaggctcagaaaatcgaatggcacgaaggct
aa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="32">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>847</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..847</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q32">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MRMQLLLLIALSLALVTNSTSPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNRS
SEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSQDLTMAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPK
GPKSLLSLELKDDRPARDMWVMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNLTMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWKTSSGGGGEN
LYFQSSGGGSGGGEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGKGGGGSGGSGGSGPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWL
FIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKD
RPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSQDLTMAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVM
ETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNLTMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWKGLNDIFEAQKIEWHEG</INSDSeq_seque

nce>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3651</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3651</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q33">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgtacaggatgcaactcctgtcttgcattgcactaagtcttgcacttgtcacgaattcgcc
cgaggaacctctagtggtgaaggtggaagagggagataccgctgctctgtggtgcctcaaggggacctcagatggcccca
ctcagcagctgacctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtc
cacgtcaggcccgatgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctcaacagatgggggcttctacctgtgccagccggg
gccccccctctgagaaggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgttt
cggacctaggtggcctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatgagc
cccaagctgtatgtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcct
gaaccagagcctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgactctg
tgtccaggggccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgat
cgcccggccagagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtggta
ttgtcaccgtggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcgctcggccagtaaaggctcactcagacctgagga
ctggtggctggaaggtagacggcagcggcagcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggg
ggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggt
ggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa
agccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc
aaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcc

ccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtca
aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccc
gtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtctt
ctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaaggatcct
ctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccacc
aagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccag
ctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcct
acctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgcc
gtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcag
aagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtgg
ccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgt
ggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggcctt
cgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaaca
ccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggc
ggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagct
gttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgccccccagaatggacg
ccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgat
gagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtggg
caagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcc
tggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaac
tgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatct
gaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaaga
tcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctg
tgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtct
ggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctggg
ccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgt
cacctggccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagca
gcagcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgt
tccgggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaag
gccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagaccttaa</INSDSeq_s
equence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1216</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q34">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSPEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPF
LKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNRSS
EGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKG
PKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGWKVDGSGSDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGGSGGSGGSVPDKT
VRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFY
GSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGT
DFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQ
VPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRN
LREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLV
PVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCA
PGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLD
GTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRN
TYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="35">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>3681</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3681</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q35">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgtacaggatgcaactcctgtcttgcattgcactaagtcttgcacttgtcacgaattcgcc
cgaggaacctctagtggtgaaggtggaagagggagataccgctgctctgtggtgcctcaaggggacctcagatggcccca
ctcagcagctgacctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtc
cacgtcaggcccgatgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctcaacagatgggggggcttctacctgtgccagccggg
gcccccctctgagaaggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgttt
cggacctaggtggcctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagagggccccagctccccttccgggaagctcatgagc
cccaagctgtatgtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcct
gaaccagagcctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtacccccctgactctg
tgtccaggggccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgat
cgcccggccagagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtggta
ttgtcaccgtggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcgctcggccagtaaaggctcactcagacctgagga
ctggtggctggaaggtagacggcagcggcagcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggg
ggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggt
ggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa
agccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc
aaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcc
ccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtca
aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccc
gtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtctt
ctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaaggatcct
ctgggggttcctgggaagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccacc
aagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccag
ctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcct
acctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgcc
gtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcag
```

aagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtgg
ccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgt
ggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggcctt
cgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaaca
ccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggc
ggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagct
gttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgccccccagaatggacg
ccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgat
gagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtggg
caagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcc
tggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaac
tgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatct
gaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaaga
tcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctg
tgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtct
ggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctggg
ccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgt
cacctggccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagca
gcagcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgt
tccgggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaag
gccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacctaccggtcaccacca
tcatcaccaccatcactaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="36">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1226</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1226</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q36">

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSPEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPF
LKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNRSS
EGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKG
PKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGWKVDGSGSDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGGFLGSGGSVPDKT
VRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFY
GSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGT
DFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQ
VPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRN
LREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLV
PVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCA
PGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLD
GTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRN
TYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRPTGHHHHHHHH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="37">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>3693</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3693</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q37">
```

<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgtacaggatgcaactcctgtcttgcattgcactaagtcttgcacttgtcacgaattcgggccaccaccatcatcaccaccatcacaccggtcccgaggaacctctagtggtgaaggtggaagagggagataccgctgctctgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgacctggtctcgggagtccccgcttaaacccttcttaaaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccgatgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctcaacagatgggggcttctacctgtgccagccggggcccccctctgagaaggcctggcagcctggctggacagtcaatgtggagggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtggcctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagaggggccccagctcccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtatgtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggagggagagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagagcctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacactctggctgtcctgtggggtaccccctgactctgtgtccaggggccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcctaagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggccagagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgccccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgtggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcgctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctggaagggtgggttcctgggaggcgtagacggcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaaggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccacca

cgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggact
gtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggc
ctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgc
agtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaagga
ccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggc
tgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaa
caaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccaga
ccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgctgtgt
ctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggtcacccg
gaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcg
gcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgac
cggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcct
gctggaagcctgcacctttcgcagaccttaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="38">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1230</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1230</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q38">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSGHHHHHHHHTGPEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQL
TWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLG
GLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRG
PLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGW

KGGFLGGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSS
GGSGGSGGSVPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVYDAY
LAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVA
NFFSGSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQYELLCLDNT
RKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDA
KMYLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEADAMSL
DGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKI
NHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDPWA
KNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLF
RDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="39">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>3585</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3585</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q39">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgtacaggatgcaactcctgtcttgcattgcactaagtcttgcacttgtcacgaattcgca
gattgttctgagccagtccccggcaatcctctctgccagcccaggcgaaaaggtgacaatgacttgccgagcgagttcca
gtgtctcttatatccactggttccagcaaaagccgggaagcagccctaaaccatggatatatgcaacgtctaacctggcg
agcggggtcccagtgagattttccggaagcggcagcggaactagttactctttgacaataagcagagtggaggctgagga
cgctgctacttactattgccagcaatggacgagtaacccgccgacgtttggaggtggaacgaagctggagattaaaggtg

gaggtggttctggcggaggtggttccggtggtggtggaagtcaggtgcagctccaacagcctggtgccgaacttgtcaaa
cctggggctagtgtgaagatgagttgcaaagcttcagggtacacgtttacgtcatacaacatgcattgggtaaagcaaac
accaggacgcggcttggaatggatcggcgcgatatatccaggaaacggtgacacttcttataaccagaagttcaagggga
aagctactctcacagcggacaaatcttcttcaacagcgtatatgcagttgtcaagccttactagcgaggacagtgctgtt
tattactgcgcccggtccacctattatgggggtgattggtactttaatgtttggggcgcgggtactaccgttactgtgtc
cgcgggtggcagcggcagcggtgggttcctgggaggcgtagacggcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgag
gtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgca
taatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccagg
actggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaa
gccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactaca
agaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcag
caggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctcc
gggtaaaggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctg
agcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgt
gtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcct
ggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggacccccaga
ccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcac
accggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctct
ggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagc
tgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgct
ggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgct
gtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtgg
cccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagc
aaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcc
ccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccg
aggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagc
gtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggc
cgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactaca
acaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctg
acctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggct
gctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagca
gcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggg
gccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaa
ccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggagg
aatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaag
atcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagac
aaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcg
aggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacct

