



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 111888474 A

(43) 申请公布日 2020.11.06

(21) 申请号 202010532460.4

(22) 申请日 2014.09.15

(30) 优先权数据

61/877,714 2013.09.13 US

(62) 分案原申请数据

201480061643.5 2014.09.15

(71) 申请人 安进股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

申请人 安进研发(慕尼黑)股份有限公司

(72) 发明人 R·B·沃尔特 M·萨布克利韦

C·克鲁普卡

(74) 专利代理机构 北京瑞恒信达知识产权代理

事务所(普通合伙) 11382

代理人 曹津燕 张伟

(51) Int.Cl.

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

C07K 16/46 (2006.01)

权利要求书5页 说明书97页

序列表175页 附图5页

(54) 发明名称

治疗髓性白血病的表观遗传因子和靶向
CD33与CD3的双特异性化合物的组合

(57) 摘要

本发明提供了一种表观遗传因子和靶向CD33与CD3的双特异性化合物的组合以治疗髓性白血病,其中表观遗传因子选自组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂、DNA甲基转移酶(DNMT) I抑制剂、羟基脲、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、组蛋白去甲基化酶抑制剂和ATRA(全反式视黄酸)。因此,本发明提供一种药物组合物,其包含CD33靶向化合物和至少一种表观遗传因子,并提供表观遗传因子用于改善和/或治疗髓性白血病,其中表观遗传因子增加患者对CD33靶向化合物的响应性。此外,本发明提供至少一种表观遗传因子用于增加髓性白血病患者对用CD33靶向化合物治疗的响应性;用于治疗髓性白血病的方法,该方法包括给有此需要的患者施用至少一种表观遗传因子和CD33靶向化合物;和试剂盒,该试剂盒包括本发明所述药物组合物或本发明所述表观遗传因子和双特异性CD33靶向化合物。

1. 一种包含CD33靶向化合物和至少一种表观遗传因子的药物组合物,其中:
 - (a) 所述CD33靶向化合物是双特异性构建体,其包含特异性结合至CD33的第一结合结构域和特异性结合至CD3的第二结合结构域;和
 - (b) 所述至少一种表观遗传因子选自组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂、DNA甲基转移酶 (DNMT) I抑制剂、羟基脲、粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)、组蛋白甲基转移酶 (HMT) 抑制剂和 ATRA (全反式视黄酸)。
2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述至少一种表观遗传因子选自
 - (a) 组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂,其选自帕比司他、伏立诺他、罗米地辛、N-乙酰地那林、belinostat、givinostat、恩替诺特、mocetinostat、EVP-0334、SRT501、CUDC-101、Quisinostat、abexinostat、LAQ824和丙戊酸;
 - (b) DNA甲基转移酶 (DNMT) I抑制剂,其选自5-氮杂胞苷、地西他滨、胍苯哒嗪、zebularine、普鲁卡因酰胺、(-)-没食子儿茶素-3-没食子酸酯、MG98、RG108和SGI-110;和
 - (c) 组蛋白甲基转移酶 (HMT) 抑制剂,其选自LSD1 (KDM1A) 去甲基化酶抑制剂和毛壳素。
3. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中
 - (a) 所述表观遗传因子在所述CD33靶向化合物的施用前施用;
 - (b) 所述表观遗传因子在所述CD33靶向化合物的施用后施用;或者
 - (c) 所述表观遗传因子和所述CD33靶向化合物同时施用。
4. 根据权利要求1至3中任一项所述的药物组合物,其中所述表观遗传因子的第一剂量在所述CD33靶向化合物的施用开始前施用。
5. 根据权利要求4所述的药物组合物,其中在所述CD33靶向化合物的施用期间继续所述表观遗传因子的施用。
6. 根据权利要求1至5中任一项所述的药物组合物,其中所述双特异性构建体是双特异性抗体构建体。
7. 根据权利要求6所述的药物组合物,其中所述双特异性抗体构建体是双特异性单链抗体构建体。
8. 根据权利要求6或7所述的药物组合物,其中所述双特异性抗体构建体结合至人和猕猴CD3与人和猕猴CD33。
9. 根据权利要求6至8中任一项所述的药物组合物,其中所述双特异性抗体构建体包含
 - 第一结合结构域,其特异性结合至CD33并包含具有如在SEQ ID NO:6、24、42、60、78、96、114和132中描述的氨基酸序列的VL链和具有如在SEQ ID NO:1、19、37、55、73、91、109和127中描述的氨基酸序列的VH链;和
 - 第二结合结构域,其特异性结合至CD3并包含具有如在SEQ ID NO:154、157、160、163、166、169和172中描述的氨基酸序列的VL链和具有如在SEQ ID NO:155、158、161、164、167、170和173中描述的氨基酸序列的VH链。
10. 根据权利要求9所述的药物组合物,其中所述双特异性抗体构建体包含如在SEQ ID NOs:13、15、17、31、33、35、49、51、53、67、69、71、85、87、89、103、105、107、121、123、125、139、141、143、148、150、152、215、217、219、221、223、225和227的任一个中描述的氨基酸序列。
11. 根据权利要求1至10中任一项所述的药物组合物,其用于治疗髓性白血病。
12. 根据权利要求11所述的药物组合物,其中所述髓性白血病选自急性髓细胞白血

病、慢性中性粒细胞白血病、骨髓树突状细胞白血病、加速期慢性骨髓性白血病、急性骨髓单核细胞白血病、青少年骨髓单核细胞白血病、慢性骨髓单核细胞白血病、急性嗜碱性粒细胞白血病、急性嗜酸性粒细胞白血病、慢性嗜酸性粒细胞白血病、急性巨核细胞白血病、原发性血小板增多症、急性红系细胞白血病、真性红细胞增多症、骨髓增生异常综合征、急性全骨髓增多症、骨髓性肉瘤和急性双表型白血病。

13. 一种用于改善和/或治疗髓性白血病的表观遗传因子,其中所述表观遗传因子增加患者对CD33靶向化合物的响应性,其中

(a) 所述CD33靶向化合物是双特异性构建体,其包含特异性结合至CD33的第一结合结构域和特异性结合至CD3的第二结合结构域;和

(b) 所述至少一种表观遗传因子选自组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂、DNA甲基转移酶 (DNMT) I抑制剂、羟基脲、粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)、组蛋白甲基转移酶 (HMT) 抑制剂和 ATRA (全反式视黄酸)。

14. 根据权利要求13所述的表观遗传因子,其中所述表观遗传因子选自

(a) 组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂,其选自帕比司他、伏立诺他、罗米地辛、N-乙酰地那林、belinostat、givinostat、恩替诺特、mocetinostat、EVP-0334、SRT501、CUDC-101、Quisinostat、abexinostat、LAQ824和丙戊酸;

(b) DNA甲基转移酶 (DNMT) I抑制剂,其选自5-氮杂胞苷、地西他滨、胍苯哒嗪、zebularine、普鲁卡因酰胺、(-)-没食子儿茶素-3-没食子酸酯、MG98、RG108和SGI-110;和

(c) 组蛋白甲基转移酶 (HMT) 抑制剂,其选自LSD1 (KDM1A) 去甲基化酶抑制剂和毛壳素。

15. 根据权利要求13或14所述的表观遗传因子,其中

(a) 所述表观遗传因子在所述CD33靶向化合物的施用前施用;

(b) 所述表观遗传因子在所述CD33靶向化合物的施用后施用;或者

(c) 所述表观遗传因子和所述CD33靶向化合物同时施用。

16. 根据权利要求13至15中任一项所述的表观遗传因子,其中所述表观遗传因子的第一剂量在所述CD33靶向化合物的施用开始前施用。

17. 根据权利要求16所述的表观遗传因子,其中在所述CD33靶向化合物的施用期间继续所述表观遗传因子的施用。

18. 根据权利要求13至17中任一项所述的表观遗传因子,其中所述双特异性构建体是双特异性抗体构建体。

19. 根据权利要求18所述的表观遗传因子,其中所述双特异性抗体构建体是双特异性单链抗体构建体。

20. 根据权利要求18或19所述的表观遗传因子,其中所述双特异性抗体构建体结合至人和猕猴CD3和CD33。

21. 根据权利要求18至20中任一项所述的表观遗传因子,其中所述双特异性抗体构建体包含

- 第一结合结构域,其特异性结合至CD33并包含具有如在SEQ ID NO:6、24、42、60、78、96、114和132中描述的氨基酸序列的VL链和具有如在SEQ ID NO:1、19、37、55、73、91、109和127中描述的氨基酸序列的VH链;和

- 第二结合结构域,其特异性结合CD3并包含具有如在SEQ ID NO:154、157、160、163、

166、169和172中描述的氨基酸序列的VL链和具有如在SEQ ID NO:155、158、161、164、167、170和173中描述的氨基酸序列的VH链。

22. 根据权利要求21所述的表观遗传因子,其中所述双特异性抗体构建体包含如在SEQ ID NOs:13、15、17、31、33、35、49、51、53、67、69、71、85、87、89、103、105、107、121、123、125、139、141、143、148、150、152、215、217、219、221、223、225和227的任一个中描述的氨基酸序列。

23. 根据权利要求13至22中任一项所述的表观遗传因子,其中所述髓性白血病选自急性髓细胞白血病、慢性中性粒细胞白血病、骨髓树突状细胞白血病、加速期慢性骨髓性白血病、急性骨髓单核细胞白血病、青少年骨髓单核细胞白血病、慢性骨髓单核细胞白血病、急性嗜碱性粒细胞白血病、急性嗜酸性粒细胞白血病、慢性嗜酸性粒细胞白血病、急性巨核细胞白血病、原发性血小板增多症、急性红系细胞白血病、真性红细胞增多症、骨髓增生异常综合征、急性全骨髓增多症、骨髓性肉瘤和急性双表型白血病。

24. 至少一种表观遗传因子用于增加髓性白血病患者对用CD33靶向化合物治疗的响应性的用途,其中

(a) 所述CD33靶向化合物是双特异性构建体,其包含特异性结合至CD33的第一结合结构域和特异性结合至CD3的第二结合结构域;和

(b) 所述至少一种表观遗传因子选自组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂、DNA甲基转移酶(DNMT) I抑制剂、羟基脲、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、组蛋白甲基转移酶(HMT)抑制剂和ATRA(全反式视黄酸)。

25. 根据权利要求24所述的用途,其中所述至少一种表观遗传因子选自

(a) 组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂,其选自帕比司他、伏立诺他、罗米地辛、N-乙酰地那林、belinostat、givinostat、恩替诺特、mocetinostat、EVP-0334、SRT501、CUDC-101、Quisinostat、abexinostat、LAQ824和丙戊酸;

(b) DNA甲基转移酶(DNMT) I抑制剂,其选自5-氮杂胞苷、地西他滨、胍苯哒嗪、zebularine、普鲁卡因酰胺、(-)-没食子儿茶素-3-没食子酸酯、MG98、RG108和SGI-110;和

(c) 组蛋白甲基转移酶(HMT)抑制剂,其选自LSD1(KDM1A)去甲基化酶抑制剂和毛壳素。

26. 根据权利要求24或25所述的用途,其中

(a) 所述表观遗传因子在所述CD33靶向化合物的施用前施用;

(b) 所述表观遗传因子在所述CD33靶向化合物的施用后施用;或者

(c) 所述表观遗传因子和所述CD33靶向化合物同时施用。

27. 根据权利要求24至26中任一项所述的用途,其中所述表观遗传因子的第一剂量在所述CD33靶向化合物的施用开始前施用。

28. 根据权利要求27所述的用途,其中在所述CD33靶向化合物的施用期间继续所述表观遗传因子的施用。

29. 根据权利要求24至28中任一项所述的用途,其中所述双特异性构建体是双特异性抗体构建体。

30. 根据权利要求29所述的用途,其中所述双特异性抗体构建体是双特异性单链抗体构建体。

31. 根据权利要求29或30所述的用途,其中所述双特异性抗体构建体结合至人和猕猴

CD3和CD33。

32. 根据权利要求29至31中任一项所述的用途,其中所述双特异性抗体构建体包含

- 第一结合结构域,其特异性结合至CD33并包含具有如在SEQ ID NO:6、24、42、60、78、96、114和132中描述的氨基酸序列的VL链和具有如在SEQ ID NO:1、19、37、55、73、91、109和127中描述的氨基酸序列的VH链;和

- 第二结合结构域,其特异性结合至CD3并包含具有如在SEQ ID NO:154、157、160、163、166、169和172中描述的氨基酸序列的VL链和具有如在SEQ ID NO:155、158、161、164、167、170和173中描述的氨基酸序列的VH链。

33. 根据权利要求32所述的用途,其中所述双特异性抗体构建体包含如在SEQ ID NOs: 13、15、17、31、33、35、49、51、53、67、69、71、85、87、89、103、105、107、121、123、125、139、141、143、148、150、152、215、217、219、221、223、225和227的任一个中描述的氨基酸序列。

34. 根据权利要求24至33中任一项所述的用途,其中所述髓性白血病选自急性髓细胞白血病、慢性中性粒细胞白血病、骨髓树突状细胞白血病、加速期慢性髓性白血病、急性骨髓单核细胞白血病、青少年骨髓单核细胞白血病、慢性骨髓单核细胞白血病、急性嗜碱性粒细胞白血病、急性嗜酸性粒细胞白血病、慢性嗜酸性粒细胞白血病、急性巨核细胞白血病、原发性血小板增多症、急性红系细胞白血病、真性红细胞增多症、骨髓增生异常综合征、急性全骨髓增多症、骨髓性肉瘤和急性双表型白血病。

35. 一种用于治疗髓性白血病的方法,所述方法包括给有此需要的患者施用至少一种表观遗传因子和CD33靶向化合物,其中

(a) 所述CD33靶向化合物是双特异性构建体,其包含特异性结合至CD33的第一结合结构域和特异性结合至CD3的第二结合结构域;和

(b) 所述至少一种表观遗传因子选自组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂、DNA甲基转移酶 (DNMT) I抑制剂、羟基脲、粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)、组蛋白甲基转移酶 (HMT) 抑制剂和ATRA (全反式视黄酸)。

36. 根据权利要求35所述的方法,其中所述至少一种表观遗传因子选自

(a) 组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂,其选自帕比司他、伏立诺他、罗米地辛、N-乙酰地那林、belinostat、givinostat、恩替诺特、mocetinostat、EVP-0334、SRT501、CUDC-101、Quisinostat、abexinostat、LAQ824和丙戊酸;

(b) DNA甲基转移酶 (DNMT) I抑制剂,其选自5-氮杂胞苷、地西他滨、胍苯哒嗪、zebularine、普鲁卡因酰胺、(-)-没食子儿茶素-3-没食子酸酯、MG98、RG108和SGI-110;和

(c) 组蛋白甲基转移酶 (HMT) 抑制剂,其选自LSD1 (KDM1A) 去甲基化酶抑制剂和毛壳素。

37. 根据权利要求35或36所述的方法,其中

(a) 所述表观遗传因子在所述CD33靶向化合物的施用前施用;

(b) 所述表观遗传因子在所述CD33靶向化合物的施用后施用;或者

(c) 所述表观遗传因子和所述CD33靶向化合物同时施用。

38. 根据权利要求35至37中任一项所述的方法,其中所述表观遗传因子的第一剂量在所述CD33靶向化合物的施用开始前施用。

39. 根据权利要求38所述的方法,其中在所述CD33靶向化合物的施用期间继续所述表观遗传因子的施用。

40. 根据权利要求35至39中任一项所述的方法,其中所述双特异性构建体是双特异性抗体构建体。

41. 根据权利要求40所述的方法,其中所述双特异性抗体构建体是双特异性单链抗体构建体。

42. 根据权利要求40或41所述的方法,其中所述双特异性抗体构建体结合至人和猕猴CD3和CD33。

43. 根据权利要求40至42中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗体构建体包含

- 第一结合结构域,其特异性结合至CD33并包含具有如在SEQ ID NO:6、24、42、60、78、96、114和132中描述的氨基酸序列的VL链和具有如在SEQ ID NO:1、19、37、55、73、91、109和127中描述的氨基酸序列的VH链;和