taa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="40">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1194</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1194</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q40">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSS
PKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ
VQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYM
QLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAGGSGSGGFLGGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK
PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGGSGGSGGSVPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMK
SVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGF
QMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFG
YSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELL
NQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCAL
SHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYF
AIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCE
PNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAV
VTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCST
SSLLEACTFRRP</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="41">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1413</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1413</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q41">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgtacaggatgcaactcctgtcttgcattgcactaagtcttgcacttgtcacgaattcgga
ggttcagctggtggagtctggcggtggcctggtgcagccaggggctcactccgtttgtcctgtgcagcttctggcttca
acatcaaggacacctatatccactgggtgcgtcaggccccgggtaagggcctggaatgggttgcacgcatctacccgacg
aatggctacacgcgctatgccgatagcgtcaagggccgtttcactataagcgcagacacatccaaaaacacagcctacct
acaaatgaacagcttaagagctgaggacactgccgtctattattgttcacgctgggggggagatgggttttatgcaatgg
actactggggtcaaggaaccctggtcaccgtctcctcggcctccaccaagggtccatcggtcttcccccctggcaccctcc
tccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtg
gaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcg
tggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtc
gacaaaaaggtcgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccccccctgcccagcgccagaattgctgggcggacc
cagcgtgttcctgttcccccccaaacctaaagacaccctgatgatcagccgaacccctgaggtgacctgcgtggtggtgg
acgtgagccacgaggaccccgaggtgaagttcaactggtatgtggacggcgtggaggtccacaatgccaaaacgaagccc
agggaggagcagtacggcagcacctacagggtagtgagcgtcttgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaagga
atacaaatgcaaggtcagcaataaggctctgccggctcctatcgagaagacaatcagcaaggcaaagggccagccacgcg
aaccgcaggtgtatactctgcccccccagccgggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgacctgtctggtgaaaggc
ttctaccccagcgacatcgctgtggagtgggagagtaacgggcagcccgagaacaactacaagaccacgcctcctgtgct
ggacagcgacggcagcttcttcctgtatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcaacagggcaacgtgttctgct
```

gctctgtgatgcacgaggccctgcacaaccattacacccagaagagtctcagtctgagcccgggaaagtaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="42">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>470</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..470</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q42">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPG
KGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSAS
TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI
CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCCSVMHEALHNHYTQK
SLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="43">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3708</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..3708</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q43">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgtacaggatgcaactcctgtcttgcattgcactaagtcttgcacttgtcacgaattcggg
ccaccaccatcatcaccaccatcacaccggtcccgaggaacctctagtggtgaaggtggaagagggagataccgctgctc
tgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgacctggtctcgggagtccccgcttaaacccttctta
aaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccgatgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctca
acagatgggggcttctacctgtgccagccggggccccccctctgagaaggcctggcagcctggctggacagtcaatgtgg
agggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtggcctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagag
ggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtatgtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggaggg
agagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagagcctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacac
tctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccaggggccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcct
aagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggccagagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgcc
ccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgtggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcg
ctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctggaagggtggatttctgggcggcgggttcctgggaggc
gtagacggcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttccc
cccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacc
ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaac
agcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctc
caacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccc
tgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatc
gccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcctt
cttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgagg
ctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaaggatcctctgggggaagtggaggtagcggt
ggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggacca
catgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggcca
ttgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaag
```

cccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacag
cggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatcccca
tcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgc
gcccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagta
cttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcg
agaacctggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtac
aaggactgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctggga
gctgctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaagg
atctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgag
tacgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtg
cgccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccg
agacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacatt
gccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccgg
ctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccaca
ccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgag
ttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacct
gtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggctt
ttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggac
tacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatca
cgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacg
tgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctg
gccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtg
cagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagaccttaa

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="44">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1235</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1235</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q44">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSGHHHHHHHHTGPEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQL
TWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLG
GLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRG
PLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGW
KGGFLGGGFLGGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GKGSSGGSGGSGGSVPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGL
VYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPL
EKAVANFFSGSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQYELL
CLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVP
PRMDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEA
DAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGL
LYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKN
PDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSET
KDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="45">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>3723</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3723</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q45">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgtacaggatgcaactcctgtcttgcattgcactaagtcttgcacttgtcacgaattcggg
ccaccaccatcatcaccaccatcacaccggtcccgaggaacctctagtggtgaaggtggaagagggagataccgctgctc
tgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgacctggtctcgggagtccccgcttaaacccttctta
aaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccgatgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctca
acagatgggggcttctacctgtgccagccggggccccctctgagaaggcctggcagcctggctggacagtcaatgtgg
agggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtggcctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagag
ggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtatgtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggaggg
agagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagagcctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacac
tctggctgtcctgtggggtaccccctgactctgtgtccaggggccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcct
aagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggccagagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgcc
ccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgtggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcg
ctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctggaagggtggattcctgggcggcgggtttctgggaggc
ggatttctgggaggcgtagacggcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtc
agtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacg
tgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgg
gaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagta
caagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaac
cacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttc
tatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctgga
ctccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgct
ccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaaggatcctctgggggga
agtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgcca
gagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctgg
actgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcc
cccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgt
ggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccg
gctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttc
ttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcag
caccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagc
acagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaag
cccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaaga
ggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagca
gccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgccccccagaatggacgccaagatg
```

tacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaa
gcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcg
agtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggc
ggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgagga
taccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggca
agaaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccac
tgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatggg
cagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggaga
agggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaac
ctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggc
cagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacc
tgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggac
gacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtggg
caatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagaccttaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="46">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1240</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1240</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q46">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSGHHHHHHHHTGPEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQL
TWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLG
GLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRG

PLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGW
KGGFLGGGFLGGGFLGGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS
LSLSPGKGSSGGSGGSGGSVPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEADAVT
LDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPE
PRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRD
QYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHG
FLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKI
MNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWN
IPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQN
TGGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCL
FRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="47">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3702</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3702</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q47">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgtacaggatgcaactcctgtcttgcattgcactaagtcttgcacttgtcacgaattcggg
ccaccaccatcatcaccaccatcacaccggtcccgaggaacctctagtggtgaaggtggaagagggagataccgctgctc
tgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgacctggtctcgggagtccccgcttaaacccttctta
aaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccgatgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctca

acagatgggggcttctacctgtgccagccggggccccctctgagaaggcctggcagcctggctggacagtcaatgtgg
agggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtggcctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagag
ggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtatgtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggaggg
agagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagagcctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacac
tctggctgtcctgtggggtaccccctgactctgtgtccaggggccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcct
aagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggccagagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgcc
ccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgtggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcg
ctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctggaagggtgggttcctgggaggcttcaaaggcgtagac
ggcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaa
acccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgagg
tcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacg
taccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaa
agccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccc
catcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtg
gagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcct
ctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgc
acaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaaggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttct
gtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaa
gtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccg
ccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtg
gtggccgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggctt
ccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcc
tgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccct
tgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcgg
ctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacc
tggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggac
tgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgct
gaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgc
tgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtg
accgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccct
gagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaa
ccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggc
aagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactt
tgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccg
tgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttc
agcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcga
gcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtga
aacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaa
ctgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgt
ggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccg

actgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaag
ctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcac
ctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagaccttaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="48">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1233</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1233</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q48">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSGHHHHHHHHHTGPEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQL
TWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLG
GLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRG
PLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGW
KGGFLGGFKGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
GSSGGSGGSGGSVPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVY
DAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEK
AVANFFSGSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQYELLCL
DNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPR
MDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEADA
MSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLY
NKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPD

PWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKD
LLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="49">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3702</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3702</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q49">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgtacaggatgcaactcctgtcttgcattgcactaagtcttgcacttgtcacgaattcggg
ccaccaccatcatcaccaccatcacaccggtcccgaggaacctctagtggtgaaggtggaagagggagataccgctgctc
tgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgacctggtctcgggagtccccgcttaaacccttctta
aaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccgatgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctca
acagatgggggggcttctacctgtgccagccggggcccccctctgagaaggcctggcagcctggctggacagtcaatgtgg
agggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtggcctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagag
ggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtatgtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggaggg
agagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagagcctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacac
tctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccaggggcccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcct
aagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggccagagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgcc
ccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgtggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcg
ctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctggaagggtgggttcctgggaggcgtagctggcgtagac
ggcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaa
acccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgagg
tcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacg

taccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaa
agccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccc
catcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtg
gagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcct
ctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgc
acaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaaggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttct
gtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaa
gtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccg
ccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtg
gtggccgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggctt
ccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcc
tgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccct
tgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcgg
ctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacc
tggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggac
tgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgct
gaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgc
tgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtg
accgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccct
gagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaa
ccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggc
aagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactt
tgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccg
tgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttc
agcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcga
gcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtga
aacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaa
ctgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgt
ggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccg
actgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaag
ctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcac
ctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagaccttaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="50">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1233</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..1233</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q50">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSGHHHHHHHHTGPEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQL
TWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLG
GLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRG
PLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGW
KGGFLGGVAGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
GSSGGSGGSGGSVPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVY
DAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEK
AVANFFSGSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQYELLCL
DNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPR
MDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEADA
MSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLY
NKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPD
PWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKD
LLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="51">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>3702</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..3702</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q51">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgtacaggatgcaactcctgtcttgcattgcactaagtcttgcacttgtcacgaattcggg
ccaccaccatcatcaccaccatcacaccggtcccgaggaacctctagtggtgaaggtggaagagggagataccgctgctc
tgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgacctggtctcgggagtccccgcttaaacccttctta
aaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccgatgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctca
acagatgggggcttctacctgtgccagccggggccccccctctgagaaggcctggcagcctggctggacagtcaatgtgg
agggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtggcctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagag
ggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtatgtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggaggg
agagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagagcctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacac
tctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccaggggccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcct
aagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggccagagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgcc
ccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgtggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcg
ctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctggaagggtgggttcctgggaggcgtaaaaggcgtagac
ggcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaa
acccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgagg
tcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacg
taccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaa
agccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccc
catcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtg
gagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcct
ctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgc
acaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaaggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttct
gtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaa
gtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccg
ccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtg
```

gtggccgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggctt
ccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcc
tgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccct
tgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcgg
ctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacc
tggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggac
tgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgct
gaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgc
tgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtg
accgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccct
gagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaa
ccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggc
aagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactt
tgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccg
tgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttc
agcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcga
gcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtga
aacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaa
ctgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgt
ggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccg
actgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaag
ctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcac
ctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagaccttaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="52">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1233</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1233</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>

```
      <INSDQualifier id="q52">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSGHHHHHHHHTGPEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQL
TWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLG
GLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRG
PLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGW
KGGFLGGVKGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
GSSGGSGGSGGSVPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVY
DAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEK
AVANFFSGSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQYELLCL
DNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPR
MDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEADA
MSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLY
NKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPD
PWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKD
LLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="53">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>3702</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3702</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q53">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgtacaggatgcaactcctgtcttgcattgcactaagtcttgcacttgtcacgaattcggg
ccaccaccatcatcaccaccatcacaccggtcccgaggaacctctagtggtgaaggtggaagagggagataccgctgctc
tgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgacctggtctcgggagtccccgcttaaacccttctta
aaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccgatgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctca
acagatgggggcttctacctgtgccagccggggccccctctgagaaggcctggcagcctggctggacagtcaatgtgg
agggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtggcctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagag
ggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtatgtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggaggg
agagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagagcctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacac
tctggctgtcctgtggggtaccccctgactctgtgtccaggggccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcct
aagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggccagagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgcc
ccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgtggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcg
ctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctggaagggtgggttcctgggaggcgtacggggcgtagac
ggcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaa
acccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgagg
tcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacg
taccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaa
agccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccc
catcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtg
gagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcct
ctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgc
acaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaaggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttct
gtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaa
gtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccg
ccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtg
gtggccgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggctt
ccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcc
tgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccct
tgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcgg
ctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacc
tggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggac
tgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgct
gaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgc
tgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtg
```

accgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccct
gagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaa
ccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggc
aagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactt
tgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccg
tgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttc
agcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcga
gcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtga
aacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaa
ctgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgt
ggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccg
actgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaag
ctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcac
ctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagaccttaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="54">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1233</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1233</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q54">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSGHHHHHHHHTGPEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQL
TWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLG
GLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRG

PLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGW
KGGFLGGVRGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
GSSGGSGGSGGSVPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVY
DAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEK
AVANFFSGSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQYELLCL
DNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPR
MDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEADA
MSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLY
NKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPD
PWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKD
LLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="55">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3705</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3705</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q55">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgtacaggatgcaactcctgtcttgcattgcactaagtcttgcacttgtcacgaattcggg
ccaccaccatcatcaccaccatcacaccggtcccgaggaacctctagtggtgaaggtggaagagggagataccgctgctc
tgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgacctggtctcgggagtccccgcttaaacccttctta
aaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccgatgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctca

acagatgggggcttctacctgtgccagccggggccccctctgagaaggcctggcagcctggctggacagtcaatgtgg
agggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtggcctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagag
ggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtatgtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggaggg
agagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagagcctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacac
tctggctgtcctgtggggtaccccctgactctgtgtccaggggccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcct
aagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggccagagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgcc
ccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgtggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcg
ctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctggaagggtgggttcctgggaggcggtgggttcggggta
gacggcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccc
aaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctg
aggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaa
caaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgc
ccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgcc
gtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttctt
cctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaaggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggt
tctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacat
gaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattg
ccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagccc
gtggtggccgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcgg
cttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcg
gcctgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgcc
ccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtactt
cggctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgaga
acctggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaag
gactgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagct
gctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatc
tgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtac
gtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgc
cctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgaga
caaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgcc
ggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggcta
ctttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccg
ccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttc
ttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtg
cgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttg
tgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactac
gaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgc
cgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtga

ccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggcc
aagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcag
cacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagaccttaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="56">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1234</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1234</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q56">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSGHHHHHHHHHTGPEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQL
TWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLG
GLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRG
PLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGW
KGGFLGGGGFGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
KGSSGGSGGSGGSVPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGLV
YDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLE
KAVANFFSGSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQYELLC
LDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPP
RMDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEAD
AMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLL
YNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNP

DPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETK
DLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="57">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3687</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3687</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q57">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgtacaggatgcaactcctgtcttgcattgcactaagtcttgcacttgtcacgaattcggg
ccaccaccatcatcaccaccatcacaccggtcccgaggaacctctagtggtgaaggtggaagagggagataccgctgctc
tgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgacctggtctcgggagtccccgcttaaacccttctta
aaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccgatgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctca
acagatgggggggcttctacctgtgccagccggggcccccctctgagaaggcctggcagcctggctggacagtcaatgtgg
agggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtggcctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagag
ggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtatgtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggaggg
agagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagagcctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacac
tctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccaggggcccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcct
aagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggccagagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgcc
ccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgtggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcg
ctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctggaagggcttcaaaggcgtagacggcgacaaaactcac
acatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccct
catgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggt
acgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagc

gtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccc
catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagc
tgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaat
gggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcac
cgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgc
agaagagcctctccctgtctccgggtaaaggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagaca
gtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccag
cgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacg
ccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctac
ggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagct
gcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatc
tgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaacc
gacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgcctt
caagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccg
accgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccag
gtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccagga
acacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcg
cccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaac
ctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcg
gctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcg
ccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtg
cctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgt
gaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgccg
ggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgct
cccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaaga
gggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgc
cccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgac
ggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaagga
caaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaact
tctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaac
acctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctgga
agcctgcacctttcgcagaccttaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="58">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1228</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..1228</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q58">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSGHHHHHHHHTGPEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQL
TWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLG
GLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRG
PLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGW
KGFKGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGG
SGGSGGSVPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVYDAYLA
PNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANF
FSGSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQYELLCLDNTRK
PVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKM
YLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEADAMSLDG
GFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINH
CRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDPWAKN
LNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRD
DTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="59">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>3687</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..3687</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q59">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgtacaggatgcaactcctgtcttgcattgcactaagtcttgcacttgtcacgaattcggg
ccaccaccatcatcaccaccatcacaccggtcccgaggaacctctagtggtgaaggtggaagagggagataccgctgctc
tgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgacctggtctcgggagtccccgcttaaacccttctta
aaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccgatgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctca
acagatgggggcttctacctgtgccagccggggccccccctctgagaaggcctggcagcctggctggacagtcaatgtgg
agggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtggcctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagag
ggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtatgtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggaggg
agagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagagcctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacac
tctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccaggggccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcct
aagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggccagagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgcc
ccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgtggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcg
ctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctggaagggcgtagctggcgtagacggcgacaaaactcac
acatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccct
catgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggt
acgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagc
gtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccc
catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagc
tgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaat
gggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcac
cgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgc
agaagagcctctccctgtctccgggtaaaggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagaca
gtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccag
cgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacg
ccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctac
```

ggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagct
gcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatc
tgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaacc
gacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgcctt
caagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccg
accgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccag
gtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccagga
acacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcg
cccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaac
ctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcg
gctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcg
ccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtg
cctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgt
gaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgccg
ggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgct
cccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaaga
gggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgc
cccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgac
ggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaagga
caaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaact
tctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaac
acctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctgga
agcctgcacctttcgcagaccttaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="60">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1228</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1228</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>