- 第二结合结构域,其特异性结合至CD3并包含具有如在SEQ ID NO:154、157、160、163、166、169和172中描述的氨基酸序列的VL链和具有如在SEQ ID NO:155、158、161、164、167、170和173中描述的氨基酸序列的VH链。

44. 根据权利要求43所述的方法,其中所述双特异性抗体构建体包含如在SEQ ID NOs: 13、15、17、31、33、35、49、51、53、67、69、71、85、87、89、103、105、107、121、123、125、139、141、143、148、150、152、215、217、219、221、223、225和227的任一个中描述的氨基酸序列。

45. 根据权利要求35至44中任一项所述的方法,其中所述髓性白血病选自急性成髓细胞白血病、慢性中性粒细胞白血病、骨髓树突状细胞白血病、加速期慢性骨髓性白血病、急性骨髓单核细胞白血病、青少年骨髓单核细胞白血病、慢性骨髓单核细胞白血病、急性嗜碱性粒细胞白血病、急性嗜酸性粒细胞白血病、慢性嗜酸性粒细胞白血病、急性巨核细胞白血病、原发性血小板增多症、急性红系细胞白血病、真性红细胞增多症、骨髓增生异常综合征、急性全骨髓增多症、骨髓性肉瘤和急性双表型白血病。

46. 一种要用于改善和/或治疗髓性白血病的试剂盒,所述试剂盒包括权利要求1至12中任一项所述的药物组合物或权利要求13至23中任一项所述的表观遗传因子和双特异性CD33靶向化合物,所述双特异性CD33化合物包含特异性结合至CD33的第一结合结构域和特异性结合至CD3的第二结合结构域。

治疗髓性白血病的表观遗传因子和靶向CD33与CD3的双特异性化合物的组合

技术领域

[0001] 本发明提供了一种表观遗传因子和靶向CD33与CD3的双特异性化合物的组合以治疗髓性白血病,其中表观遗传因子选自组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂、DNA甲基转移酶(DNMT) I抑制剂、羟基脲、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、组蛋白去甲基化酶抑制剂和ATRA(全反式视黄酸)。因此,本发明提供一种药物组合物,其包含CD33靶向化合物和至少一种表观遗传因子,并提供表观遗传因子用于改善和/或治疗髓性白血病,其中表观遗传因子增加患者对CD33靶向化合物的响应性。此外,本发明提供至少一种表观遗传因子用于增加髓性白血病患者对用CD33靶向化合物治疗的响应性的用途;用于治疗髓性白血病的方法,该方法包括给有此需要的患者施用至少一种表观遗传因子和CD33靶向化合物;和试剂盒,该试剂盒包括本发明所述药物组合物或本发明所述表观遗传因子和双特异性CD33靶向化合物。

背景技术

[0002] 尽管过去几十年通过密集型疗法的使用(包括多药剂常规化疗和同种异体干细胞移植(SCT))得到一些逐步改善,但是急性髓性白血病(AML)患者的存活仍然不佳,而且患者处于经历治疗相关的发病率和死亡率的高风险。例如,尽管已经证明SCT提供可导致化疗抗性白血病细胞消除的有力的抗白血病作用,大量的患者会发生显著的移植物抗宿主(GvH)疾病,该疾病最终对许多患者来说是致命的。对于许多患者,特别是那些不适合这样的密集型治疗策略的患者,包括免疫治疗方法的新的治疗选择受到迫切追捧。一个没有GvH反应的有前景的免疫治疗策略是募集患者自身的T细胞,并将它们直接再定位在白血病细胞上。

[0003] 该方法通过一种新的双特异性单链抗体变得可行,该抗体将细胞毒性T淋巴细胞引导于肿瘤细胞上的预限定的表面抗原(Baeuerle等人.Curr Opin Mol Ther.2009;11:22-30)。由blinatumomab提供了概念的临床证据,blinatumomab是一种针对CD19 B细胞表面抗原和T细胞受体复合物的CD3 ϵ 组分的双特异性抗体。对于具有B细胞淋巴瘤和B前体急性淋巴细胞白血病(ALL)的患者展示了其治疗效果。

[0004] 因为细胞表面抗原良好限定和肿瘤易访问性,急性髓性白血病(AML)已被作为单克隆抗体的治疗用途范例。到目前为止研究最多的靶标是CD33,这是一种被称为髓系分化抗原的唾液酸依赖的细胞粘附分子,其在大多数患者的AML原始细胞上发现,或许在一些患者的白血病干细胞上发现。尽管完整的人源化CD33抗体林妥珠单抗在单药剂I期和II期临床实验中诱导了个别患者的完全缓解,但是在它与三联化疗方案组合的III期临床试验中,没有发现存活益处。

发明内容

[0005] 本发明提供了一种包含CD33靶向化合物和至少一种表观遗传因子的药物组合物,其中:

[0006] (a) CD33靶向化合物是双特异性构建体,其包含特异性结合至CD33的第一结合结

构域和特异性结合至CD3的第二结合结构域;和

[0007] (b) 至少一种表观遗传因子选自组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂、DNA甲基转移酶 (DNMT) I抑制剂、羟基脲、粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)、组蛋白甲基转移酶 (HMT) 抑制剂和 ATRA (全反式视黄酸)。

[0008] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物的特征在于该至少一种表观遗传因子选自:

[0009] (a) 组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂,其选自帕比司他、伏立诺他、罗米地辛、N-乙酰地那林、belinostat、givinostat、恩替诺特、mocetinostat、EVP-0334、SRT501、CUDC-101、Quisinostat、abexinostat、LAQ824和丙戊酸;

[0010] (b) DNA甲基转移酶 (DNMT) I抑制剂,其选自5-氮杂胞苷、地西他滨、胍苯哒嗪、zebularine、普鲁卡因酰胺、(-)-没食子儿茶素-3-没食子酸酯、MG98、RG108和SCI-110;和

[0011] (c) 组蛋白甲基转移酶 (HMT) 抑制剂,其选自LSD1 (KDM1A) 去甲基化酶抑制剂和毛壳素。

[0012] 本发明还提供一种药物组合物,其中:

[0013] (a) 该表观遗传因子在CD33靶向化合物的施用前施用;

[0014] (b) 该表观遗传因子在CD33靶向化合物的施用后施用;或者

[0015] (c) 该表观遗传因子和CD33靶向化合物同时施用。

[0016] 本发明还提供了一种药物组合物,其中表观遗传因子的第一剂量在CD33靶向化合物的施用开始前施用。

[0017] 此外,本发明还提供了一种药物组合物,其中在CD33靶向化合物的施用期间继续表观遗传因子的施用。

[0018] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物的特征在于双特异性构建体是双特异性抗体构建体。

[0019] 在本发明的药物组合物的优选的实施方案中,双特异性抗体构建体是双特异性单链抗体构建体。

[0020] 对于本发明的药物组合物还优选的是,双特异性抗体构建体结合至人和猕猴CD3与人和猕猴CD33。

[0021] 在本发明的药物组合物的一个实施方案中,双特异性抗体构建体包含:

[0022] • 第一结合结构域,其特异性结合至CD33并包含具有如在SEQ ID NO:6、24、42、60、78、96、114和132中描述的氨基酸序列的VL链和具有如在SEQ ID NO:1、19、37、55、73、91、109和127中描述的氨基酸序列的VH链;和

[0023] • 第二结合结构域,其特异性结合至CD3并包含具有如在SEQ ID NO:154、157、160、163、166、169和172中描述的氨基酸序列的VL链和具有如在SEQ ID NO:155、158、161、164、167、170和173中描述的氨基酸序列的VH链。

[0024] 在该药物组合物的优选的实施方案中,双特异性抗体构建体包含在SEQ ID NOs: 13、15、17、31、33、35、49、51、53、67、69、71、85、87、89、103、105、107、121、123、125、139、141、143、148、150、152、215、217、219、221、223、225和227的任一个中描述的氨基酸序列。

[0025] 设想到本发明的药物组合物用于治疗表达CD33的髓性白血病。优选地,髓性白血病选自急性髓细胞白血病、慢性中性粒细胞白血病、骨髓树突状细胞白血病、加速期慢性

骨髓性白血病、急性骨髓单核细胞白血病、青少年骨髓单核细胞白血病、慢性骨髓单核细胞白血病、急性嗜碱性粒细胞白血病、急性嗜酸性粒细胞白血病、慢性嗜酸性粒细胞白血病、急性巨核细胞白血病、原发性血小板增多症、急性红系细胞白血病、真性红细胞增多症、骨髓增生异常综合征、急性全骨髓增多症、骨髓性肉瘤和急性双表型白血病。

[0026] 在另一个实施方案中,本发明提供了表观遗传因子,其用于改善和/或治疗髓性白血病,其中表观遗传因子增加患者对CD33靶向化合物的响应性,其中:

[0027] (a) CD33靶向化合物是双特异性构建体,其包含特异性结合至CD33的第一结合结构域和特异性结合至CD3的第二结合结构域;和

[0028] (b) 至少一种表观遗传因子选自组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂、DNA甲基转移酶 (DNMT) I抑制剂、羟基脲、粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)、组蛋白甲基转移酶 (HMT) 抑制剂和 ATRA (全反式视黄酸)。

[0029] 在本发明的表观遗传因子的一个实施方案中,表观遗传因子选自:

[0030] (a) 组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂,其选自帕比司他、伏立诺他、罗米地辛、N-乙酰地那林、belinostat、givinostat、恩替诺特、mocetinostat、EVP-0334、SRT501、CUDC-101、Quisinostat、abexinostat、LAQ824和丙戊酸;

[0031] (b) DNA甲基转移酶 (DNMT) I抑制剂,其选自5-氮杂胞苷、地西他滨、胍苯哒嗪、zebularine、普鲁卡因酰胺、(-)-没食子儿茶素-3-没食子酸酯、MG98、RG108和SCI-110;和

[0032] (c) 组蛋白甲基转移酶 (HMT) 抑制剂,其选自LSD1 (KDM1A) 去甲基化酶抑制剂和毛壳素。

[0033] 此外,在本发明的表观遗传因子的一个实施方案中:

[0034] (a) 该表观遗传因子在CD33靶向化合物的施用前施用;

[0035] (b) 该表观遗传因子在CD33靶向化合物的施用后施用;或者

[0036] (c) 该表观遗传因子和CD33靶向化合物同时施用。

[0037] 对于本发明的表观遗传因子优选的是,表观遗传因子的第一剂量在CD33靶向化合物的施用开始前施用。

[0038] 优选地,在CD33靶向化合物的施用期间继续本发明的表观遗传因子的施用。

[0039] 对于本发明的表观遗传因子还优选的是,双特异性构建体是双特异性抗体构建体。

[0040] 在本发明的表观遗传因子的一个实施方案中,双特异性抗体构建体是双特异性单链抗体构建体。

[0041] 对于本发明的表观遗传因子优选的是,双特异性抗体构建体结合至人和猕猴CD3和CD33。

[0042] 对于本发明的表观遗传因子还优选的是,双特异性抗体构建体包含:

[0043] • 第一结合结构域,其特异性结合至CD33并包含具有如在SEQ ID NO:6、24、42、60、78、96、114和132中描述的氨基酸序列的VL链和具有如在SEQ ID NO:1、19、37、55、73、91、109和127中描述的氨基酸序列的VH链;和

[0044] • 第二结合结构域,其特异性结合至CD3并包含具有如在SEQ ID NO:154、157、160、163、166、169和172中描述的氨基酸序列的VL链和具有如在SEQ ID NO:155、158、161、164、167、170和173中描述的氨基酸序列的VH链。

[0045] 在本发明的表观遗传因子的一个实施方案中,双特异性抗体构建体包含如在SEQ ID NOs:13、15、17、31、33、35、49、51、53、67、69、71、85、87、89、103、105、107、121、123、125、139、141、143、148、150、152、215、217、219、221、223、225和227的任一个中描述的氨基酸序列。

[0046] 在本发明的表观遗传因子的一个实施方案中,髓性白血病选自急性髓细胞白血病、慢性中性粒细胞白血病、骨髓树突状细胞白血病、加速期慢性骨髓性白血病、急性骨髓单核细胞白血病、青少年骨髓单核细胞白血病、慢性骨髓单核细胞白血病、急性嗜碱性粒细胞白血病、急性嗜酸性粒细胞白血病、慢性嗜酸性粒细胞白血病、急性巨核细胞白血病、原发性血小板增多症,急性红系细胞白血病、真性红细胞增多症、骨髓增生异常综合征、急性全骨髓增多症、骨髓性肉瘤和急性双表型白血病。

[0047] 本发明的另一个实施方案提供了至少一种表观遗传因子用于增加髓性白血病患者对用CD33靶向化合物治疗的响应性的用途,其中

[0048] (a) CD33靶向化合物是双特异性构建体,其包含特异性结合至CD33的第一结合结构域和特异性结合至CD3的第二结合结构域;和

[0049] (b) 至少一种表观遗传因子选自组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂、DNA甲基转移酶 (DNMT) I抑制剂、羟基脲、粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)、组蛋白去甲基化酶抑制剂和ATRA (全反式视黄酸)。

[0050] 在本发明的用途的一个实施方案中,至少一种表观遗传因子选自:

[0051] (a) 组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂,其选自帕比司他、伏立诺他、罗米地辛、N-乙酰地那林、belinostat、givinostat、恩替诺特、mocetinostat、EVP-0334、SRT501、CUDC-101、Quisinostat、abexinostat、LAQ824和丙戊酸;

[0052] (b) DNA甲基转移酶 (DNMT) I抑制剂,其选自5-氮杂胞苷、地西他滨、胍苯哒嗪、zebularine、普鲁卡因酰胺、(-)-没食子儿茶素-3-没食子酸酯、MG98、RG108和SGI-110;和

[0053] (c) 组蛋白甲基转移酶 (HMT) 抑制剂,其选自LSD1 (KDM1A) 去甲基化酶抑制剂和毛壳素。

[0054] 同样在本发明的用途的实施方案中:

[0055] (a) 该表观遗传因子在CD33靶向化合物的施用前施用;

[0056] (b) 该表观遗传因子在CD33靶向化合物的施用后施用;或者

[0057] (c) 该表观遗传因子和CD33靶向化合物同时施用。

[0058] 在本发明的任意的优选用途中,表观遗传因子的第一个剂量在CD33靶向化合物的施用开始前施用。

[0059] 此外,本发明的用途的一个实施方案中,在CD33靶向化合物的施用期间继续表观遗传因子的施用。

[0060] 在本发明的用途的一个实施方案中,双特异性构建体是双特异性抗体构建体。

[0061] 在本发明的用途的一个优选的实施方案中,双特异性抗体构建体是双特异性单链抗体构建体。

[0062] 在本发明的用途的一个实施方案中,双特异性抗体构建体结合至人和猕猴CD3和CD33。

[0063] 根据本发明的用途的一个实施方案,双特异性抗体构建体包含:

[0064] • 第一结合结构域,其特异性结合至CD33并包含具有如在SEQ ID NO:6、24、42、60、78、96、114和132中描述的氨基酸序列的VL链和具有如在SEQ ID NO:1、19、37、55、73、91、109和127中描述的氨基酸序列的VH链;和

[0065] • 第二结合结构域,其特异性结合至CD3并包含具有如在SEQ ID NO:154、157、160、163、166、169和172中描述的氨基酸序列的VL链和具有如在SEQ ID NO:155、158、161、164、167、170和173中描述的氨基酸序列的VH链。

[0066] 在本发明的用途的优选的实施方案中,双特异性抗体构建体包含如在SEQ ID NOs:13、15、17、31、33、35、49、51、53、67、69、71、85、87、89、103、105、107、121、123、125、139、141、143、148、150、152、215、217、219、221、223、225和227的任一个中描述的氨基酸序列。

[0067] 此外,在本发明的用途的实施方案中,髓性白血病选自急性髓细胞白血病、慢性中性粒细胞白血病、骨髓树突状细胞白血病、加速期慢性骨髓性白血病、急性骨髓单核细胞白血病、青少年骨髓单核细胞白血病、慢性骨髓单核细胞白血病、急性嗜碱性粒细胞白血病、急性嗜酸性粒细胞白血病、慢性嗜酸性粒细胞白血病、急性巨核细胞白血病、原发性血小板增多症、急性红系细胞白血病、真性红细胞增多症、骨髓增生异常综合征、急性全骨髓增多症、骨髓系肉瘤和急性双表型白血病。

[0068] 在另一个实施方案中,本发明提供了一种用于治疗髓性白血病的方法,该方法包括给有此需要的患者施用至少一种表观遗传因子和CD33靶向化合物,其中:

[0069] (a) CD33靶向化合物是双特异性构建体,其包含特异性结合至CD33的第一结合结构域和特异性结合至CD3的第二结合结构域;和

[0070] (b) 至少一种表观遗传因子选自组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂、DNA甲基转移酶 (DNMT) I抑制剂、羟基脲、粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)、组蛋白甲基转移酶 (HMT) 抑制剂和ATRA (全反式视黄酸)。

[0071] 在本发明的方法的实施方案中,至少一种表观遗传因子选自:

[0072] (a) 组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂,其选自帕比司他、伏立诺他、罗米地辛、N-乙酰地那林、belinostat、givinostat、恩替诺特、mocetinostat、EVP-0334、SRT501、CUDC-101、Quisinostat、abexinostat、LAQ824和丙戊酸;

[0073] (b) DNA甲基转移酶 (DNMT) I抑制剂,其选自5-氮杂胞苷、地西他滨、胍苯哒嗪、zebularine、普鲁卡因酰胺、(-)-没食子儿茶素-3-没食子酸酯、MG98、RG108和SGI-110;和

[0074] (c) 组蛋白甲基转移酶 (HMT) 抑制剂,其选自LSD1 (KDM1A) 去甲基化酶抑制剂和毛壳素。

[0075] 同样在本发明的方法的实施方案中

[0076] (a) 该表观遗传因子在CD33靶向化合物的施用前施用;

[0077] (b) 该表观遗传因子在CD33靶向化合物的施用后施用;或者

[0078] (c) 该表观遗传因子和CD33靶向化合物同时施用。

[0079] 在本发明的方法的优选的实施方案中,表观遗传因子的第一个剂量在CD33靶向化合物的施用开始前施用。

[0080] 对于本发明的方法还优选的是,在CD33靶向化合物的施用药期间继续表观遗传因子的施用。

[0081] 在本发明的方法的一个实施方案中,双特异性构建体是双特异性抗体构建体。

[0082] 对于本发明的方法优选的是,双特异性抗体构建体是双特异性单链抗体构建体。

[0083] 对于本发明的方法的更优选的是,双特异性抗体构建体结合至人和猕猴CD3和CD33。

[0084] 在本发明的方法的一个实施方案中,双特异性抗体构建体包含:

[0085] • 第一结合结构域,其特异性结合至CD33并包含具有如在SEQ ID NO:6、24、42、60、78、96、114和132中描述的氨基酸序列的VL链和具有如在SEQ ID NO:1、19、37、55、73、91、109和127中描述的氨基酸序列的VH链;和

[0086] • 第二结合结构域,其特异性结合至CD3并包含具有如在SEQ ID NO:154、157、160、163、166、169和172中描述的氨基酸序列的VL链和具有如在SEQ ID NO:155、158、161、164、167、170和173中描述的氨基酸序列的VH链。

[0087] 同样在本发明的方法的一个实施方案中,双特异性抗体构建体包含如在SEQ ID NOs:13、15、17、31、33、35、49、51、53、67、69、71、85、87、89、103、105、107、121、123、125、139、141、143、148、150、152、215、217、219、221、223、225和227的任一个中描述的氨基酸序列。

[0088] 此外,在本发明的方法的一个实施方案中,髓性白血病选自急性髓细胞白血病、慢性中性粒细胞白血病、骨髓树突状细胞白血病、加速期慢性骨髓性白血病、急性骨髓单核细胞白血病、青少年骨髓单核细胞白血病、慢性骨髓单核细胞白血病、急性嗜碱性粒细胞白血病、急性嗜酸性粒细胞白血病、慢性嗜酸性粒细胞白血病、急性巨核细胞白血病、原发性血小板增多症、急性红系细胞白血病、真性红细胞增多症、骨髓增生异常综合征、急性全骨髓增多症、骨髓性肉瘤和急性双表型白血病。

[0089] 本发明的另一个实施方案提供了一种应用于改善和/或治疗髓性白血病的试剂盒,该试剂盒包括本发明的药物组合物或本发明的表观遗传因子和双特异性CD33靶向化合物,该化合物包含特异性结合至CD33的第一结合结构域的和特异性结合至CD3的第二结合结构域。

[0090] 附图简述

[0091] 图1:

[0092] 帕比司他预处理对CD33表达和AMG 330诱导的细胞毒性的作用。亲本OCI-AML3和KG-1a细胞不进行处理,或用帕比司他预处理72小时。接着,对CD33表达进行定量,并且用/不用AMG 330 (0-250pg/mL) 和各种效应:靶(E:T)细胞比率(使用健康供体的T细胞)处理细胞。48小时后,用DAPI染色测定细胞数并评价细胞毒性,以对药物特异性细胞毒性进行定量。使用单一健康供体作为外源性T细胞来源,在重复孔中进行3次独立实验,来自所述3次独立实验的结果用平均值±SEM表示。

[0093] 图2:

[0094] 阿扎胞苷预处理对CD33表达和AMG 330诱导的细胞毒性的作用。亲本KG-1a细胞不进行处理,或用阿扎胞苷预处理72小时。接着,对CD33表达进行定量,并且用/不用AMG 330 (0-250pg/mL) 和各种效应:靶(E:T)细胞比率(使用健康供体的T细胞)处理细胞。48小时后,用DAPI染色测定细胞数并评价细胞毒性,以对药物特异性细胞毒性进行定量。使用单一健康供体作为外源性T细胞来源,在重复孔中进行3次独立实验,来自所述3次独立实验的结果用平均值±SEM表示。

[0095] 图3:

[0096] 在A) HL-60和B) PL21 AML细胞上,CD33的羟基脲浓度依赖性上调。

[0097] 图4:

[0098] 在来自患者2的原代AML细胞上,CD33的羟基脲依赖性上调。

[0099] 图5:

[0100] 孵育10天后,在KG1 α AML细胞上CD33的G-CSF依赖性上调。

[0101] 图6:

[0102] 孵育10天后,来自患者1的原代AML细胞上CD33的G-CSF依赖性上调。

具体实施方式

[0103] 定义:

[0104] 需要注意的是,除非上下文另有明确说明,本文所用单数形式“一种”、“一个”和“该/所述”包括复数指代。因而,例如,提到“一种试剂”包括此类不同试剂的一种或多种,而提到“该方法”包括提到本领域普通技术人员已知的能够修饰或替代本文所述方法的等同步骤和方法。

[0105] 除非另有说明,一系列要素前的术语“至少”应理解为是指这一系列中的每个要素。本领域技术人员采用不超出常规实验即认识到或能够确定许多与本文所述的本发明具体实施方案的等同物。本发明旨在涵盖这些等同物。

[0106] 本文所用术语“和/或”包括“和”、“或”及“所述术语连接的要素的所有或任意其它组合”的含义。

[0107] 本文所用术语“大约”或“约”表示在给定值或范围的 $\pm 20\%$ 内,优选在 $\pm 15\%$ 内,更优选在 $\pm 10\%$ 内,最优选在 $\pm 5\%$ 内。

[0108] 在整个说明书及后文的权利要求书中,除非上下文另有要求,词语“包含(comprise)”及变形如“包含(comprises)”和“包含(comprising)”应理解为意指包括所述整数或步骤或者整数或步骤的组,但不排除任意其它整数或步骤或者整数或步骤的组。本文所用术语“包含”可用术语“含有”或“包括”替代,或有时可用术语“具有”替代。

[0109] 本文所用“由...组成”排除未在要求保护的要素中具体提到的任意要素、步骤或成分。本文所用“基本上由...组成”不排除对权利要求的基本和新特征没有重大影响的材料或步骤。

[0110] 在本文每个实例中任一术语“包含”、“基本上由...组成”和“由...组成”可用其它二词中任一替代。

[0111] 本发明上下文中的术语“CD33靶向化合物”定义能够特异性结合至细胞表面分子CD33的胞外结构域的结合分子。如上所述,CD33是一种被称为髓系分化抗原的依赖唾液酸的细胞粘附分子,其在大多数患者的AML原始细胞上发现。从本发明的实施方案的描述明显得知,CD33靶向化合物在本发明的意义中是一种双特异性化合物,该化合物包含用于细胞表面分子CD33的胞外结构域和在T细胞上表达的分子CD3的胞外结构域的至少一个结合结构域。需要强调的是,在本发明的意义中CD33靶向化合物至少包含用于CD33和CD3的结合结构域,并且还可以包含用于其它靶标结构的一个或多个另外的结合结构域,从而导致三或多特异性化合物。换言之,术语“CD33靶向化合物”在本公开内容的意义中是指能够(特异性)结合至靶细胞表面上的靶分子CD33和T细胞表面上的CD3、与靶细胞表面上的靶分子

CD33和T细胞表面上的CD3相互作用或识别靶细胞表面上的靶分子CD33和T细胞表面上的CD3的任何分子。这样的分子或构建体可以包括蛋白质性部分和非蛋白质性部分(如化学连接子或化学交联剂如戊二醛)。

[0112] 术语“结合分子”在本公开内容的意义中是指能够(特异性地)结合至靶分子、与靶分子相互作用或识别靶分子的任何分子。

[0113] 如此说来,结合分子为所述一个或多个结合结构域提供骨架,使得所述结合结构域可以与靶细胞上的表面分子和T细胞上的CD3受体复合物结合/相互作用。例如,这种骨架可通过蛋白A尤其是其Z结构域(亲和体)、ImmE7(免疫蛋白)、BPTI/APPI(Kunitz结构域)、Ras结合蛋白AF-6(PDZ结构域)、卡律蝎毒素(蝎毒素)、CTLA-4、Min-23(打结素(knottin))、脂质运载蛋白(anticalin)、neokarzinostatin、纤连蛋白结构域、锚蛋白共有重复结构域(Stumpp等人,Curr Opin Drug Discov Devel.10(2),153-159(2007))或硫氧还蛋白(Skerra,Curr.Opin.Biotechnol.18,295-304(2005);Hosse等人,Protein Sci.15,14-27(2006);Nicaise等人,Protein Sci.13,1882-1891(2004);Nygren和Uhlen,Curr.Opin.Struc.Biol.7,463-469(1997))提供。优选的结合分子是抗体,更优选是双特异性抗体。

[0114] 与本发明相关的术语“单链结合分子”定义,所公开的以其最简单形式的结合分子是单体。分子或构建体可以包括蛋白质性部份和非蛋白质性部分(例如化学连接子或化学交联剂如戊二醛)。因此,单链结合分子可以根据本发明包含优选地连接结合结构域中的至少两个的非肽连接子。也符合本发明的是本文定义的肽连接子。

[0115] 术语“抗体”的定义包括如单克隆抗体、嵌合抗体、单链抗体、人源化抗体和人抗体以及抗体(尤其是Fab片段)的实施方案。抗体片段或衍生物进一步包括F(ab')₂、Fv、scFv片段或单结构域抗体如结构域抗体或纳米抗体、包含可能时VHH、VH或VL的仅一个可变结构域的单可变结构域抗体或免疫球蛋白单可变结构域,其独立于其它V区或结构域特异性结合抗原或表位;参见例如Harlow和Lane(1988)和(1999),上述引文;Kontermann和Dübel, Antibody Engineering, Springer, 2nd ed. 2010和Little, Recombinant Antibodies for Immunotherapy, Cambridge University Press 2009。这种免疫球蛋白单可变结构域不仅涵盖分离的抗体单可变结构域多肽,而且还涵盖较大多肽,该种多肽包含抗体单可变结构域多肽序列的一个或多个单体。

[0116] 符合上述定义的单价抗体片段描述了与本发明相关的结合结构域的实施方案。这些单价抗体片段结合至特异性抗原,并且也可以被定名为“抗原结合结构域”、“抗原结合片段”或“抗体结合区”。

[0117] 符合这一定义以上描述的术语抗体的所有实施方案都可以归入术语“抗体构建体”下。所述术语也包括双抗体(diabody)或双亲和性再靶向(DART)抗体。进一步设想到(双特异性)单链双抗体,串联双抗体(Tandab's),由如下结构示例的“微抗体”:(VH-VL-CH3)₂、(scFv-CH3)₂或(scFv-CH3-scFv)₂,”Fc DART”抗体及“IgG DART”抗体,及多抗体(multibody)如三抗体。免疫球蛋白单可变结构域不仅涵盖分离的抗体单可变结构域多肽,也涵盖较大多肽,该种多肽包含抗体单可变结构域多肽序列的一个或多个单体。

[0118] 本领域中各种工序是已知的,并且可以用于产生此类抗体构建体(抗体和/或片段)。因此,可以通过模拟肽产生(抗体)衍生物。此外,描述用于产生单链抗体的技术(尤其

参见美国专利4,946,778;Kontermann和Dübel (2010),上述引文;和Little (2009)) 可以适用于产生对所选一种或多种多肽特异性的单链抗体。此外,转基因动物可以用来表达对本发明的多肽和融合蛋白特异性的人源化抗体。对于单克隆抗体的制备,可以使用通过连续细胞系培养物提供产生的抗体的任何技术。此类技术的实例包括杂交瘤技术(Köhler和Milstein Nature 256 (1975),495-497)、三体杂交瘤技术、人B细胞杂交瘤技术(Kozbor, Immunology Today 4 (1983)) 和EBV杂交瘤技术以产生人单克隆抗体(Cole等人, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc. (1985), 77-96)。如应用于BIAcore系统的表面等离子体共振可用于提高结合到靶多肽表位的噬菌体抗体的效率,所述靶多肽如CD3 ϵ (Schier, Human Antibodies Hybridomas 7 (1996), 97-105; Malmberg, J. Immunol. Methods 183 (1995), 7-13)。本发明上下文中还设想到,术语“抗体”包括抗体构建体,其可以在如本文下文所述的宿主中表达,例如抗体构建体可以尤其经由病毒或质粒载体转染和/或转导。

[0119] 此外,如本文中应用的术语“抗体”还涉及本文所述的抗体的衍生物或变体,所述衍生物或变体显示与所述抗体相同的特异性。“抗体变体”的实例包括非人抗体、“亲和性成熟的”抗体(参见例如Hawkins等人.J. Mol. Biol. 254, 889-896 (1992) 和Lowman等人, Biochemistry 30, 10832-10837 (1991)) 和一种或多种效应物功能改变的抗体突变体(参见例如美国专利5,648,260;Kontermann和Dübel (2010),上述引文;和Little (2009),上述引文)的人源化变体。