```
      <INSDQualifier id="q60">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSGHHHHHHHHTGPEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQL
TWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLG
GLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRG
PLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGW
KGVAGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGG
SGGSGGSVPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVYDAYLA
PNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANF
FSGSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQYELLCLDNTRK
PVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKM
YLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEADAMSLDG
GFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINH
CRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDPWAKN
LNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRD
DTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="61">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>3687</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3687</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q61">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgtacaggatgcaactcctgtcttgcattgcactaagtcttgcacttgtcacgaattcggg
ccaccaccatcatcaccaccatcacaccggtcccgaggaacctctagtggtgaaggtggaagagggagataccgctgctc
tgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgacctggtctcgggagtccccgcttaaacccttctta
aaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccgatgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctca
acagatgggggcttctacctgtgccagccggggccccctctgagaaggcctggcagcctggctggacagtcaatgtgg
agggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtggcctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagag
ggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtatgtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggaggg
agagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagagcctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacac
tctggctgtcctgtggggtaccccctgactctgtgtccaggggccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcct
aagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggccagagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgcc
ccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgtggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcg
ctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctggaagggcgtaaaaggcgtagacggcgacaaaactcac
acatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccct
catgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggt
acgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagc
gtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccc
catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagc
tgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaat
gggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcac
cgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgc
agaagagcctctccctgtctccgggtaaaggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagaca
gtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccag
cgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacg
ccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctac
ggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagct
gcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatc
tgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaacc
gacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgcctt
caagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccg
accgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccag
gtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccagga
acacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcg
cccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaac
```

ctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcg
gctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcg
ccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtg
cctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgt
gaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgccg
ggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgct
cccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaaga
gggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgc
cccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgac
ggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaagga
caaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaact
tctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaac
acctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctgga
agcctgcacctttcgcagaccttaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="62">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1228</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1228</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q62">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSGHHHHHHHHTGPEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQL
TWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLG
GLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRG

PLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGW
KGVKGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGG
SGGSGGSVPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVYDAYLA
PNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANF
FSGSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQYELLCLDNTRK
PVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKM
YLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEADAMSLDG
GFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINH
CRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDPWAKN
LNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRD
DTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="63">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>3687</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3687</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q63">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgtacaggatgcaactcctgtcttgcattgcactaagtcttgcacttgtcacgaattcgggg
ccaccaccatcatcaccaccatcacaccggtcccgaggaacctctagtggtgaaggtggaagagggagataccgctgctc
tgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgacctggtctcgggagtccccgcttaaacccttctta
aaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccgatgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctca

acagatgggggcttctacctgtgccagccggggccccctctgagaaggcctggcagcctggctggacagtcaatgtgg
agggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtggcctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagag
ggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtatgtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggaggg
agagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagagcctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacac
tctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccaggggccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcct
aagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggccagagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgcc
ccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgtggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcg
ctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctggaagggcgtacggggcgtagacggcgacaaaactcac
acatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccct
catgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggt
acgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagc
gtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccc
catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagc
tgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaat
gggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcac
cgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgc
agaagagcctctccctgtctccgggtaaaggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagaca
gtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccag
cgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacg
ccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctac
ggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagct
gcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatc
tgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaacc
gacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgcctt
caagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccg
accgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccag
gtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccagga
acacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcg
cccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaac
ctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcg
gctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcg
ccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtg
cctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgt
gaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgccg
ggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgct
cccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaaga
gggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgc
cccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgac
ggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaagga
caaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaact

tctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaac
acctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctgga
agcctgcacctttcgcagaccttaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="64">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1228</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1228</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q64">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSGHHHHHHHHHTGPEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQL
TWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLG
GLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRG
PLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGW
KGVRGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGG
SGGSGGSVPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVYDAYLA
PNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANF
FSGSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQYELLCLDNTRK
PVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKM
YLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEADAMSLDG
GFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINH
CRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDPWAKN

LNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRD
DTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="65">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3690</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3690</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q65">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgtacaggatgcaactcctgtcttgcattgcactaagtcttgcacttgtcacgaattcggg
ccaccaccatcatcaccaccatcacaccggtcccgaggaacctctagtggtgaaggtggaagagggagataccgctgctc
tgtggtgcctcaaggggacctcagatggccccactcagcagctgacctggtctcgggagtccccgcttaaacccttctta
aaatacagcctgggggtgccaggcctgggagtccacgtcaggcccgatgccatctctgtcgtcatcaggaacgtctctca
acagatgggggcttctacctgtgccagccggggcccccctctgagaaggcctggcagcctggctggacagtcaatgtgg
agggcagcggggagctgttccggtggaatgtttcggacctaggtggcctgggctgtggcctgaagaacaggtcctcagag
ggccccagctccccttccgggaagctcatgagccccaagctgtatgtgtgggccaaagaccgccctgagatctgggaggg
agagcctccgtgtctcccaccgagggacagcctgaaccagagcctcagcagggacctcaccgtagcccctggctccacac
tctggctgtcctgtggggtacccccctgactctgtgtccaggggcccccctctcctggacccatgtgcaccccaaggggcct
aagtcattgctgagcctagagctgaaggacgatcgcccggccagagatatgtgggtaatgggtacgtcactgatgttgcc
ccgggccacagctcaagacgctggaaagtggtattgtcaccgtggcaacgtaaccacctcattccacctggaggtaatcg
ctcggccagtaaaggctcactcagacctgaggactggtggctggaagggtgggttcggaggcgtagacggcgacaaaact
cacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacac
cctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaact
ggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtc

agcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagc
ccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatg
agctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagc
aatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagct
caccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactaca
cgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaaggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataag
acagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccc
cagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccg
acgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttc
tacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaacca
gctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcg
atctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacgga
accgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgc
cttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaagg
ccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcc
caggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggccca
ggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggaca
gcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccgg
aacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacga
gcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgta
tcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctg
gtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagt
cgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccg
ccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgc
gctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaa
agagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccg
tgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctc
gacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaa
ggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggca
acttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccgg
aacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgct
ggaagcctgcacctttcgcagaccttaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="66">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1229</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..1229</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q66">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSGHHHHHHHHTGPEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQL
TWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLG
GLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRG
PLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGW
KGGFGGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSG
GSGGSGGSVPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVYDAYL
APNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVAN
FFSGSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQYELLCLDNTR
KPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAK
MYLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEADAMSLD
GGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKIN
HCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDPWAK
NLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFR
DDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="67">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>3585</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..3585</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q67">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgtacaggatgcaactcctgtcttgcattgcactaagtcttgcacttgtcacgaattcgga
tatacagatgacccaatccccatccagcttgtccgctagcgtaggcgatagagtaactattacatgccgcgctagtcaag
acgtgtcaactgcagtcgcgtggtaccaacaaaagcctggcaaagctccgaaactgctgatttacagcgcgtctttcctt
tactctggggtacctagccgattttctgggtctggtagcggaaccgatttcacgcttacaatttctagcctccaacccga
agatttcgcgacgtactactgccaacaatacctttaccatccagccacatttggacagggcacgaaggttgaaataaaag
gcggaggtggatctggcggaggaggaagtgggggtggaggttcagaagttcagctggttgaatcaggcggcggacttgtt
cagccgggcggaagccttcggcttagctgtgctgccagtggcttcacattcagtgatagctggattcattgggttcgcca
ggcaccaggcaaaggtttggagtgggtcgcctggattagtccgtatgggggctccacctactacgctgactcagtgaaag
ggcggtttaccattagtgctgatacgtccaaaaatacagcttaccttcagatgaactctctgagggccgaagatactgct
gtgtactactgcgctcggagacattggccaggagggttcgattactgggggcaaggcactttggtgacagtcagttcagg
tggttccggcagcgcaggaggtgggttcctgggaggcgtagacggcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgag
gtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgca
taatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccagg
actggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaa
gccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactaca
agaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcag
caggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctcc
gggtaaaggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctg
agcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgt
gtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcct
ggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggacccccaga
ccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcac
```

accggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctct
ggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagc
tgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgct
ggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgct
gtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtgg
cccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagc
aaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcc
ccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccg
aggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagc
gtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggc
cgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactaca
acaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctg
acctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggct
gctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagca
gcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggg
gccttccggtgtctggtggagaagggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaa
ccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggagg
aatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaag
atcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagac
aaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcg
aggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacct
taa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="68">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1194</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1194</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q68">

<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGK
APKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGS
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAY
LQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSGGSGSAGGGFLGGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK
PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGGSGGSGGSVPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMK
SVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGF
QMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFG
YSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELL
NQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCAL
SHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYF
AIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCE
PNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAV
VTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCST
SSLLEACTFRRP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="69">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3564</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3564</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q69">