[0120] 本文所用术语“抗原结合结构域”、“抗原结合片段”和“抗体结合区”是指抗体分子的一部分,该部分包含负责抗体与抗原之间特异性结合的氨基酸。被抗体特异性识别和结合的抗原的部分称为本文上文所述的“表位”。如上所述,抗原结合结构域可以典型地包含抗体轻链可变区(VL)和抗体重链可变区(VH);但是其不必同时包含这两个可变区。例如,Fd片段具有两个VH区,且常常保留完整抗原结合结构域的某个抗原结合功能。抗体的抗原结合片段的实例包括(1) Fab片段,其是一种具有VL、VH、CL和CH1结构域的单价片段;(2) F(ab')₂片段,其是一种具有由在绞链区的二硫键连接的两个Fab片段的二价片段;(3) Fd片段,其具有两个VH和CH1结构域;(4) Fv片段,其具有抗体单臂的VL和VH结构域;(5) dAb片段(Ward等人, (1989) Nature 341:544-546),其具有VH结构域;(6) 分离的互补决定区(CDR),和(7) 单链Fv(scFv)。尽管Fv片段的两个结构域即VL和VH由独立的基因编码,但是可以使用重组的方法通过合成的连接子将它们连接,从而使它们能够被制成为单一蛋白链,该蛋白链中的VL和VH区成对形成单价分子(称为单链Fv(scFv);参见例如Huston等人. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci USA 85:5879-5883)。这些抗体片段采用本领域技术人员已知的常规技术获得,并且以与完整抗体相同的方式来评估这些片段的功能。

[0121] 在使用(合成的)连接子的情况下,优选地,该连接子的长度和序列足以确保每个所述第一和第二结构域可以彼此独立地保持它们的有区别的結合特异性。最优选地并如记录在所附实施例中地,本发明的抗体构建体是“双特异性单链抗体构建体”,更优选是双特异性单链Fv(scFv)。双特异性单链分子在本领域中是已知的,并且在WO 99/54440、Mack, J. Immunol. (1997), 158, 3965-3970、Mack, PNAS, (1995), 92, 7021-7025、Kufer, Cancer Immunol. Immunother., (1997), 45, 193-197、Löffler, Blood, (2000), 95, 6, 2098-2103、Brühl, Immunol., (2001), 166, 2420-2426、Kipriyanov, J. Mol. Biol., (1999), 293, 41-56中有

所描述。与本发明相关的CD33靶向化合物的一个实例是双特异性单链分子AMG330,其也已在本发明的实施例中使用。

[0122] 包含在本文所述的抗体构建体中的所述可变结构域可以通过另外的连接子序列进行连接。根据本发明的术语“肽连接子”定义这样的氨基酸序列:通过所述氨基酸序列,本发明的抗体构建体的第一结构域和第二结构域的氨基酸序列彼此相连。这种肽连接子的必要技术特征在于所述肽连接子不包含任何的聚合活性。对肽连接子优选的氨基酸残基包括Gly、Ser和Thr,特征在于长度为5至25个氨基酸残基。合适的肽连接子包括在美国专利4,751,180和4,935,233或WO 88/09344中描述的那些。肽连接子的优选实施方案的特征在于氨基酸序列Gly-Gly-Gly-Gly-Ser,即Gly₄Ser,或其聚合物,即(Gly₄Ser)_x,其中x是整数1或更大。所述肽连接子的特征,包括不促进二级结构,是本领域中已知的并且例如描述于Dall'Acqua等人(Biochem. (1998) 37,9266-9273)、Cheadle等人(Mol Immunol (1992) 29, 21-30)以及Raag和Whitlow(FASEB (1995) 9 (1), 73-80)。还不促进任何二级结构的肽连接子是优选的。如实施例中所述,例如通过基因工程提供所述结构域与彼此的连接。用于制备融合和可操作地连接双特异性单链构建体和哺乳动物细胞或细菌中表达它们的方法在本领域中是公知的(例如WO 99/54440或Sambrook等人,Molecular Cloning:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,New York,2001)。

[0123] 对于连接本发明的抗体构建体中的至少两个结合结构域的肽连接子来说,优选的肽连接子仅包含几个氨基酸残基,例如12个氨基酸残基或更少。因此,12个、11个、10个、9个、8个、7个、6个或5个氨基酸残基的肽连接子是优选的。设想的具有少于5个氨基酸的肽连接子包含4、3、2或1个氨基酸,其中富含Gly的连接子是优选的。在所述“肽连接子”中特别优选的“单一”氨基酸是Gly。因此,所述肽连接子可以由单一氨基酸Gly组成。

[0124] 如本文所用的术语“单克隆抗体”是指从基本上同质抗体的群中获得的抗体,即除了可能以少量存在的天然存在的突变和/或翻译后修饰(例如异构化、酰胺化)之外,构成该群的各个抗体是相同的。单克隆抗体是高度特异性的,针对单一的抗原位点。此外,相比较于通常包括针对不同决定簇(表位)的不同抗体的常规(多克隆)抗体制备物,每个单克隆抗体针对抗原上的单一决定簇。除了它们的特异性,单克隆抗体的有利之处在于它们通过杂交瘤培养合成,未被其他免疫球蛋白污染。修饰语“单克隆”表示该抗体是从基本上同质的抗体的群中获得的这一特征,而不应被解释为需要通过任何特定方法产生该抗体。例如,要依照本发明使用的单克隆抗体可以通过首次由Kohler等人,Nature,256:495 (1975)描述的杂交瘤方法来制备,或者可以通过重组DNA方法来制备(参见例如美国专利4,816,567)。也可以使用例如在Clarkson等人,Nature,352:624-628 (1991)和Marks等人,Mol.Biol.,222:581-597 (1991)中描述的技术将“单克隆抗体”从噬菌体抗体库中分离出来。

[0125] 术语“人抗体”包括具有基本上对应于本领域已知的人生殖细胞系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区的抗体,包括例如由Kabat等人(参见Kabat等人(1991),上述引文)描述的那些。本发明的人抗体可包括并非由人生殖细胞系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(如在体外通过随机或位点特异性诱变引入或在体内通过体细胞突变引入的突变),例如在CDR中,特别是在CDR3中。人抗体可具有至少一个、两个、三个、四个、五个或更多个被并非由人生殖细胞系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基替代的位点。强调本文所用人抗体的定义

文还涵盖全人抗体,其只包括非人工和/或遗传改变的人抗体序列,如可以通过使用采取如Xenomice的系统的技术得到的那些。

[0126] “抗体变体”的实例包括非人抗体、“亲和性成熟的”抗体(参见例如Hawkins等人,J.Mol.Biol.254,889-896(1992)和Lowman等人,Biochemistry30,10832-10837(1991))和一种或多种效应物功能改变的抗体突变体(参见例如美国专利5,648,260;Kontermann和Dübel(2010),上述引文;和Little(2009),上述引文)的人源化变体。

[0127] 本文所用“体外产生的抗体”是指可变区(如至少一个CDR)的全部或部分在非免疫细胞筛选(如体外噬菌体展示、蛋白质芯片或其它任何能够测定候选序列与抗原结合能力的方法)中产生的抗体。因此该术语优选不包括在免疫细胞中由基因组重排产生的序列。

[0128] VH和VL的配对一起形成单抗原结合位点。最邻近VH的CH结构域被指定为CH1。每个L链通过一个共价二硫键连接到H链,而两个H链通过一个或多个二硫键(取决于H链同种型)彼此连接。VH和VL结构域由被称为框架区的四个相对保守序列区(FR1、FR2、FR3和FR4)组成,其形成用于高变序列的三个区域(互补决定区,CDR)的骨架。CDR含有负责抗体与抗原的特异性相互作用的大多数残基。CDR被称为CDR1、CDR2和CDR3。因此,重链上的CDR组分被称作H1、H2和H3,而轻链上的CDR组分被称作L1、L2和L3。

[0129] 术语“可变的”是指免疫球蛋白结构域的在其序列中表现出可变性的且涉及决定特定抗体的特异性和结合亲和性的部分(即,“可变结构域”)。可变性并非均匀分布于抗体的整个可变结构域;其集中在重链和轻链可变区各自的子结构域中。这些子结构域被称为“高变”区或“互补决定区”(CDR)。可变结构域的较保守(即非高变的)部分被称为“框架”区(FRM)。天然存在的重链和轻链的可变结构域各自包含四个FRM区,所述四个FRM区大多采用 β -折叠结构,其由三个高变区连接形成环状连接,并且在一些情况下形成 β 折叠结构的部分。FRM使得每条链中的高变区保持靠近在一起,并与来自其它链的高变区一起有助于抗原结合位点的形成(参见Kabat等人,上述引文)。恒定结构域并不直接涉及抗原结合,但表现出多种效应物功能,如,例如抗体依赖性的、细胞介导的细胞毒性和补体活化。

[0130] 术语“CDR”及其复数形式“CDRs”是指互补决定区(CDR),其中三个构成轻链可变区的结合特性(CDRL1、CDRL2和CDRL3),三个构成重链可变区的结合特性(CDRH1、CDRH2和CDRH3)。CDR有助于抗体分子的功能活性并被构成骨架或框架区的氨基酸序列分隔。确切定义上的CDR边界和长度受到不同分类和编号系统的影响。因此,CDR可以通过Kabat、Chothia、接触或其他任何边界定义指定,包括本文所述的编号系统。尽管具有不同的边界,这些系统中的每一个在构成可变序列内的所谓“高变区”时有一定程度的重叠。因此依据这些系统的CDR定义可以就临近的框架区在长度和边界区方面有所不同。参见例如Kabat、Chothia和/或MacCallum(Kabat等人,上述引文;Chothia等人,J.Mol.Biol,1987,196:901;和MacCallum等人,J.Mol.Biol,1996,262:732)。但是,依据所谓的Kabat系统的编号是优选的。轻链的CDR3和特别是重链的CDR3可能构成轻链和重链可变区内的抗原结合的最重要的决定簇。在一些抗体构建体中,所述重链CDR3似乎构成抗原和抗体之间接触的主要区域。其中CDR3单独是变化的体外选择方案可以用来改变抗体的结合特性或确定哪些残基对抗原的结合作出贡献。

[0131] “基本上由...组成”是指该氨基酸序列相对于列举的SEQ ID NO:序列可以变化约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15%,且仍然保留本文所述的生物活性。

[0132] 在一些实施方案中,本文所述的结合分子是分离的蛋白质或基本上纯的蛋白质。“分离的”蛋白质未伴随着至少一些通常与它在天然状态下相关的材料,例如构成给定样品中总蛋白的至少约5重量%或至少约50重量%。可以理解,分离的蛋白质可以根据情况构成蛋白质总含量的5-99.9重量%。例如,可以通过使用诱导型启动子或高表达启动子在显著较高浓度下制造蛋白,使得该蛋白在增加的浓度水平下制成。该定义包括在多种本领域中已知的生物体和/或宿主细胞中的抗原结合蛋白的产生。

[0133] 通过使用本领域中已知的标准技术,来测定氨基酸序列的序列同一性和/或相似性,所述技术包括但不限于,Smith和Waterman,1981,Adv. Appl. Math. 2:482的局部序列同一性算法,Needleman和Wunsch,1970,J. Mol. Biol. 48:443的序列同一性比对算法,Pearson和Lipman,1988,Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 85:2444的相似性搜索方法,这些算法的计算机化实现方式(在Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Drive, Madison, Wis. 中的GAP、BESTFIT、FASTA和FASTA),由Devereux等人,1984,Nucl. Acid Res. 12:387-395描述的Best Fit序列程序,优选使用默认设置,或者通过检查。优选地,同一性百分比通过FastDB基于以下参数计算:错配罚分为1;空位罚分为1;空位大小罚分为0.33;加入罚分为30,“Current Methods in Sequence Comparison and Analysis,”Macromolecule Sequencing and Synthesis, Selected Methods and Applications, pp 127-149 (1988), Alan R. Liss, Inc.

[0134] 有用的算法的一个实例是PILEUP。PILEUP使用渐进逐对比对由一组相关序列创建多重序列比对。它也可以绘制示出用于创建比对的聚类关系的树。PILEUP使用Feng&杜利特尔,1987,J. Mol. Evol. 35:351-360的渐进比对方法的简化形式;该方法类似于由Higgins和Sharp,1987,CABIOS 5:151-153所描述的方法。有用的PILEUP参数包括默认空位权重3.00,默认空位长度权重0.10和加权端空位。

[0135] 有用的算法的另一个实例是BLAST算法,描述于:Altschul等人,1990,J. Mol. Biol. 215:403-410;Altschul等人,1997,Nucleic Acids Res. 25:3389-3402;和Karin等人,1993,Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:5873-5787。特别有用的BLAST程序是WU-BLAST-2程序,该程序从Altschul等人,1996,Methods in Enzymology, 266:460-480获得。WU-BLAST-2使用几个搜索参数,其中大多数都被设置为默认值。可调参数被设置为具有以下值:重叠跨度=1,重叠分数=0.125,字阈值(T)=II。HSP S和HSP S2参数是动态值,根据特定序列的组成和针对其进行目标序列搜索的特定数据库的组成由程序本身建立;然而,值可被调节以提高灵敏度。

[0136] 另一个有用的算法是由Altschul等人,1993,Nucl. Acids Res. 25:3389-3402报道的空位BLAST。空位BLAST使用:BLOSUM-62替代得分;设为9的阈值T参数;两次命中方法,以来触发无空位扩展,对空位长度k索取10+k的费用;设为16的Xu,和设为40的Xg(用于数据库搜索阶段)与设为67的Xg(用于算法的输出阶段)。空位算法由对应于大约22比特的得分触发。

[0137] 通常,各个变体CDR之间的氨基酸同源性、相似性或同一性为与本文所描述的序列的至少80%,并且更典型地具有至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、几乎100%的优选渐增的同源性或同一性。相对于本文鉴定的结合蛋白的核酸序列的“核酸序列同一性百分比(%)”以类似的方式被定义为候选序列中与抗原结合蛋白

编码序列中的核苷酸残基相同的核苷酸残基的百分比。具体的方法利用设为默认参数的WU-BLAST-2的BLASTN模块,其中重叠跨度和重叠分数分别设为1和0.125。

[0138] 通常,编码各个变体CDR的核苷酸序列和本文所描述的核苷酸序列之间的核酸序列同源性、相似性或同一性为至少80%,并且更典型地具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%、几乎100%的优选渐增的同源性或同一性。

[0139] 因此,“变体CDR”是与本发明的亲本CDR具有指定同源性、相似性或同一性的CDR,且共享生物学功能,包括但不限于亲本CDR的至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的特异性和/或活性。

[0140] 尽管用于引入氨基酸序列变化的位点或区域是预先确定的,但是突变本身不必预先决定。例如,为了优化在给定位点处的突变的性能,可在靶密码子或区域处进行随机诱变,并且就所需活性的最佳组合来筛选所表达的抗原结合蛋白CDR变体。用于在具有已知序列的DNA中的预定位点处造成置换突变的技术是众所周知的,例如,M13引物诱变和PCR诱变。突变体的筛选利用抗原结合蛋白活性的测定方法进行,所述活性例如结合至靶细胞上的所选细胞表面分子。

[0141] 术语“氨基酸”或“氨基酸残基”通常指具有其本领域公知定义的氨基酸,如选自以下的氨基酸:丙氨酸(Ala或A);精氨酸(Arg或R);天冬酰胺(Asn或N);天冬氨酸(Asp或D);半胱氨酸(Cys或C);谷氨酰胺(Gln或Q);谷氨酸(Glu或E);甘氨酸(Gly或G);组氨酸(His或H);异亮氨酸(He或I);亮氨酸(Leu或L);赖氨酸(Lys或K);甲硫氨酸(Met或M);苯丙氨酸(Phe或F);脯氨酸(Pro或P);丝氨酸(Ser或S);苏氨酸(Thr或T);色氨酸(Trp或W);酪氨酸(Tyr或Y);和缬氨酸(Val或V),尽管可以根据需要使用修饰、合成或罕见的氨基酸。通常,可以将氨基酸分组为具有非极性侧链(如Ala、Cys、He、Leu、Met、Phe、Pro、Val);具有带负电荷的侧链(如Asp、Glu);具有带正电荷的侧链(如Arg、His、Lys)或具有不带电荷的极性侧链(如Asn、Cys、Gln、Gly、His、Met、Phe、Ser、Thr、Trp和Tyr)。

[0142] 本文所用术语“高变区”(也被称为“互补决定区”或CDR)是指抗体的位于免疫球蛋白的V-区结构域内(通常是具有极端序列可变性的三个或四个短区)的氨基酸残基,所述氨基酸残基形成抗原结合位点并是抗原特异性的主要决定簇。至少有两种方法来鉴别CDR残基:(1)基于跨物种序列可变的方法(即Kabat等人,上述引文);和(2)基于抗原-抗体复合物的晶体学研究的方法(Chothia,C等人,J.Mol.Biol.196:901-917(1987))。然而,就两个残基鉴别技术界定重叠、但不相同的区而言,可将它们组合以定义杂合CDR。但是,一般而言,所述CDR残基的鉴别优选根据所谓的Kabat(编号)系统进行。

[0143] 术语“框架区”是指抗体可变区的本领域认可存在于更多变(即高变的)CDR之间的部分。典型地,这种框架区被称为框架1至4(FR1、FR2、FR3和FR4)并在三维空间中为六个CDR(三个来自重链,三个来自轻链)的呈现提供骨架,从而形成抗原结合表面。

[0144] 典型地,CDR形成可以分类为经典结构的环形结构。术语“经典结构”是指抗原结合(CDR)环所采取的主链构象。由比较结构研究已发现,六个抗原结合环中的五个仅具有可用构象的有限形式。每个经典结构的特征可在于多肽骨架的扭转角。因此,抗体之间对应的环可以具有非常相似的三维结构,尽管这些环中的大部分都具有高度的氨基酸序列可变性

(Chothia和Lesk, J. Mol. Biol., 1987, 196:901; Chothia等人, Nature, 1989, 342:877; Martin和Thornton, J. Mol. Biol., 1996, 263:800, 它们中的每一个均通过全文引用并入)。此外, 在采取的结构与其周围的氨基酸序列之间存在联系。特定经典类型的构象由环的长度和位于环内以及保守框架(即环外分)内关键位置处的氨基酸残基决定。因此, 特定经典类型的分配可以在这些关键氨基酸残基存在的基础上进行。术语“经典结构”还可包括关于抗体的线性序列的考虑, 如由Kabat进行的编目分类(Kabat等人, 上述引文)。Kabat编号方案(系统)是广泛采取的用于以一致的方式编码抗体可变结构域的氨基酸残基的标准, 且是如本文别处提到的优选的用于本发明的方案。其它结构方面的考虑因素也可用于确定抗体的经典结构。例如, 不能由Kabat编号全部反映的那些差异可以通过Chothia等人的编号系统描述和/或通过其它技术(例如晶体学和二维或三维计算机建模)揭示。因此, 给定的抗体序列可以被置于经典类型中, 除其它事项外, 该经典类型允许识别合适的基础(chassis)序列(如基于期望在文库中包括多种经典结构)。抗体氨基酸序列的Kabat编号和如Chothia等人(上述引文)描述的结构考虑因素以及其对抗体结构的经典方面分析的影响都描述于文献中。

[0145] CDR3典型地是抗体结合位点内分子多样性的最大来源。例如H3, 可以短至两个氨基酸残基或超过26个氨基酸残基。不同类型的免疫球蛋白的亚基结构和三维构象是本领域熟知的。关于抗体结构的综述参见Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, eds. Harlow等人, 1988。本领域技术人员能够认识到每个亚基结构(如CH、VH、CL、VL、CDR、FR结构)都包含活性片段, 如结合至抗原的VH、VL或CDR亚基的部分, 即抗原结合片段, 或, 如结合至和/或激活如Fc受体和/或补体的CH亚基的部分。CDR典型地指Kabat CDR, 如描述于Sequences of Proteins of immunological Interest, US Department of Health and Human Services (1991), eds. Kabat等人。另一个用于表征抗原结合位点的标准是指如由Chothia描述的高变环。参见例如Chothia等人(1987; J. Mol. Biol. 227:799-817); 和Tomlinson等人(1995) EMBO J. 14:4628-4638。还有另外一种标准是Oxford Molecular的AbM抗体建模软件使用的AbM定义。一般参见例如Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. In: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. 和Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg)。可选择地用所述的关于Chothia高变环或AbM定义环的相似关系实施关于Kabat CDR所述的实施方案。

[0146] 在组装和体细胞突变后抗体基因的序列是高度变化的, 并且这些变化的基因预计编码 10^{10} 种不同的抗体分子(Immunoglobulin Genes, 2nd ed., eds. Jonio等人, Academic Press, San Diego, CA, 1995)。因此, 免疫系统提供免疫球蛋白的谱。术语“谱”是指全部或部分源自至少一个编码至少一种免疫球蛋白的序列的至少一个核苷酸序列。所述序列可以通过在体内重链的V、D和J节段和轻链的V和J节段的重排而产生。或者, 所述序列可以在响应于例如体外刺激发生重排的细胞中产生。或者, 所述序列的部分或全部可通过DNA剪接、核苷酸合成、诱变及其它方法获得, 参见例如美国专利5,565,332。一个谱可包括仅一个序列或可包括多个序列, 包括在基因多样性集合中的所述序列。

[0147] 也可以设想到本文所描述的CD33靶向化合物, 除了结合至靶细胞上的细胞表面分子CD33和T细胞的细胞表面上的CD3的功能, 可以具有另外的功能。以此形式, 通过结合至靶

细胞的细胞表面上的CD33来靶向细胞,通过CD3结合介导细胞毒性的T细胞活性,并提供进一步的功能,该化合物是多功能的化合物,所述进一步的功能如通过募集效应细胞如NK细胞来介导抗体依赖性的细胞毒性的功能完整的Fc恒定结构域,如白蛋白结合结构域的延长半衰期的结构域或缺乏抗体依赖性细胞毒性的延长化合物分子量的修饰的Fc恒定结构域,标记(荧光等)的介导,治疗剂如毒素或放射性核素,和/或增强血清半衰期的方式等。

[0148] 术语“表位”是指结合结构域如抗体或免疫球蛋白或者抗体或免疫球蛋白的衍生物或片段与其特异性结合的抗原上的位点。“表位”为抗原性的,因此本文所述术语表位有时也指“抗原性结构”或“抗原决定簇”。因此,所述结合结构域为“抗原相互作用位点”。所述结合/相互作用也可理解为定义“特异性识别”。在一个实例中,所述与靶细胞上的细胞表面分子CD33或CD3的给定靶表位(特异性)结合/相互作用的结合结构域是抗体或免疫球蛋白,且所述结合结构域为抗体或免疫球蛋白的VH和/或VL区。

[0149] “表位”既可由邻接氨基酸也可由通过蛋白质的三级折叠而并列的非邻接氨基酸形成。“线性表位”是其中氨基酸一级序列含有被识别表位的表位。在一个特定的序列中,线性表位通常包括至少3个或至少4个、更通常至少5个或至少6个或至少7个、例如约8个至约10个氨基酸。

[0150] 与线性表位相比,“构象表位”是这样的表位,其中构成所述表位的氨基酸一级序列不是被识别的表位的唯一定义部件(如,其中氨基酸的一级序列不一定被结合结构域识别的表位)。典型的构象表位相对于线性表位包含数量增加的氨基酸。关于构象表位的识别,所述结合结构域识别抗原、优选肽或蛋白或其片段的三维结构(在本发明的上下文中,对于结合结构域之一的抗原被包含在靶细胞上的细胞表面分子内)。例如,当蛋白分子折叠形成三维结构时,形成构象表位的某些氨基酸和/或多肽骨架成为并列形式,从而使该抗体能够识别所述表位。确定表位构象的方法包括但不限于,X-射线晶体学、二维核磁共振(2D-NMR)谱和定点自旋标记法及电子顺磁共振(EPR)光谱。另外,本文提供的实例描述了通过聚类表征给定结合结构域的另一个方法,该方法包括该给定结合结构域是否结合至给定蛋白、特别是靶细胞上的细胞表面分子的一个或多个表位簇的测试。

[0151] 本文所用术语“表位簇”表示位于抗原的限定邻接区段(stretch)中的表位的整体。表位簇可以包含一个、两个或更多个表位。表位簇的概念也可用于表征本发明的结合分子的特征。

[0152] 术语“(能够)结合至”、“特异性识别”、“指向”和“与……相互作用”依照本发明是指结合结构域能够特异性与表位的一个或多个、优选至少两个、更优选至少三个且最优选至少四个氨基酸相互作用。

[0153] 本文所用术语“特异性相互作用”、“特异性结合”或“特异性结合”是指结合结构域对特定蛋白或抗原表现出可估量的亲和性,并且通常不会对除CD33或CD3之外的蛋白质或抗原表现出显著的反应性。“可估量的亲和性”包括以约 10^{-6} M(KD)或更强的亲和性结合。优选地,当结合亲和性为约 10^{-12} 至 10^{-8} M、 10^{-12} 至 10^{-9} M、 10^{-12} 至 10^{-10} M、 10^{-11} 至 10^{-8} M、优选为约 10^{-11} 至 10^{-9} M时,所述结合被认为是特异性的。尤其是通过将所述结合结构域与靶蛋白或抗原的反应与所述结合结构域与除CD33或CD3以外的蛋白质或抗原的反应进行比较,可以测试结合结构域是否与靶标特异性反应或结合。优选地,本发明所述结合结构域基本上不结合至或不能够结合至除CD33或CD3以外的蛋白质或抗原(即,第一结合结构域不能结合至

CD33以外的蛋白质且第二结合结构域不能结合至CD3以外的蛋白质)。

[0154] 术语“基本上不结合”或“不能够结合”是指本发明所述结合结构域不结合除CD33或CD3以外的另一蛋白质或抗原,即当与CD33或CD3的结合分别设为100%时,该结合结构域与除CD33或CD3以外的蛋白或抗原表现出的反应性不超过30%,优选不超过20%,更优选不超过10%,特别优选不超过9%、8%、7%、6%或5%。

[0155] 认为特异性结合受到结合结构域和抗原的氨基酸序列中的特异性基序的影响。因此,结合的实现是由于其一级、二级和/或三级结构以及所述结构的二级修饰的结果。抗原相互作用位点与其特异性抗原的特异性相互作用可能导致所述位点与抗原的简单结合。另外,作为另外一种选择或除此之外,抗原相互作用位点与其特异性抗原的特异性相互作用可导致信号的启动,如由于抗原构象的改变、抗原寡聚化等的诱导。

[0156] 蛋白质(包括其片段,优选生物活性片段,以及通常具有少于30个氨基酸的肽)包含经由共价肽键彼此偶连的一个或多个氨基酸(从而产生氨基酸链)。本文所用术语“多肽”描述了一组由超过30个氨基酸组成的分子。多肽可更进一步形成多聚体如二聚体、三聚体及更高的寡聚体,即由多于一个多肽分子组成。形成此类二聚体、三聚体等的多肽分子可以相同或不同。这种多聚体对应的较高阶结构因此称为同源二聚体或异源二聚体,同源三聚体或异源三聚体等。异源多聚体的一个实例是抗体分子,在其天然存在的形式中由两个相同的轻多肽链和两个相同的重多肽链组成。术语“多肽”和“蛋白质”也指经天然修饰的多肽/蛋白,其中所述修饰由如翻译后修饰(如糖基化、乙酰化、磷酸化等)产生。本文所提到的“多肽”也可以经化学修饰,如经聚乙二醇化。这些修饰是本领域熟知的。

[0157] 当“分离的”用于描述本文所公开的CD33靶向化合物时,是指化合物已经从其产生环境的组分中被识别、分离和/或回收。优选地,分离的化合物不含有与来自其产生环境的所有其它组分的关联。其产生环境的污染物组分,如由重组转染细胞产生的,是将典型地干扰多肽诊断或治疗用途的材料,且可包括酶、激素和其它蛋白质性或非蛋白质性的溶质。在一个优选的实施方案中,所述化合物将被纯化至(1)足以通过使用转杯测序仪获得N-末端或内部氨基酸序列的至少15个残基的程度,或(2)在非还原或还原条件下通过SDS-PAGE使用考马斯亮蓝或优选的银染得到均一性。然而,通常一个分离的化合物通过至少一个纯化步骤制备。

[0158] 设想到本文所述的CD33靶向化合物的氨基酸序列修饰。例如,提高化合物的结合亲和性和/或其它生物学性能可以是可取的。所述CD33靶向化合物的氨基酸序列变体通过向化合物核酸中引入适当的核苷酸变化或通过肽合成制备。

[0159] 这种修饰包括,例如,化合物的氨基酸序列内残基的缺失和/或插入和/或置换。可进行缺失、插入和置换的任意组合以得到最终的构建体,条件是最终的构建体具有期望特征。氨基酸变化也可改变化合物的翻译后过程,如改变糖基化位点的数目或位置。在CDR中,优选1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸可被置换,而在框架区(FR)中,优选1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或25个氨基酸可被置换。本文所述的置换优选为保守性置换。除此之外或作为另外一种选择,在每个CDR中可以插入或缺失1、2、3、4、5或6个氨基酸(当然,取决于CDR的长度),而在每个FR中可以插入或缺失1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或25个氨基酸。

[0160] 一种用于识别CD33靶向化合物的某些残基或区域为诱变的优选位置的有用方法

称为“丙氨酸扫描诱变”，该方法如由Cunningham和Wells在Science,244:1081-1085 (1989)中描述。在该方法中，识别出化合物内的残基或靶残基组(如带电荷的残基，如arg、asp、his、lys和glu)并被中性或带负电荷的氨基酸(最优选为丙氨酸或聚丙氨酸)替代，从而影响氨基酸与表位的相互作用。

[0161] 然后显示出对于置换具有功能敏感性的那些氨基酸位置通过在置换位点处引入进一步或其它变体进行精制。因此，尽管用于引入氨基酸序列变化的位点是预先确定的，但是突变本身的性质无需预先确定。例如，为了分析突变在给定位点处的表现，在靶密码子或区域进行丙氨酸扫描或随机诱变并就所需活性筛选表达的化合物变体。

[0162] 优选地，氨基酸序列插入包括长度为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个残基到包含一百个或更多个残基的多肽的氨基和/或羧基末端融合，以及单个或多个氨基酸残基的序列内插入。所述CD33靶向化合物的插入变体包括向抗体的N或C末端的与酶的融合或与增加抗体血清半衰期的多肽的融合。

[0163] 另一种类型的变体是氨基酸置换变体。优选地，这些变体具有化合物中至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个的氨基酸残基被不同的残基替代。最感兴趣的用于置换诱变的位点包括重链和/或轻链的CDR，尤其是高变区，但亦设想到重链和/或轻链中的FR改变。

[0164] 例如，如果CDR序列包含6个氨基酸，设想到这些氨基酸中的一个、两个或三个被置换。类似地，如果CDR序列包含15个氨基酸，设想到这些氨基酸中的一个、两个、三个、四个、五个或六个被置换。