<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgtacaggatgcaactcctgtcttgcattgcactaagtcttgcacttgtcacgaattcgca
gattgttctgagccagtccccggcaatcctctctgccagcccaggcgaaaaggtgacaatgacttgccgagcgagttcca
gtgtctcttatatccactggttccagcaaaagccgggaagcagccctaaaccatggatatatgcaacgtctaacctggcg
agcggggtcccagtgagattttccggaagcggcagcggaactagttactctttgacaataagcagagtggaggctgagga
cgctgctacttactattgccagcaatggacgagtaacccgccgacgtttggaggtggaacgaagctggagattaaaggtg
gaggtggttctggcggaggtggttccggtggtggtggaagtcaggtgcagctccaacagcctggtgccgaacttgtcaaa
cctggggctagtgtgaagatgagttgcaaagcttcagggtacacgtttacgtcatacaacatgcattgggtaaagcaaac
accaggacgcggcttggaatggatcggcgcgatatatccaggaaacggtgacacttcttataaccagaagttcaagggga
aagctactctcacagcggacaaatcttcttcaacagcgtatatgcagttgtcaagccttactagcgaggacagtgctgtt
tattactgcgcccggtccacctattatgggggtgattggtactttaatgtttggggcgcgggtactaccgttactgtgtc
cgcgggtgtagacggcagcggcagcgacaaaactcacacatgcccccccctgcccagcgccagaattgctgggcggaccca
gcgtgttcctgttcccccccaaacctaaagacaccctgatgatcagccgaacccctgaggtgacctgcgtggtggtggac
gtgagccacgaggaccccgaggtgaagttcaactggtatgtggacggcgtggaggtccacaatgccaaaacgaagcccag
ggaggagcagtacggcagcacctacagggtagtgagcgtcttgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaggaat
acaaatgcaaggtcagcaataaggctctgccggctcctatcgagaagacaatcagcaaggcaaagggccagccacgcgaa
ccgcaggtgtatactctgcccccccagccgggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgacctgtctggtgaaaggctt
ctaccccagcgacatcgctgtggagtgggagagtaacgggcagcccgagaacaactacaagaccacgcctcctgtgctgg
acagcgacggcagcttcttcctgtatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcaacagggcaacgtgttctgctgc
tctgtgatgcacgaggccctgcacaaccattacacccagaagagtctcagtctgagcccgggaaagggatcctctggggg
aagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgcc
agagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctg
gactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggc
ccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccg
tggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgcc
ggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaactt
cttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgca
gcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaag
cacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaa
gcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaag
aggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagc
agcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcccccccagaatggacgccaagat
gtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgca
agcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatc
gagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacgg

cggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgagg
ataccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggc
aagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaacca
ctgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgg
gcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggag
aaggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaa
cctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctgg
ccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcac
ctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccggga
cgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgg
gcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagaccttaa</INSDSeq_sequence
>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="70">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1187</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1187</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q70">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSS
PKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ
VQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYM
QLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAGVDGSGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI
SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE

KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFCCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGGSGGSGGSVPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDG
PSVACVKKASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLRG
KKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKC
LKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHF
GKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLK
CDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKK
SASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGY
YGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKE
ACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEAC
TFRRP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="71">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3585</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3585</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q71">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgtacaggatgcaactcctgtcttgcattgcactaagtcttgcacttgtcacgaattcgca
gattgttctgagccagtccccggcaatcctctctgccagcccaggcgaaaaggtgacaatgacttgccgagcgagttcca
gtgtctcttatatccactggttccagcaaaagccgggaagcagccctaaaccatggatatatgcaacgtctaacctggcg
agcggggtcccagtgagattttccggaagcggcagcggaactagttactctttgacaataagcagagtggaggctgagga
cgctgctacttactattgccagcaatggacgagtaacccgccgacgtttggaggtggaacgaagctggagattaaaggtg
gaggtggttctggcggaggtggttccggtggtggtggaagtcaggtgcagctccaacagcctggtgccgaacttgtcaaa