[0165] 通常，如果重链和/或轻链的一个或多个或全部CDR中的氨基酸被置换，则获得的“经置换的”序列与“原始”CDR序列的同一性优选为至少60%，更优选65%，甚至更优选70%，特别优选75%，更特别优选80%。这意味着与“经置换的”序列的同一性程度取决于CDR的长度。例如，具有5个氨基酸的CDR与其经置换的序列的同一性优选为80%，以便具有至少一个被置换的氨基酸。因此，CD33靶向化合物的CDR与其经置换的序列可以具有不同程度的同一性，如，CDRL1可具有80%，而CDRL3可具有90%。

[0166] 优选的置换(或替代)是保守性置换。然而，设想到任何置换(包括非保守性置换或来自列于下文中表1的“示例性置换”的一个或多个)，只要CD33靶向化合物保持其经由第一结合结构域结合至CD33并且经由第二结合结构域结合至CD3 ϵ 的能力和/或其CDR与随后经置换的序列具有同一性(与“原始”CDR序列的同一性为至少60%，更优选65%，甚至更优选70%，特别优选75%，更特别优选80%)即可。

[0167] 保守性置换示于表1中“优选的置换”的标题下。如果这种置换导致生物学活性的改变，则可以引入更实质性的改变，在表1中称为“示例性置换”或如在下文中参照氨基酸类型进一步描述的，并对产物进行期望特征的筛选。

[0168] 表1:氨基酸置换

[0169]

原始	示例性置换	优选的置换
Ala (A)	val, leu, ile	val
Arg (R)	lys, gln, asn	lys
Asn (N)	gln, his, asp, lys, arg	gln
Asp (D)	glu, asn	glu
Cys (C)	ser, ala	ser
Gln (Q)	asn, glu	asn
Glu (E)	asp, gln	asp
Gly (G)	ala	ala
His (H)	asn, gln, lys, arg	arg
Ile (I)	leu, val, met, ala, phe	leu
Leu (L)	正亮氨酸, ile, val, met, ala	ile
Lys (K)	arg, gln, asn	arg
Met (M)	leu, phe, ile	leu
Phe (F)	leu, val, ile, ala, tyr	tyr
Pro (P)	ala	ala
Ser (S)	thr	thr
Thr (T)	ser	ser
Trp (W)	tyr, phe	tyr
Tyr (Y)	trp, phe, thr, ser	phe
Val (V)	ile, leu, met, phe, ala	leu

[0170] 通过筛选在其维持下列效应上显著不同的置换来完成本发明所述的CD33靶向化合物的生物学特性的实质性修饰：(a) 在置换区域中的多肽骨架的结构，如折叠或螺旋构象；(b) 分子在靶位点处的电荷或疏水性，或(c) 侧链的体积。基于常见侧链特性，天然存在的残基被分为以下几组：(1) 疏水性的：正亮氨酸、met、ala、val、leu、ile；(2) 中性亲水性的：cys、ser、thr；(3) 酸性的：asp、glu；(4) 碱性的：asn、gin、his、lys、arg；(5) 影响链取向的残基：gly、pro；和(6) 芳香族的：trp、tyr、phe。

[0171] 非保守性置换需要将这些类型中的一种类型的成员与另一类型交换。可置换不涉及维持CD33靶向化合物的适当构象的任意半胱氨酸残基，通常置换为丝氨酸，来改进分子的氧化稳定性且防止异常交联。相反，在化合物为抗体时，可将半胱氨酸键添加至化合物来提高其稳定性(特别是当抗体为抗体片段如Fv片段时)。

[0172] 置换变体的特别优选的类型包括置换亲本抗体(如人源化的或人抗体)的一个或

多个高变区残基。通常,筛选出的用于进一步研究的所得变体与生成它们的亲本抗体相比具有提高的生物学特性。一种简便的用于生成这种置换变体的方式涉及使用噬菌体展示的亲亲和性成熟。简言之,数个高变区位点(如6-7个位点)进行突变以在每个位点处都发生全部可能的氨基酸置换。由此产生的抗体变体以来自丝状噬菌体颗粒的单价形式展示,作为封装在每个颗粒内的M13的基因III产物的融合蛋白。如本文所公开的噬菌体展示变体之后进行生物学活性(如结合亲和性)的筛选。为了识别用于修饰的候选高变区位点,可以进行丙氨酸扫描诱变以识别对抗原结合具有显著贡献的高变区残基。作为另外一种选择或除此之外,进行抗原-抗体复合物晶体结构的分析可以是有益的,以识别结合结构域与如人CD33或CD3之间的接触点。根据本文详述的技术,这种接触残基与相邻残基是用于置换的候选残基。一旦此类变体生成,按照本文所述进行这组变体的筛选,并且采用一种或多种测定方法得到的具有优异性能的抗体将被筛选出并用于进一步研究中。

[0173] 在本文中设想到CD33靶向化合物的其它修饰。例如,CD33靶向化合物可以连接至多种非蛋白质性聚合物中的一种,如聚乙二醇、聚丙二醇、聚氧化烯或聚乙二醇与聚丙二醇的共聚物。也可以将所述CD33靶向化合物包埋于所制备的微胶囊,例如通过凝聚技术或通过界面聚合(例如分别为羟甲基纤维素或明胶微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊)中,;包埋于胶状药物递送系统(如脂质体、白蛋白微球、微乳剂、纳米颗粒和纳米胶囊);或包埋于粗乳液。这些技术描述于Remington's Pharmaceutical Sciences,16th edition,Oslo, A.,Ed.,(1980)。

[0174] 本文所公开的CD33靶向化合物也可制成免疫脂质体。“脂质体”是一种小囊,所述小囊包含多种类型的脂质、磷脂和/或对将药物递送于哺乳动物有用的表面活性剂。脂质体的组分通常以双层形式排列,这与生物膜的脂质排列相似。包含化合物的脂质体通过本领域已知方法制备,如描述于Epstein等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,82:3688(1985);Hwang等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,77:4030(1980);美国专利No.4,485,045和No.4,544,545;和公开于1997年10月23日的WO 97/38731。具有增强的循环时间的脂质体描述于美国专利No.5,013,556。特别有用的脂质体可通过逆相蒸发法,采用包含磷脂酰胆碱、胆固醇和PEG-衍生化磷脂酰乙醇胺(PEG-PE)的脂质组合物产生。通过限定孔径的滤器挤出脂质体以得到具有所需直径的脂质体。如Marti等人,J.Biol.Chem.257:286-288(1982)中所述,本发明的抗体的Fab'片段可经由二硫化物交换反应缀合至脂质体。任选地,所述脂质体内包含化疗剂。参见Gabizon等人,J.National Cancer Inst.81(19)1484(1989)。

[0175] 当使用重组技术时,CD33靶向化合物可在细胞内产生、在周质空间中产生或直接分泌至培养基中。如果所述抗体构建体是在细胞内产生的,则作为第一步骤,通过例如离心或超滤去除颗粒碎片,即宿主细胞或裂解片段。Carter等人,Bio/Technology 10:163-167(1992)描述了用于分离被分泌到大肠杆菌的周质空间的抗体的工序。

[0176] 从细胞中制备的CD33靶向化合物可以使用例如羟基磷灰石层析、凝胶电泳、透析和亲和层析法纯化,其中亲和层析法是优选的纯化技术。

[0177] 本文所述的CD33靶向化合物可以以融合蛋白的形式提供,所述融合蛋白包含至少两个结合结构域,有或没有肽连接子(间隔肽)。合适的肽连接子包括美国专利4,751,180和4,935,233或WO 88/09344中描述的那些。

[0178] 用于制备本文中描述的以寡聚体抗体构建体衍生物形式的CD33靶向化合物的另

一种方法涉及使用亮氨酸拉链。亮氨酸拉链结构域是促进它们在其中被发现的蛋白的寡聚的肽。亮氨酸拉链最初在几个DNA结合蛋白中得到鉴定(Landschulz等人,1988,Science 240:1759),以及曾在各种不同的蛋白质中被发现。已知的亮氨酸拉链包括天然存在的肽及其二聚体化或三聚体化的衍生物。在PCT申请W0 94/10308中描述了适用于产生可溶性寡聚体蛋白质的亮氨酸拉链结构域的实例,并且在Hoppe等人,1994,FEBS Letters 344:191(在此通过引用并入)中描述了从肺表面活性蛋白D (SPD)得到的亮氨酸拉链。在Fanslow等人,1994,Semin.Immunol.6:267-78中描述了使用允许与其融合的异源蛋白质的稳定三聚体化的经修饰的亮氨酸拉链。在一种方法中,包含融合至亮氨酸拉链肽的CD33和CD3抗体片段或衍生物的重组融合蛋白在适当的宿主细胞中表达,从培养上清液中回收形成的可溶性寡聚体CD33和CD3抗体片段或衍生物。

[0179] 抗原结合蛋白的共价修饰包括在本发明的范围之内,并且通常但不总是在翻译后进行。例如,通过使抗原结合蛋白的特定氨基酸残基与有机衍生化试剂反应,将抗原结合蛋白的若干种类型的共价修饰引入到分子中,所述有机衍生化试剂能够与选定侧链或者N或C末端残基反应。

[0180] 半胱氨酰残基最常见的是与 α -卤代乙酸盐(和相应的胺)反应,如与氯乙酸或氯乙酰胺反应,以得到羧甲基或羧酰胺甲基衍生物。半胱氨酰残基还通过与溴三氟丙酮、 α -溴- β -(5-咪唑基)丙酸、氯乙酰基磷酸盐、N-烷基马来酰亚胺、3-硝基-2-吡啶基二硫化物、甲基2-吡啶基二硫化物、对氯汞苯甲酸、2-对氯汞-4-硝基苯酚或氯-7-硝基苯并-2-氧杂-1,3-二唑反应衍生化。

[0181] 组氨酰残基通过与焦碳酸二乙酯在pH 5.5-7.0下反应衍生化,因为此试剂对组氨酰侧链有相对特异性。对-溴苯甲酰甲基溴也是有用的;该反应优选在0.1M二甲胂酸钠在pH 6.0下进行。

[0182] 赖氨酰和氨基末端残基与琥珀酸酐或其它羧酸酐反应。用这些试剂衍生具有反转赖氨酰残基的电荷的效应。用于衍生含 α -氨基残基的其它合适试剂包括亚氨酸酯如甲基吡啶亚胺甲酯;磷酸吡哆醛;吡哆醛;氯硼氢化物;三硝基苯磺酸;O-甲基异脲;2,4-戊二酮;和转氨酶催化的与乙醛酸的反应。

[0183] 精氨酰残基通过与包括苯甲酰甲醛、2,3-丁二酮、1,2-环己二酮和茚三酮的一种或几种常规试剂反应修饰。因为胍官能团的高pKa,精氨酸残基的衍生要求反应在碱性条件下进行。此外,这些试剂可以与赖氨酸的基团以及精氨酸 ϵ -氨基反应。

[0184] 特别感兴趣是通过与芳香族重氮化合物或四硝基甲烷反应将光谱标记引入酪氨酰残基,进行酪氨酰残基的特异性修饰。最常见的是,N-乙酰咪唑和四硝基甲烷可分别用于形成O-乙酰基酪氨酰种类和3-硝基衍生物。使用 ^{125}I 或 ^{131}I 使酪氨酰残基碘化来制备用于放射免疫测定法中的标记蛋白质,上文描述的氯胺T方法是适宜的。

[0185] 羧基侧基(天冬氨酰或谷氨酰)通过与碳二亚胺($\text{R}'\text{-N}=\text{C}=\text{N--R}'$)反应选择性地被修饰,其中R和R'是任选的不同的烷基,诸如1-环己基-3-(2-吗啉基-4-乙基)碳二亚胺或1-乙基-3-(4-氮鎓-4,4-二甲基戊基)碳二亚胺。此外,天冬氨酰和谷氨酰残基通过与铵离子反应转化为天冬酰胺酰和谷氨酰胺酰残基。

[0186] 用双功能试剂衍生对使抗原结合蛋白交联至用于各种方法中的水不溶性支持基质或表面是有用的。常用的交联剂包括例如,1,1-双(重氮乙酰基)-2-苯乙烷,戊二醛;N-羟

基琥珀酰亚胺酯,例如4-叠氮水杨酸的酯;同双功能亚氨酸酯,包括如3,3'-二硫代双(丙酸琥珀酰亚胺)的二琥珀酰亚胺酯;和如双-N-马来酰亚胺-1,8-辛烷的双功能马来酰亚胺。如甲基-3-[(对-叠氮苯基)二硫基]丙亚胺酸酯的衍生试剂产生可光活化的中间体,所述中间体能够在光的存在下形成交联物。可替代地,如溴化氰活化的碳水化合物反应性水不溶性基质和美国专利No.3,969,287、No.3,691,016、No.4,195,128、No.4,247,642、No.4,229,537和No.4,330,440中描述的反应性底物被用于蛋白质固定化。

[0187] 谷氨酰胺酰和天冬酰胺酰残基常常分别脱酰胺为相应的谷氨酰和天冬氨酰残基。可替代地,这些残基在温和的酸性条件下脱酰胺。这些残基的任一种形式落入本发明的范围。

[0188] 其它修饰包括脯氨酸和赖氨酸的羟基化,丝氨酰或苏氨酰残基的羟基的磷酸化,赖氨酸、精氨酸和组氨酸侧链的 α -氨基的甲基化(T.E.Creighton, *Proteins: Structure and Molecular Properties*, W.H.Freeman&Co., San Francisco, 1983, pp.79-86), N-末端胺的乙酰化,和任何C末端羧基的酰胺化。

[0189] 包括在本发明的范围内的抗原结合蛋白的共价修饰的另一种类型包括改变蛋白质的糖基化模式。如本领域中已知的,糖基化模式可取决于蛋白的序列(例如,存在或不存在特定的糖基化氨基酸残基,在下文讨论)或其中产生该蛋白质的宿主细胞或生物体。具体的表达系统在下文讨论。

[0190] 多肽的糖基化通常是N-连接或O-连接的。N-连接的是指碳水化合物部分与天冬酰胺残基的侧链的附着。三肽序列天冬酰胺-X-丝氨酸和天冬酰胺-X-苏氨酸(其中X是除脯氨酸外的任何氨基酸)是碳水化合物部分与天冬酰胺侧链的酶促附着的识别序列。因此,在多肽中这些三肽序列的任一存在产生了潜在的糖基化位点。O-连接的糖基化是指将糖N-乙酰半乳糖胺、半乳糖或木糖之一附着到羟基氨基酸上,最常见的是丝氨酸或苏氨酸,尽管也可以使用5-羟脯氨酸或5-羟赖氨酸。

[0191] 糖基化位点向抗原结合蛋白的加入可通过改变氨基酸序列使得其含有一个或多个上述三肽序列(用于N-连接的糖基化位点)来常规实现。所述改变还可通过向起始序列的一个或多个丝氨酸或苏氨酸残基的加入或置换进行(用于O-连接的糖基化位点)。为方便起见,抗原结合蛋白的氨基酸序列优选通过在DNA水平上的变化发生改变,特别是通过使编码预选碱基处的目标多肽的DNA突变,使得产生的密码子翻译成所需氨基酸。

[0192] 增加抗原结合蛋白上的碳水化合物部分的数量的一种方法是通过使糖苷与蛋白质的化学或酶促偶联。这些工序的优点在于它们不需要在具有N-和O-连接的糖基化的糖基化能力的宿主细胞中产生蛋白质。根据所使用的偶联模式,一个或多个糖可以附着至(a)精氨酸和组氨酸,(b)游离羧基,(c)游离巯基,例如半胱氨酸的那些,(d)游离羟基,如丝氨酸、苏氨酸或羟脯氨酸的那些,(e)芳族残基,如苯丙氨酸、酪氨酸或色氨酸的那些,或(f)谷氨酰胺的酰胺基。这些方法在公开于1987年9月11日的WO 87/05330以及在Aplin和Wriston, 1981, *CRC Crit.Rev.Biochem.*, pp.259-306中描述。

[0193] 起始抗原结合蛋白上存在的碳水化合物部分的去除可通过化学或酶促实现。化学去糖基化要求使蛋白质暴露于化合物三氟甲磺酸或等同化合物。该处理导致除连接糖(N-乙酰葡萄糖胺或N-乙酰半乳糖胺)的大部分或全部糖的裂解,同时使多肽保持完整。化学去糖基化描述于Hakimuddin等人, 1987, *Arch.Biochem.Biophys.* 259:52和Edge等人, 1981,

Anal.Biochem.118:131。多肽上的碳水化合物部分的酶促切割可以通过使用多种如 Thotakura 等人,1987,Meth.Enzymol.138:350 描述的内切和外切糖苷酶来实现。潜在糖基化位点处的糖基化可通过使用如 Duskin 等人,1982,J.Biol.Chem.257:3105 描述的化合物衣霉素来防止。衣霉素阻断蛋白 N-糖苷键的形成。

[0194] 抗原结合蛋白的共价修饰的另一种类型包括将所述抗原结合蛋白连接到各种非蛋白质性聚合物,包括但不限于各种多元醇如聚乙二醇、聚丙二醇或聚氧化烯,以美国专利 No.4,640,835、No.4,496,689、No.4,301,144、No.4,670,417、No.4,791,192 或 No.4,179,337 中所述方式。此外,如在本领域中已知的,氨基酸置换可在抗原结合蛋白内不同位置进行以促进如 PEG 的聚合物的加入。

[0195] 在一些实施方案中,本文中所描述的抗原结合蛋白质的共价修饰包括一种或多种标签的添加。

[0196] 术语“标记基团”是指任何可检测的标签。合适的标记基团的实例包括但不限于下列:放射性同位素或放射性核素(例如, ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I),荧光基团(例如,FITC,若丹明,镧系元素磷光体),酶基团(例如,辣根过氧化物酶, β -半乳糖苷酶,萤光素酶,碱性磷酸酶),化学发光基团,生物素基团,或预先确定的由次级报告分子识别的多肽表位(例如,亮氨酸拉链对序列,用于二抗的结合位点,金属结合结构域,表位标签)。在一些实施方案中,标记基团经由各种长度的间隔臂偶联到所述抗原结合蛋白以减少潜在的空间位阻。用于标记蛋白质的各种方法在本领域中是已知的,并且可以在执行本发明中使用。

[0197] 在一般情况下,标签落入各种类型,这取决于它们在其中待被检测的测定:a)同位素标记,其可以是放射性的或重同位素;b)磁性标记(例如磁性粒子);c)氧化还原活性部分;d)光学染料;酶基团(例如辣根过氧化物酶, β -半乳糖苷酶,萤光素酶,碱性磷酸酶);e)生物素化基团;和f)由次级报告分子识别的预先确定的多肽表位(例如,亮氨酸拉链对序列,用于二抗的结合位点,金属结合结构域,表位标签等)。在一些实施方案中,标记基团经由各种长度的间隔臂偶联到所述抗原结合蛋白以减少潜在的空间位阻。用于标记蛋白质的各种方法在本领域中是已知的,并且可以在执行本发明中使用。

[0198] 具体的标记包括光学染料,包括但不限于发色团、磷光体和荧光团,而后者在许多实例中是特定的。荧光团可以是“小分子”荧光素或蛋白质性荧光素。

[0199] “荧光标记”指的是可经由其固有的荧光特性检测的任何分子。合适的荧光标记包括但不限于,荧光素,罗丹明,四甲基罗丹明,伊红,藻红,香豆素,甲基香豆素,芘,孔雀绿,二苯乙烯,荧光黄,Cascade BlueJ,德克萨斯红,IAEDANS,EDANS,BODIPY FL,LC Red 640,Cy 5,Cy 5.5,LC Red 705,俄勒冈绿,Alexa-Fluor染料(Alexa Fluor 350,Alexa Fluor 430,Alexa Fluor 488,Alexa Fluor 546,Alexa Fluor 568,Alexa Fluor 594,Alexa Fluor 633,Alexa Fluor 660,Alexa Fluor 680),瀑布蓝,瀑布色和R-藻红蛋白(PE)(Molecular Probes,Eugene,OR),FITC,罗丹明和得克萨斯红(Pierce,Rockford,IL),Cy5,Cy5.5,Cy7(Amersham Life Science,Pittsburgh,PA)。包括荧光团的合适的光学染料描述于 Richard P.Haugland 的 Molecular Probes Handbook,其通过引用明确地并入本文。

[0200] 合适的蛋白质性荧光标记还包括但不限于,绿色荧光蛋白,包括海肾、Ptilosarcus 或水母物种的 GFP(Chalfie 等人,1994,Science 263:802-805),EGFP(Clontech Laboratories,Inc.,Genbank 登记号 U55762),蓝色荧光蛋白(BFP,Quantum

Biotechnologies, Inc. 1801 de Maisonneuve Blvd. West, 8th Floor, Montreal, Quebec, Canada H3H 1J9; Stauber, 1998, *Biotechniques* 24:462-471; Heim等人, 1996, *Curr. Biol.* 6:178-182), 增强的黄色荧光蛋白 (EYFP, Clontech Laboratories, Inc.), 荧光素酶 (Ichiki等人, 1993, *J. Immunol.* 150:5408-5417), β 半乳糖苷 (Nolan等人, 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85:85:2603-2607) 和海肾 (W092/15673, W095/07463, W098/14605, W098/26277, W099/49019; 美国专利 No. 5292658, No. 5418155, No. 5683888, No. 5741668, No. 5777079, No. 5804387, No. 5874304, No. 5876995, No. 5925558)。所有以上引用的参考文献都明确地以引用方式并入本文。

[0201] 本文所述的CD33靶向化合物也可包括另外的结构域, 例如是对该分子的分离有帮助的或涉及到分子的适应的药代动力学特征。

[0202] 有助于分离抗体构建体的结构域可从可以在分离方法中被捕获的肽动机 (motive) 或二次引入部分选定, 所述分离方法例如隔离柱。这样的另外的结构域的非限定性实施方案包括被称为Myc-标签、HAT-标签、HA-标签、TAP-标签、GST-标签、几丁质结合结构域 (CBD-标签)、麦芽糖结合蛋白 (MBP-标签)、Flag-标签、Strep-标签及其变体 (如 StrepII-标签) 和His-标签的肽动机。本文公开的所有抗体构建体的特征在于, 所识别的CDR优选包含His-标签结构域, 其通常被称为分子的氨基酸序列中的连续His残基重复, 优选为6个His残基。

[0203] 与本发明相关的术语“表观遗传因子”定义这样的化合物: 所述化合物能够改变在施用后改变细胞群的基因表达或细胞表型。可以理解的是这样的变化是指对基因组的一个或多个功能相关的修改, 而不涉及核酸序列的改变。这样的修改的实例是DNA甲基化和组蛋白修饰, 这两者对在不改变基本DNA序列情况下的基因表达的调控是重要的。根据本发明的适用于组合疗法的表观遗传因子的具体实例选自组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂、DNA甲基转移酶 (DNMT) I 抑制剂、羟基脲、粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)、组蛋白去甲基化酶抑制剂和ATRA (全反式视黄酸)。

[0204] 组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 是一类将乙酰基从组蛋白上的 ϵ -N-乙酰赖氨酸去除的酶。去乙酰化的组蛋白适合于更紧密地包裹DNA, 这对被包裹的DNA的区域中的表达基因产生不利影响。因此, HDAC抑制剂抑制组蛋白的酶促去乙酰并允许位于乙酰化组蛋白的区域中的这些基因的表达或表达增强。与本发明相关的HDAC抑制剂的非限制性实例包括帕比司他、伏立诺他、罗米地辛、N-乙酰地那林、belinostat、givinostat、恩替诺特、mocetinostat、EVP-0334、SRT501、CUDC-101、Quisinostat、abexinostat、LAQ824与丙戊酸。

[0205] DNA甲基转移酶 (DNMT) I 是一种催化甲基转移到DNA的酶。DNA甲基化的程度也决定基因的表达。与本发明相关的DNMT I 抑制剂的非限制性实例包括5-氮杂胞苷、地西他滨、胍苯吡嗪、zebularine、普鲁卡因酰胺、(-)-没食子儿茶素-3-没食子酸酯、MG98、RG108和SGI-110。

[0206] 组蛋白甲基转移酶 (HMT) 是组蛋白修饰酶, 其催化一个、两个或三个甲基转移到组蛋白的赖氨酸和精氨酸残基。组蛋白的甲基化在生物学上是重要的, 因为它是染色质的主要表观遗传修饰, 决定基因表达、基因组稳定性、干细胞成熟、细胞谱系发育、遗传印记、DNA甲基化和细胞有丝分裂。与本发明相关的HMT抑制剂的非限制性实例包括LSD1 (KDM1A) 去甲基化酶抑制剂和毛壳素。

[0207] ATRA (全反式视黄酸) 是维生素A的羧酸形式, 也被称为维甲酸。

[0208] 羟基脲也称为羟基尿素, 被用作一种抗肿瘤药物。该化合物被描述为经由抑制核糖核苷酸还原酶来降低脱氧核糖核苷酸的产生。

[0209] 粒细胞集落刺激因子 (G-CSF或CSF), 也称为集落刺激因子3 (CSF3), 是一种刺激骨髓产生粒细胞和干细胞并将它们释放到血液中的糖蛋白。在功能上, 它是一种细胞因子和激素, 一种集落刺激因子, 由许多不同的组织产生。天然存在的G-CSF的药物类似物被称为非格司亭和来格司亭。

[0210] 术语“核酸”是本领域技术人员所熟知的且涵盖DNA (如cDNA) 和RNA (如mRNA)。核酸可以是双链的和单链的, 线性的和环状的。所述核酸分子优选包含于载体中, 而该载体优选包含于宿主细胞中。所述宿主细胞例如在用本文所述的核酸序列转化或转染后, 能够表达CD33靶向化合物。为了该目的, 核酸分子可操作地与控制序列相连。

[0211] 载体是一种核酸分子, 其用作将 (外源) 遗传物质运送至细胞中的工具。术语“载体”涵盖但不限于质粒、病毒、粘粒和人工染色体。一般情况下, 基因工程载体包含复制起点、多克隆位点和可选标记物。载体本身通常为核苷酸序列, 常常是DNA序列, 所述序列包含插入物 (转基因) 和用作载体“骨架”的较大的序列。现代载体除了转基因插入和骨架还包含另外的特征: 启动子、遗传标记物、抗生素抗性、报告基因、靶向序列、蛋白质纯化标签。称为表达载体 (表达构建体) 的载体具体用于在靶细胞中表达转基因, 该载体通常具有控制序列, 如驱动转基因表达的启动子序列。尽管病毒载体的插入也被称为“转导”, 载体向靶细胞中的插入通常被称为细菌细胞的“转化”、真核细胞的“转染”。

[0212] 本文所用术语“宿主细胞”意指通过转化、转染等方式引入了编码本文所述的CD33靶向化合物的核酸的细胞。应当理解的是, 这些术语不仅指特定的受体细胞, 还指这些细胞的子代或潜在子代。因为由于突变或环境的影响, 某些修饰可能在后代中出现, 而这些后代实际上可能与亲本细胞不同但是仍然包含在本文所用术语的范围内。

[0213] 本文所用术语“表达”包含涉及于本文所述的CD33靶向化合物产生的任意步骤, 包括但不限于转录、转录后修饰、翻译、翻译后修饰和分泌。

[0214] 术语“控制序列”是指可操作地连接的编码序列在特定宿主生物体中表达所必需的DNA序列。适用于原核生物的控制序列例如包括启动子, 可选择地包括操纵子序列和核糖体结合位点。已知真核细胞利用启动子、聚腺苷酸化信号和增强子。

[0215] 当核酸与另一核酸序列处于一种功能性关系时, 这种核酸是“可操作地连接的”。例如, 如果前序列或分泌前导的DNA表达为参与多肽分泌的蛋白前体形式, 则前序列或分泌前导的DNA与多肽的DNA是可操作地连接的; 如果启动子或增强子影响编码序列的转录, 则其与该序列是可操作地连接的; 或如果核糖体结合位点被设置以便促进翻译, 则该核糖体结合位点与编码序列是可操作地连接的。通常, “可操作地连接的”指所连接的DNA序列是邻接的, 并且在分泌前导的情况下, 是邻接的且处于阅读相。但是, 增强子不必是邻接的。连接通过在合适的限制性位点处通过连接反应完成。如果这种位点不存在, 则根据常规经验使用合成的寡核苷酸的衔接子或连接子。

[0216] 术语“宿主细胞”、“靶细胞”或“接受者细胞”意指包括任意单一细胞或细胞培养物, 所述细胞或细胞培养物能够或已经是载体或掺入外源核酸分子、多核苷酸和/或蛋白质的接受者。该术语还意在包括单一细胞的子代, 并且由于自然的、偶然的或有意的突变, 所

述子代与来源亲本细胞可能不必完全一致(在形态学或基因组学或全部DNA补体上)。所述细胞可以是原核的或真核的,且包括但不限于细菌、酵母细胞、动物细胞和哺乳动物细胞,如鼠、大鼠、猕猴或人。

[0217] 合适的真核宿主细胞包括酵母、真菌、昆虫细胞和哺乳动物细胞。

[0218] 本发明所述的CD33靶向化合物可以在细菌中产生。在表达后,CD33靶向化合物、优选所述抗体构建体从大肠杆菌细胞糊料中以可溶级分分离出来,然后可以通过如亲和层析法和/或尺寸排阻法进行纯化。最后的纯化可以类似于用于纯化在如CHO细胞中表达的抗体的方法进行实施。

[0219] 除原核生物外,真核微生物如丝状真菌或酵母菌也是用于本文所述的CD33靶向化合物的合适的克隆或表达宿主。酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)或普通面包酵母是最常用的低等真核宿主微生物。但是,多种其他属、种和菌株也常常适用于本文,例如粟酒裂殖酵母(*Schizosaccharomyces probe*)、克鲁维酵母属(*Kluyveromyces*)宿主(如乳酸克鲁维酵母(*K.lactis*)、脆壁克鲁维酵母(*K.fragilis*) (ATCC 12424)、保加利亚克鲁维酵母(*K.bulgaricus*) (ATCC16045)、威克拉姆氏克鲁维酵母(*K.wickerhamii*) (ATCC24178)、瓦特氏克鲁维酵母(*K.waltii*) (ATCC56500)、果蝇克鲁维酵母(*K.drosophilum*) (ATCC 36906)、耐热克鲁维酵母(*K.thermotolerans*)和马克斯克鲁维酵母(*K.marxianus*);耶氏酵母属(*Yarrowia*) (EP 402226);巴斯德毕赤酵母(*Pichia pastoris*) (EP 183 070);念珠菌属(*Candida*);瑞氏木霉菌(*Trichoderma reesia*) (EP 244 234);粗糙脉孢菌(*Neurospora crassa*);许旺氏酵母属(*Schwanniomyces*) (如西方许旺氏酵母(*Schwanniomyces occidentalis*));及丝状真菌,如脉孢属(*Neurospora*)、青霉属(*Penicillium*)、弯颈霉属(*Tolypocladium*)和曲霉属(*Aspergillus*)宿主(如小巢状曲霉(*A.nidulans*)和黑曲霉(*A.niger*))。