cctggggctagtgtgaagatgagttgcaaagcttcagggtacacgtttacgtcatacaacatgcattgggtaaagcaaac
accaggacgcggcttggaatggatcggcgcgatatatccaggaaacggtgacacttcttataaccagaagttcaagggga
aagctactctcacagcggacaaatcttcttcaacagcgtatatgcagttgtcaagccttactagcgaggacagtgctgtt
tattactgcgcccggtccacctattatgggggtgattggtactttaatgtttggggcgcgggtactaccgttactgtgtc
cgcgggtggcagcggcagcggtgggttcctgggaggcgtagacggcgacaaaactcacacatgccccccctgcccagcgc
cagaattgctgggcggacccagcgtgttcctgttcccccccaaacctaaagacaccctgatgatcagccgaacccctgag
gtgacctgcgtggtggtggacgtgagccacgaggaccccgaggtgaagttcaactggtatgtggacggcgtggaggtcca
caatgccaaaacgaagcccagggaggagcagtacggcagcacctacagggtagtgagcgtcttgaccgtgctgcaccagg
actggctgaacggcaaggaatacaaatgcaaggtcagcaataaggctctgccggctcctatcgagaagacaatcagcaag
gcaaagggccagccacgcgaaccgcaggtgtatactctgccccccagccgggacgagctgaccaagaaccaggtgtccct
gacctgtctggtgaaaggcttctaccccagcgacatcgctgtggagtgggagagtaacgggcagcccgagaacaactaca
agaccacgcctcctgtgctggacagcgacggcagcttcttcctgtatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcaa
cagggcaacgtgttctgctgctctgtgatgcacgaggccctgcacaaccattacacccagaagagtctcagtctgagccc
gggaaagggatcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctg
agcacgaggccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgt
gtgaagaaggccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcct
ggtgtacgatgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggacccccaga
ccttctactacgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcac
accggcctgggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctct
ggaaaaggccgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttccccagctgtgtcagc
tgtgccccggctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgct
ggcgacgtggccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgct
gtgcctggacaacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtgg
cccggtccatgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagc
aaagagttccagctgttcagcagcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgcc
ccccagaatggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccg
aggcccccaccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagc
gtgaacagcgtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggc
cgatgccatgagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactaca
acaagagcgacaactgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctg
acctgggacaatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggct
gctgtacaacaagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagca
gcctgtgcaagctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggg
gccttccggtgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaa
ccccgacccctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggagg
aatacgccaactgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaag
atcctgcggcagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagac
aaaggacctcctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcg
aggaatatgtgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagacct
taa</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="72">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1194</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1194</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q72">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSS
PKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ
VQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYM
QLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAGGSGSGGFLGGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK
PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFCCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGGSGGSGGSVPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMK
SVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGF
QMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFG
YSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELL
NQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCAL
SHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYF
AIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCE
PNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAV
VTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCST
SSLLEACTFRRP</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="73">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1491</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1491</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q73">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgtacaggatgcaactcctgtcttgcattgcactaagtcttgcacttgtcacgaattcgca
gattgttctgagccagtccccggcaatcctctctgccagcccaggcgaaaaggtgacaatgacttgccgagcgagttcca
gtgtctcttatatccactggttccagcaaaagccgggaagcagccctaaaccatggatatatgcaacgtctaacctggcg
agcggggtcccagtgagattttccggaagcggcagcggaactagttactctttgacaataagcagagtggaggctgagga
cgctgctacttactattgccagcaatggacgagtaacccgccgacgtttggaggtggaacgaagctggagattaaaggtg
gaggtggttctggcggaggtggttccggtggtggtggaagtcaggtgcagctccaacagcctggtgccgaacttgtcaaa
cctggggctagtgtgaagatgagttgcaaagcttcagggtacacgtttacgtcatacaacatgcattgggtaaagcaaac
accaggacgcggcttggaatggatcggcgcgatatatccaggaaacggtgacacttcttataaccagaagttcaagggga
aagctactctcacagcggacaaatcttcttcaacagcgtatatgcagttgtcaagccttactagcgaggacagtgctgtt
tattactgcgcccggtccacctattatgggggtgattggtactttaatgtttggggcgcgggtactaccgttactgtgtc
cgcgggtgtagacggcagcggcagcgacaaaactcacacatgcccccccctgcccagcgccagaattgctgggcggaccca
gcgtgttcctgttcccccccaaacctaaagacaccctgatgatcagccgaacccctgaggtgacctgcgtggtggtggac
gtgagccacgaggaccccgaggtgaagttcaactggtatgtggacggcgtggaggtccacaatgccaaaacgaagcccag
ggaggagcagtacggcagcacctacagggtagtgagcgtcttgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaggaat
acaaatgcaaggtcagcaataaggctctgccggctcctatcgagaagacaatcagcaaggcaaagggccagccacgcgaa
ccgcaggtgtatactctgcccccccagccgggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgacctgtctggtgaaaggctt
ctaccccagcgacatcgctgtggagtgggagagtaacgggcagcccgagaacaactacaagaccacgcctcctgtgctgg
```

acagcgacggcagcttcttcctgtatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcaacagggcaacgtgttctgctgc
tctgtgatgcacgaggccctgcacaaccattacacccagaagagtctcagtctgagcccgggaaagtaa</INSDSeq_s
equence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="74">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>496</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..496</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q74">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSS
PKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ
VQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYM
QLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAGVDGSGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI
SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFCCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="75">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>3564</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3564</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q75">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgtacaggatgcaactcctgtcttgcattgcactaagtcttgcacttgtcacgaattcgca
gattgttctgagccagtccccggcaatcctctctgccagcccaggcgaaaaggtgacaatgacttgccgagcgagttcca
gtgtctcttatatccactggttccagcaaaagccgggaagcagccctaaaccatggatatatgcaacgtctaacctggcg
agcggggtcccagtgagattttccggaagcggcagcggaactagttactctttgacaataagcagagtggaggctgagga
cgctgctacttactattgccagcaatggacgagtaacccgccgacgtttggaggtggaacgaagctggagattaaaggtg
gaggtggttctggcggaggtggttccggtggtggtggaagtcaggtgcagctccaacagcctggtgccgaacttgtcaaa
cctggggctagtgtgaagatgagttgcaaagcttcagggtacacgtttacgtcatacaacatgcattgggtaaagcaaac
accaggacgcggcttggaatggatcggcgcgatatatccaggaaacggtgacacttcttataaccagaagttcaagggga
aagctactctcacagcggacaaatcttcttcaacagcgtatatgcagttgtcaagccttactagcgaggacagtgctgtt
tattactgcgcccggtccacctattatgggggtgattggtactttaatgtttggggcgcgggtactaccgttactgtgtc
cgcgggtgtagacggcagcggcagcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgt
cagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggac
gtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcg
ggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagt
acaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaa
ccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggctt
ctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctgg
actccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgc
tccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaaggatcctctggggg
aagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgaggccaccaagtgcc
agagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaaggccagctacctg
gactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacgatgcctacctggc
ccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctactacgccgtggccg

tggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctgggcagaagcgcc
ggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggccgtggccaactt
cttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccggctgtggctgca
gcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtggccttcgtgaag
cacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctggacaacaccagaaa
gcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtccatgggcggcaaag
aggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttccagctgttcagc
agcccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgccccccagaatggacgccaagat
gtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggcccccaccgatgagtgca
agcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagcgtgggcaagatc
gagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccatgagcctggacgg
cggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcgacaactgcgagg
ataccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggacaatctgaagggc
aagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaacaagatcaacca
ctgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgcaagctgtgcatgg
gcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccggtgtctggtggag
aaggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgacccctgggccaagaa
cctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgccaactgtcacctgg
ccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcggcagcagcagcac
ctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacctcctgttccggga
cgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatgtgaaggccgtgg
gcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagaccttaa</INSDSeq_sequence
>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="76">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1187</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1187</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q76">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSS
PKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ
VQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYM
QLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAGVDGSGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI
SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGGSGGSGGSVPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDG
PSVACVKKASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLRG
KKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKC
LKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHF
GKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLK
CDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKK
SASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGY
YGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKE
ACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEAC
TFRRP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="77">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>3576</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3576</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q77">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgtacaggatgcaactcctgtcttgcattgcactaagtcttgcacttgtcacgaattcgga
tatacagatgacccaatccccatccagcttgtccgctagcgtaggcgatagagtaactattacatgccgcgctagtcaag
acgtgtcaactgcagtcgcgtggtaccaacaaaagcctggcaaagctccgaaactgctgatttacagcgcgtctttcctt
tactctggggtacctagccgattttctgggtctggtagcggaaccgatttcacgcttacaatttctagcctccaacccga
agatttcgcgacgtactactgccaacaatacctttaccatccagccacatttggacagggcacgaaggttgaaataaaag
gcggaggtggatctggcggaggaggaagtgggggtggaggttcagaagttcagctggttgaatcaggcggcggacttgtt
cagccgggcggaagccttcggcttagctgtgctgccagtggcttcacattcagtgatagctggattcattgggttcgcca
ggcaccaggcaaaggtttggagtgggtcgcctggattagtccgtatgggggctccacctactacgctgactcagtgaaag
ggcggtttaccattagtgctgatacgtccaaaaatacagcttaccttcagatgaactctctgagggccgaagatactgct
gtgtactactgcgctcggagacattggccaggagggttcgattactgggggcaaggcactttggtgacagtcagttcagg
tggttccggcagcgcaggagtagacggcagcggcagcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcc
tgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgc
gtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaa
gacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctga
atggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggg
cagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcct
ggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgc
ctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaac
gtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaagg
atcctctgggggaagtggaggtagcggtggttctgtgcccgataagacagtgcggtggtgcgccgtgtctgagcacgagg
ccaccaagtgccagagcttccgggaccacatgaagtccgtgatccccagcgacggccctagcgtggcctgtgtgaagaag
gccagctacctggactgcatccgggccattgccgccaatgaggccgacgccgtgacactggatgccggcctggtgtacga
tgcctacctggcccccaacaacctgaagcccgtggtggccgagttctacggcagcaaagaggacccccagaccttctact
acgccgtggccgtggtcaagaaggacagcggcttccagatgaaccagctgcggggcaagaagtcctgtcacaccggcctg
ggcagaagcgccggctggaacatccccatcggcctgctgtactgcgatctgcccgagccccggaagcctctggaaaaggc
cgtggccaacttcttcagcggcagctgcgccccttgtgctgacggaaccgacttcccccagctgtgtcagctgtgccccg
gctgtggctgcagcaccctgaaccagtacttcggctacagcggcgccttcaagtgcctgaaggacggcgctggcgacgtg
gccttcgtgaagcacagcaccatcttcgagaacctggccaacaaggccgaccgggaccagtacgagctgctgtgcctgga
caacaccagaaagcccgtggacgagtacaaggactgccacctcgcccaggtgccatctcacacagtggtggcccggtcca
tgggcggcaaagaggatctgatctgggagctgctgaaccaggcccaggaacacttcggcaaggacaagagcaaagagttc
cagctgttcagcagccccacggcaaggatctgctgttcaaggacagcgcccacggctttctgaaggtgccccccagaat
ggacgccaagatgtacctgggctacgagtacgtgaccgccatccggaacctgagagagggcacctgtcccgaggccccca
ccgatgagtgcaagcccgtgaagtggtgcgccctgagccaccacgagcggctgaagtgcgacgagtggagcgtgaacagc
```

gtgggcaagatcgagtgcgtgagcgccgagacaaccgaggactgtatcgccaagatcatgaacggcgaggccgatgccat
gagcctggacggcggcttcgtgtacattgccggcaagtgcggcctggtgcctgtgctggccgagaactacaacaagagcg
acaactgcgaggatacccccgaggccggctactttgccatcgcagtcgtgaagaagtccgccagcgacctgacctgggac
aatctgaagggcaagaaaagctgccacaccgccgtgggaaggaccgccgggtggaatattcctatggggctgctgtacaa
caagatcaaccactgcagattcgacgagttcttcagcgagggctgcgctcccggcagcaagaaagacagcagcctgtgca
agctgtgcatgggcagcggcctgaacctgtgcgagcccaacaacaaagagggctactacggctacacaggggccttccgg
tgtctggtggagaaggggacgtggcttttgtgaaacaccagaccgtgccccagaacaccggcggcaagaaccccgaccc
ctgggccaagaacctgaacgagaaggactacgaactgctgtgtctcgacggcacccggaagccagtggaggaatacgcca
actgtcacctggccagagcccccaatcacgccgtggtcacccggaaggacaaagaggcctgcgtccacaagatcctgcgg
cagcagcagcacctgttcggcagcaacgtgaccgactgcagcggcaacttctgcctgttcagaagcgagacaaaggacct
cctgttccgggacgacaccgtgtgtctggccaagctgcacgaccggaacacctacgagaagtacctgggcgaggaatatg
tgaaggccgtgggcaatctgcggaagtgcagcacctctagcctgctggaagcctgcacctttcgcagaccttaa
</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="78">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1191</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1191</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q78">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGK
APKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGS
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAY
LQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSGGSGSAGVDGSGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD

TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGGSGGSGGSVPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVI
PSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVYDAYLAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMN
QLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVANFFSGSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSG
AFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQYELLCLDNTRKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQA
QEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDAKMYLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHH
ERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEADAMSLDGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIA
VVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKINHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNN
KEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDPWAKNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTR
KDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLFRDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSL
LEACTFRRP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="79">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>751</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..751</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q79">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSS
PKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ
VQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYM
QLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAGVDGSGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI
SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE

KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGGSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWY
QQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSG
GGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTIS
RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="80">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>751</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..751</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q80">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSS
PKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ
VQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYM
QLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAGVDGSGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI
SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGGSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWY
QQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSG
GGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRYPFHHHDHHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTIS
RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="81">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>758</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..758</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q81">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSS
PKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ
VQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYM
QLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAGGSGSGGFLGGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK
PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGGSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLR
SYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVL
GGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSV
KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="82">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>758</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..758</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q82">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSS
PKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ
VQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYM
QLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAGGSGSGGFLGGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK
PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGGSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLR
SYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVL
GGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRYPFHHHDHHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSV
KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="83">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>799</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..799</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q83">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSGHHHHHHHHHTGPEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQL
TWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLG
GLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRG
PLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGW
KGGFLGGGFLGGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GKGSSGGSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSG
TSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCA
ASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGY
GDYPDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="84">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>804</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..804</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q84">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSGHHHHHHHHHTGPEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQL
TWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLG
GLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRG
PLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGW
KGGFLGGGFLGGGFLGGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS
LSLSPGKGSSGGSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFS
GSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSL
RLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
DLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="85">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>797</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..797</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q85">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSGHHHHHHHHTGPEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQL
TWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLG
GLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRG
PLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGW
KGGFLGGFKGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
GSSGGSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTS
ASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAAS
RFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGD
YPDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="86">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>797</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..797</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q86">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSGHHHHHHHHTGPEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQL
TWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLG
GLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRG
PLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGW
KGGFLGGVAGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC

LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
GSSGGSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTS
ASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAAS
RFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGD
YPDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="87">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>797</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..797</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q87">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSGHHHHHHHHTGPEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQL
TWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLG
GLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRG
PLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGW
KGGFLGGVKGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
GSSGGSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTS
ASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAAS
RFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGD
YPDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="88">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>797</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..797</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q88">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSGHHHHHHHHTGPEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQL
TWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLG
GLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRG
PLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGW
KGGFLGGVRGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
GSSGGSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTS
ASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAAS
RFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGD
YPDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="89">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>798</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..798</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q89">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSGHHHHHHHHHTGPEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQL
TWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLG
GLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRG
PLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGW
KGGFLGGGGFGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
KGSSGGSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGT
SASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAA
SRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYG
DYPDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="90">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>792</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..792</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q90">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSGHHHHHHHHTGPEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQL
TWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLG
GLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRG
PLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGW
KGFKGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGG
SGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI
SGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFS
SYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYW
GQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="91">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>792</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..792</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q91">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSGHHHHHHHHTGPEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQL
TWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLG
GLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRG
PLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGW
KGVAGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGG
SGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI
SGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFS
SYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYW
GQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="92">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>792</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..792</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q92">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSGHHHHHHHHTGPEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQL
TWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLG
GLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRG
PLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGW
KGVKGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGG
SGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI
SGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFS
SYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYW
GQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="93">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>792</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..792</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q93">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSGHHHHHHHHTGPEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQL
TWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLG
GLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRG
```

PLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGW
KGVRGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGG
SGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI
SGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFS
SYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYW
GQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="94">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>793</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..793</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q94">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSGHHHHHHHHTGPEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQL
TWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLG
GLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRG
PLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGW
KGGFGGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSG
GSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLA
ISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTF

SSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDY
WGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="95">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>751</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..751</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q95">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSS
PKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ
VQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYM
QLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAGVDGSGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI
SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFCCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGGSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWY
QQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSG
GGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTIS
RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="96">
<INSDSeq>

```
    <INSDSeq_length>758</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..758</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q96">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSS
PKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ
VQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYM
QLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAGGSGSGGFLGGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK
PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFCCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGGSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLR
SYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVL
GGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSV
KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="97">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>761</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..761</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q97">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSS
PKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ
VQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYM
QLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAGGSGSGGFLGGFKGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGGSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGD
SLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKL
TVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="98">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>761</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..761</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q98">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSS
PKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ
VQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYM
QLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAGGSGSGGFLGGVRGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGGSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGD
SLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKL
TVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="99">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>582</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..582</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q99">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSGHHHHHHHHTGLQVDNKFNKEMWAAWEEIRNLPNLNGWQMTA
FIASLVDDPSQSANLLAEAKKLNDAQAPKVDGSGSVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGGSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPV
LVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGS
QVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="100">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>584</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..584</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q100">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSGHHHHHHHHTGLQVDNKFNKEMWAAWEEIRNLPNLNGWQMTA
FIASLVDDPSQSANLLAEAKKLNDAQAPKVDGGFLGGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGGSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQA
PVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGG
GSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="101">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>587</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..587</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q101">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSGHHHHHHHHTGLQVDNKFNKEMWAAWEEIRNLPNLNGWQMTA
FIASLVDDPSQSANLLAEAKKLNDAQAPKVDGGFLGGFKGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGGSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKP
GQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGS
GGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="102">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>587</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..587</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q102">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSGHHHHHHHHHTGLQVDNKFNKEMWAAWEEIRNLPNLNGWQMTA
FIASLVDDPSQSANLLAEAKKLNDAQAPKVDGGFLGGVRGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGGSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKP
GQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGS
GGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="103">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>740</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..740</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q103">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPG
RGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY
ICNVNHKPSNTKVDKKAEPKSCGGSGSGGEVRGVDGDKTHTCPPCPAPELLRGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKARPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGGSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLV
MYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQV
QLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ
MNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="104">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>485</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..485</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q104">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPG
RGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY
ICNVNHKPSNTKVDKKAEPKSCGGSGSGGEVRGVDGDKTHTCPPCPAPELLRGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKARPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="105">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>534</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..534</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q105">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSGHHHHHHHHTGGGGGEVRGVDGSGSGFLGSGSDKTHTCPPCP
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGGSGGSGGSSELTQDPAVSV
ALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDD
SLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWV
AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS</INSDSe
q_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="106">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>506</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..506</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q106">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAP
VLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGG
SQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTL
YLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSSPWEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGSHHHHHH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="107">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>790</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..790</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q107">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSPEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPF
LKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNRSS
EGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKG
PKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGWKPWEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGGSGGSGGSSELT
QDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANY
YCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAP
GKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSSG
GSHHHHHH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="108">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>509</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..509</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q108">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MRMQLLLLIALSLALVTNSTSGEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR
TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGGSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQ
KPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGG
GSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="109">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>275</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..275</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q109">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>MRMQLLLLIALSLALVTNSTSGEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR
TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGLNDIFEAQKIEWHEG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="110">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>518</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..518</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q110">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MRMQLLLLIALSLALVTNSTSGEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR
TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGGSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQ
KPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGG
GSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSSGGSHHHHHH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="111">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>761</INSDSeq_length>

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..761</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q111">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGK
APKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGS
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAY
LQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSGGSGSAGGGFLGGVRGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGGSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGD
SLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKL
TVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="112">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>740</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..740</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q112">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPG
RGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY
ICNVNHKPSNTKVDKKAEPKSCGGSGSGGEVRGVDGDKTHTCPPCPAPELLRGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKARPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGGSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLV
MYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQV
QLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ
MNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="113">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>233</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..233</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q113">
```

<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSS
PKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDE
QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWCVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="114">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>758</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..758</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q114">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSS
PKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ
VQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYM
QLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAGGSGSGGFLGGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK
PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGGSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLR

SYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVL
GGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRYPFHHHDHHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSV
KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="115">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>575</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..575</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q115">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSLQVDNKFNKEMWAAWEEIRNLPNLNGWQMTAFIASLVDDPSQ
SANLLAEAKKLNDAQAPKVDGGGGEVRGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH
EALHNHYTQKSLSLSPGKGSSGGSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRN
ERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQES
GGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR
AEDTAVYYCARDLSGYGDYPDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="116">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>797</INSDSeq_length>

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..797</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q116">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSGHHHHHHHHHTGPEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQL
TWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLG
GLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRG
PLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGW
KGGFLGGVRGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
GSSGGSGGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTS
ASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAAS
RFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGYGD
YPDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="117">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1230</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

<INSDFeature_location>1..1230</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q117">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSGHHHHHHHHTGPEEPLVVKVEEGDTAALWCLKGTSDGPTQQL
TWSRESPLKPFLKYSLGVPGLGVHVRPDAISVVIRNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLG
GLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSRDLTVAPGSTLWLSCGVPPDSVSRG
PLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMGTSLMLPRATAQDAGKWYCHRGNVTTSFHLEVIARPVKAHSDLRTGGW
KGGFLGGVDGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSS
GGSGGSGGSVPDKTVRWCAVSEHEATKCQSFRDHMKSVIPSDGPSVACVKKASYLDCIRAIAANEADAVTLDAGLVYDAY
LAPNNLKPVVAEFYGSKEDPQTFYYAVAVVKKDSGFQMNQLRGKKSCHTGLGRSAGWNIPIGLLYCDLPEPRKPLEKAVA
NFFSGSCAPCADGTDFPQLCQLCPGCGCSTLNQYFGYSGAFKCLKDGAGDVAFVKHSTIFENLANKADRDQYELLCLDNT
RKPVDEYKDCHLAQVPSHTVVARSMGGKEDLIWELLNQAQEHFGKDKSKEFQLFSSPHGKDLLFKDSAHGFLKVPPRMDA
KMYLGYEYVTAIRNLREGTCPEAPTDECKPVKWCALSHHERLKCDEWSVNSVGKIECVSAETTEDCIAKIMNGEADAMSL
DGGFVYIAGKCGLVPVLAENYNKSDNCEDTPEAGYFAIAVVKKSASDLTWDNLKGKKSCHTAVGRTAGWNIPMGLLYNKI
NHCRFDEFFSEGCAPGSKKDSSLCKLCMGSGLNLCEPNNKEGYYGYTGAFRCLVEKGDVAFVKHQTVPQNTGGKNPDPWA
KNLNEKDYELLCLDGTRKPVEEYANCHLARAPNHAVVTRKDKEACVHKILRQQQHLFGSNVTDCSGNFCLFRSETKDLLF
RDDTVCLAKLHDRNTYEKYLGEEYVKAVGNLRKCSTSSLLEACTFRRP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="118">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

```
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q118">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFLG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="119">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q119">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFLGGFLGGFLG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="120">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q120">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFLGVA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="121">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q121">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GFLGVK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="122">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q122">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GFLGVR</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="123">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q123">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFLGGFLG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="124">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q124">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GRLVGFD</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="125">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q125">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GRLVGFG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="126">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q126">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RMLVGFV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="127">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q127">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RRLYAFL</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="128">
 <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q128">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>VFRLLMF</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="129">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q129">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>LVGVLLF</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="130">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q130">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>VKLYGLG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="131">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q131">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>TWRVDLY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="132">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q132">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EQLYLYA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="133">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q133">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KLFLMIF</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="134">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q134">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>NFVIILF</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="135">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q135">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MSLLIGV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="136">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q136">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>VRLLSLQ</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="137">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q137">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>STLMWNV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="138">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q138">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>VRFLAAA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="139">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q139">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>HGWSFHE</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="140">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q140">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ENLYFQG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="141">
 <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q141">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>VVMMFLH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="142">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q142">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>VFRLLMF</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="143">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q143">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>VGALVWL</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="144">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q144">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFLGGVR</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="145">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q145">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGEVRG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="146">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q146">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGFG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="147">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q147">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GGGS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="148">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q148">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>VRVLLVP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種融合蛋白-治療部份，其包含：

式I之融合蛋白：

R1-R2-R3 (I)，其中；

R1係至少一個所關注蛋白(POI)結合子(protein of interest binder, POIB)；

R2係式R4-R5或R5-R4之連接子，其中：

R4係IgG Fc區；及

R5係蛋白酶敏感性連接構件；及

R3係運鐵蛋白受體結合(transferrin receptor binding, TRB)構件，及

可選地，其中R2與R3之間的連接係富含甘胺酸之連接子；及

與該融合蛋白接合之治療部份。

【請求項2】如請求項1之融合蛋白-治療部份，其中該治療劑與該POIB接合。

【請求項3】如請求項1或2之融合蛋白-治療部份，其中R2與R3之間的連接係選自由SEQ ID NO: 9、10、11、12、13、14、15、及16組成之群組的富含甘胺酸之連接子。

【請求項4】如請求項1至3中任一項之融合蛋白-治療部份，其中該治療劑使用生物接合反應而接合。

【請求項5】如請求項4之融合蛋白-治療部份，其中該生物接合反應包含基於順丁烯二醯亞胺之半胱胺酸反應。

【請求項6】如請求項1至5中任一項之融合蛋白-治療部份，其中該蛋白酶敏感性連接構件包含組織蛋白酶可裂解肽。

【請求項7】如請求項6之融合蛋白-治療部份，其中該組織蛋白酶可裂解肽係選自由以下組成之群組：FK、VA、VK、SEQ ID NO: 7、8、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。

【請求項8】如請求項1至7中任一項之融合蛋白-治療部份，其中該TRB結合構件係H7或M16。

【請求項9】如請求項1至8中任一項之融合蛋白-治療部份，其中式I之該融合蛋白係同二聚體。

【請求項10】如請求項1至9中任一項之融合蛋白-治療部份，其中式I之該融合蛋白係連接至以下式II之融合蛋白的異二聚體：

R4'-R3' (II)：

其中：

R4'係IgG Fc區；及

R3'係運鐵蛋白受體結合(TRB)構件；

可選地，其中R3'與R4'之間的連接係蛋白酶敏感性連接構件；及

可選地，其中治療部份與式II之該融合蛋白接合。

【請求項11】如請求項1至11中任一項之融合蛋白-治療部份，其中該TRB包含抗體或多肽。

【請求項12】如請求項1至12中任一項之融合蛋白-治療部份，其中該TRB係選自由SEQ ID NO: 3、4、及5組成之群組。

【請求項13】如請求項1至12中任一項之融合蛋白-治療部份，其中該POIB包含抗體。

【請求項14】如請求項1至13中任一項之融合蛋白-治療部份，其中該POIB結合跨膜蛋白之細胞外域。

【請求項15】如請求項1至14中任一項之融合蛋白-治療部份，其中該POIB結合CD20、CD30、CD22、CD33、CD79b、CD19、HER2、或Trop2之細胞外域。

【請求項16】如請求項1至15中任一項之融合蛋白-治療部份，其中該治療部份包含抗癌劑或糖皮質素受體調節劑(glucocorticoid receptor modulator, GRM)。

【請求項17】如請求項16之融合蛋白-治療部份，其中該抗癌劑包含單甲基奧瑞他汀(auristatin) A、單甲基奧瑞他汀F、美登素(mertansine)、卡奇黴素(calicheamicin)、SN-38、德魯替康(deruxtecan)、或依沙替康(exatecan)。

【請求項18】如請求項16之融合蛋白-治療部份，其中該GRM包含地塞米松(dexamethasone)或布地奈德(budesonide)。

【請求項19】一種核酸序列，其編碼如請求項1至18中任一項之融合蛋白-治療部份。

【請求項20】一種用於向對象遞送治療部份之方法，該方法包含向該對象投予如請求項1至18中任一項之融合蛋白-治療部份。

【請求項21】一種如請求項1至18中任一項之融合蛋白-治療劑，其用於將治療部份遞送至對象。

【請求項22】一種式III之融合蛋白之同二聚體：

R1-R2-R3 (III)：

其中：

R1係至少一個所關注蛋白(POI)結合子(POIB)；

R2係式R4-R5或R5-R4之連接子，其中：

R4係IgG Fc區；及

R5係蛋白酶敏感性連接構件；及

R3係運鐵蛋白受體結合(TRB)構件，及

可選地，其中R2與R3之間的連接係富含甘胺酸之連接子，及

其中治療部份與該融合蛋白接合。

【請求項23】如請求項22之同二聚體，其另外包含個別融合蛋白之R4中之

半胱胺酸胺基酸之間的二硫鍵。

【請求項24】一種式I之融合蛋白之同二聚體：

R1-R6-R3 (I)：

其中：

R1係至少一個所關注蛋白(POI)結合子(POIB)；

R6係二聚域；及

R3係運鐵蛋白受體結合(TRB)構件；及

可選地，其中R1與R6之間或R6與R3之間的連接係蛋白酶敏感性連接構件。

【請求項25】一種醫藥組成物，其包含如請求項1至18或22至24中任一項之融合蛋白-治療部份或融合蛋白之同二聚體。