[0220] 用于表达本文所述的糖基化CD33靶向化合物、优选源自抗体的抗体构建体的合适宿主细胞源自多细胞生物体。无脊椎动物细胞的实例包括植物和昆虫细胞。已经鉴定了多种杆状病毒株和变体以及来自宿主的相应允许的昆虫宿主细胞,所述宿主例如草地夜蛾(*Spodoptera frugiperda*) (毛毛虫)、埃及斑蚊(*Aedes aegypti*) (蚊子)、白纹伊蚊(*Aedes albopictus*) (蚊子)、黑腹果蝇(*Drosophila melanogaster*) (果蝇)和家蚕(*Bombyx mori*)。用于转染的多种病毒株是公开可获得的,如苜蓿银纹夜蛾核型多角体病毒(*Autographa californica* NPV) L-1变体和家蚕核多角体病毒(*Bombyx mori* NPV)的Bm-5株,并且此类病毒可用作根据本发明所述本文的病毒,特别是用于转染草地夜蛾细胞。

[0221] 棉花、玉米、马铃薯、大豆、矮牵牛、番茄、拟南芥和烟草的植物细胞培养物也可用作宿主。可用于在植物细胞培养物中产生蛋白质的克隆和表达载体是本领域技术人员已知的。参见例如Hiatt等人,Nature (1989) 342:76-78;Owen等人.(1992) Bio/Technology 10: 790-794;Artsaenko等人.(1995) The Plant J 8:745-750;和Fecker等人.(1996) Plant Mol Biol 32:979-986。

[0222] 然而,人们最感兴趣的是脊椎动物细胞,而在培养(组织培养)中增殖脊椎动物细胞已经成为一个常规工序。可用哺乳动物宿主细胞系的实例是由SV40转化的猴肾CV1系(COS-7, ATCC CRL 1651);人胚肾系(生长于悬浮培养物中的293细胞或亚克隆的293细胞, Graham等人,J.Gen Virol.36:59(1977));幼仓鼠肾细胞(BHK, ATCC CCL 10);中国仓鼠卵

巢细胞/-DHFR (CHO, Urlaub等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980)); 小鼠睾丸支持细胞 (TM4, Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980)); 猴肾细胞 (CV1 ATCC CCL 70); 非洲绿猴肾细胞 (VERO-76, ATCC CRL1587); 人宫颈癌细胞 (HELA, ATCC CCL 2); 犬肾细胞 (MDCK, ATCC CCL 34); 布法罗大鼠肝细胞 (BRL 3A, ATCC CRL 1442); 人肺细胞 (W138, ATCC CCL 75); 人肝细胞 (Hep G2, 1413 8065); 小鼠乳房肿瘤 (MMT 060562, ATCC CCL5 1); TRI细胞 (Mather等人, Annals N.Y Acad. Sci. 383:44-68 (1982)); MRC 5细胞; FS4细胞; 和人肝癌细胞系 (Hep G2)。

[0223] 当采用重组技术时, 本文所述的CD33靶向化合物能够在细胞内、周质空间中产生或直接分泌到培养基中。如果所述抗体构建体是在细胞内产生的, 则作为第一步骤, 通过例如离心或超滤去除颗粒碎片, 即宿主细胞或裂解片段。Carter等人, Bio/Technology 10:163-167 (1992) 描述了用于分离被分泌到大肠杆菌的周质空间的抗体的工序。简言之, 细胞糊料在乙酸钠 (pH 3.5)、EDTA和苯甲基磺酰氟 (PMSF) 存在下解冻约30分钟。细胞碎片可通过离心去除。如果抗体分泌到培养基中, 则通常首先使用可商购获得的蛋白浓缩过滤器 (例如Amicon或Millipore Pellicon超滤单元) 浓缩来自这种表达系统的上清液。在任意前述步骤中可包括蛋白酶抑制剂如PMSF, 以抑制蛋白质水解, 且可包括抗生素以阻止外来污染物的生长。

[0224] 从宿主细胞制备的本文所述的CD33靶向化合物可通过例如羟基磷灰石层析、凝胶电泳、透析和亲和层析法纯化, 其中亲和层析法是优选的纯化技术。

[0225] 亲和性配体最常连接的基质是琼脂糖, 但也可以是其它可获得的基质。机械稳定的基质如可控孔径玻璃或聚(苯乙烯二乙烯基) 苯与用琼脂糖能够实现的相比, 允许更快流速和更短处理时间。本文所述的CD33靶向化合物包含CH3结构域时, 可使用Bakerbond ABXM树脂 (J.T. Baker, Phillipsburg, NJ) 进行纯化。根据待回收的抗体, 也可使用其它蛋白质纯化技术, 如在离子交换柱上分馏、乙醇沉淀、反相HPLC、硅胶色谱法、在肝素SEPHAROSE™上的色谱法、在阴离子或阳离子交换树脂 (如聚天冬氨酸柱) 上的色谱法、层析聚焦技术、SDS-PAGE和硫酸铵沉淀。

[0226] 术语“培养”是指在合适的条件下, 在培养基中细胞的体外维持、分化、生长、增殖和/或繁殖。

[0227] 本文所用术语“药物组合物”涉及用于给患者 (优选人患者) 施用的组合物。本发明的特别优选的药物组合物包含在一个单一制剂中或在分开的制剂中的CD33靶向化合物和至少一种表观遗传因子。优选地, 药学组合物包含合适的载体、稳定剂和/或赋形剂的制剂。在一个优选的实施方案中, 所述药物组合物包含用于肠胃外、透皮、腔内、动脉内、鞘内和/或鼻内施用或直接注射入组织中的组合物。特别设想到, 所述组合物通过输注或注射施用于患者。合适组合物的施用可通过不同的方式完成, 如通过静脉内、腹膜内、皮下、肌肉、局部或皮内施用。特别地, 本发明提供合适组合物的不间断施用。作为一个非限制性实例, 不间断即连续施用可以通过患者佩戴用于计量流入患者体内的治疗剂的小泵系统来实现。包含CD33靶向化合物或CD33靶向化合物与至少一种表观遗传因子的药物组合物可以通过使用所述泵系统施用。该泵系统通常是本领域已知的, 且其常依赖于定期更换含有要被注入的治疗剂的药筒。当更换在所述泵系统中的药筒时, 可能会发生其它情况下治疗剂不间断流入患者体内的暂时性中断。在这种情况下, 药筒更换前的施用阶段和药筒更换后的施用

阶段仍被视为在本发明的药学方式和方法的含义之内,并一同构成这种治疗剂的一种“不间断施用”。

[0228] 本文所述的CD33靶向化合物或本文所述的CD33靶向化合物与至少一种表观遗传因子的连续或“不间断”施用可以是通过流体递送设备或小泵系统的方式在静脉内或皮下进行的,所述流体递送设备或小泵系统包括用于驱动流体从贮存器中流出的流体驱动机制和用于致动该驱动机制的致动机制。用于皮下施用的泵系统可以包括用于穿透患者皮肤并将合适的组合物递送至患者体内的针或插管。所述泵系统可直接固定于或附接至患者皮肤,独立于静脉、动脉或血管,由此允许该泵系统与患者皮肤之间的直接接触。所述泵系统可以附接至患者皮肤24小时至数天。所述泵系统可以是小型尺寸并具有用于小体积的储存器。作为一个非限制性的实例,用于要施用的合适药物组合物的储存器的容积可以是0.1-50ml。

[0229] 连续施用可通过佩戴于皮肤上并以一定间隔时间更换的贴片的方式经皮进行。本领域技术人员已知适用于本目的的药物递送的贴片系统。值得注意的是,经皮施用特别适用于不间断施用,因为可以有利地同时完成用完的第一贴片后用新的第二贴片更换,例如,将第二贴片放置于紧邻用完的第一贴片的皮肤表面并紧接着去除用完的第一贴片。不会出现流量中断或动力电池故障的问题。

[0230] 本发明的组合物进一步可包含药学上可接受的载体。合适的药学载体的实例是本领域熟知的,包括溶液(如磷酸盐缓冲的盐水溶液)、水、乳液(如油/水乳液)、各种类型的润湿剂、无菌溶液、脂质体等。包含这些载体的组合物可以通过熟知的常规方法来配制。制剂可包括碳水化合物、缓冲液、氨基酸和/或表面活性剂。碳水化合物可以是非还原性糖,优选为海藻糖、蔗糖、八硫酸酯、山梨糖醇或木糖醇。通常,本文所用“药学上可接受的载体”是指与药学施用兼容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂与抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂。这些介质和试剂在药学活性物质中的使用是本领域熟知的。在使用的剂量和浓度下,可接受的载体、赋形剂或稳定剂对接受者是无毒的,且包括:另外的缓冲剂;防腐剂;共溶剂;抗氧化剂,包括抗坏血酸和甲硫氨酸;螯合剂诸如EDTA;金属络合物(如Zn-蛋白复合物);可生物降解的聚合物,如聚酯;形成盐的抗衡离子,如钠、多羟基糖醇;氨基酸,如丙氨酸、甘氨酸、天冬酰胺、2-苯丙氨酸和苏氨酸;糖或糖醇,如海藻糖、蔗糖、八硫酸酯、山梨糖醇或木糖醇水苏糖、甘露糖、山梨糖、木糖、核糖、肌糖、半乳糖、乳糖醇、核糖醇、肌糖醇、半乳糖醇、丙三醇、环多醇(如环己六醇)、聚乙二醇;含硫还原剂,如谷胱甘肽、硫辛酸、硫代乙醇酸钠、硫代丙三醇、[α]-单硫代丙三醇和硫代硫酸钠;低分子量蛋白,诸如人血清白蛋白、牛血清白蛋白、明胶或其它免疫球蛋白;和亲水性聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮。这些制剂可以用于连续施用,所述连续施用可以是使用和/或不使用泵系统的静脉内或皮下施用。氨基酸可以是带电荷的氨基酸,优选为赖氨酸、赖氨酸醋酸盐、精氨酸、谷氨酸和/或组氨酸。表面活性剂可以是洗涤剂,优选具有>1.2KD的分子量;和/或聚醚,优选具有>3KD的分子量。优选洗涤剂的非限制性的实例为吐温20、吐温40、吐温60、吐温80或吐温85。优选聚醚的非限制性的实例为PEG 3000、PEG 3350、PEG 4000或PEG 5000。本发明中使用的缓冲系统优选的pH可以为5-9,可包括柠檬酸盐、琥珀酸盐、磷酸盐、组氨酸和乙酸盐。

[0231] 本发明的包含在单一或分开的制剂中的CD33靶向化合物和至少一种表观遗传因子的组合物可以以合适的剂量施用于受试者,所述合适的剂量可以通过如剂量递增研究确

定,该研究通过将本文所述的表现出本文所述跨物种特异性的多肽的渐增剂量施用于非黑猩猩灵长类动物例如猕猴而进行。如上所述,本文所述的表现出本文所述跨物种特异性的CD33靶向组合物可以以用于非黑猩猩灵长类动物临床前试验中的相同形式有利地使用且用作人的药物。该组合物或这些组合物也可以与另外其它蛋白质性和非蛋白质性药物组合施用。这些药物可以与包含本文所定义的本文所述的多肽的组合物同时施用,或在所述多肽施用之前或之后以规定的时间间隔和剂量单独施用。剂量方案由主治医师和临床因素来确定。正如医学领域众所周知的,对于任一患者的剂量取决于许多因素,包括患者的体型、体表面积、年龄、待施用的特定化合物、性别、施用的时间和途径、一般健康状况和同时施用的其它药物。

[0232] 用于肠胃外施用的制剂包括无菌水性溶液或非水性溶液、悬浮液和乳液。非水性溶剂的实例为丙二醇、聚乙二醇、植物油如橄榄油和可注射的有机酯如油酸乙酯。水性载体包括水、醇/水溶液、乳液或悬浮液,包括盐水和缓冲介质。肠胃外载体包括氯化钠溶液、林格氏(Ringer's)右旋糖、右旋糖和氯化钠、乳酸化林格氏或不挥发油。静脉内载体包括流体和营养补充剂、电解质补充剂(如基于林格氏右旋糖的)等。也可以存在防腐剂和其添加剂,例如抗微生物剂、抗氧化剂、螯合剂、惰性气体等。此外,本发明的组合物可能还包含蛋白质性载体,如例如血清白蛋白或免疫球蛋白,所述蛋白优选为人源的。设想到本发明的组合物除包含本发明所定义的本文所述的多肽外,还可能包含其它生物活性剂,这取决于该组合物的预期用途。这种试剂可以是作用于胃肠系统的药物、作为细胞抑制剂的药物、防止高尿酸血症的药物、抑制免疫反应的药物(如皮质类固醇)、调节炎症反应的药物、作用于循环系统的药物和/或本领域已知的试剂如细胞因子。也设想到本发明的包含在单一或分开的制剂中的CD33靶向化合物和至少一种表观遗传因子的组合物用于另外的共同疗法,即与另一种抗癌药物组合使用。

[0233] 本文所定义的药物组合物的生物活性可以通过如细胞毒性法测定,如下述实例中、WO 99/54440中或由Schlereth等人(Cancer Immunol.Immunother.20(2005),1-12)描述。本文所用“功效”或“体内功效”是指通过本发明的药物组合物的对于治疗的反应,其使用例如标准化NCI反应标准。使用本发明药物组合物的治疗的成功性或体内功效是指该组合物对其预期目的的效力,即所述组合物引起其预期效果的能力,即除去病理细胞如肿瘤细胞的能力。可以通过针对相应疾病实体的已建立标准方法来监测体内功效,所述方法包括但不限于白细胞计数、差异性、荧光激活细胞分选、骨髓穿刺。此外,还可采用各种疾病特异性临床化学参数和其它已建立的标准方法。另外,可以采用计算机辅助断层扫描、X射线、核磁共振成像(如基于美国国家癌症研究所标准的反应评估[Cheson BD,Horning SJ,Coiffier B,Shipp MA,Fisher RI,Connors JM,Lister TA,Vose J,Grillo-Lopez A,Hagenbeek A,Cabanillas F,Klippensten D,Hiddemann W,Castellino R,Harris NL,Armitage JO,Carter W,Hoppe R,Canellos GP.Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas.NCI Sponsored International Working Group.J Clin Oncol.1999Apr;17(4):1244])、正电子发射断层扫描、白细胞计数、差异性、荧光激活细胞分选、骨髓穿刺、淋巴结活组织检查/组织学检查和各种淋巴瘤特异性临床化学参数(如乳酸脱氢酶)及其它已建立的标准方法。

[0234] 在药物如本发明的药物组合物研发中所面临的另一主要挑战是药代动力学性质

的可预测调控。为此,可以建立候选药物的药代动力学曲线,即影响特定药物治疗给定病况的能力的药代动力学参数的情况。影响药物对治疗某个疾病实体能力的药物的药代动力学参数包括但不限于:半衰期、分布容积、肝首过代谢和血清结合度。给定药物试剂的功效可被上述参数中的每一个影响。

[0235] “半衰期”是指所施用药物的50%通过生物学过程(如代谢、排泄等)被消除所用的时间。

[0236] “肝首过代谢”是指在首次接触肝脏时,即在其第一次通过肝脏期间,药物被代谢的倾向。

[0237] “分布容积”是指药物在体内不同隔室的保留程度和药物在这些隔室内的分布,所述隔室如细胞内和细胞外间隙、组织和器官等。

[0238] “血清结合度”是指药物与血清蛋白诸如白蛋白相互作用和与其结合而导致该药物的生物学活性降低或丧失的倾向。

[0239] 药代动力学参数还包括针对所施用药物的给定量的生物利用度、滞后时间(Tlag)、Tmax、吸收率、多发(more onset)和/或Cmax。“生物利用度”是指药物在血液隔室中的量。“滞后时间”是指药物的施用与其在血液或血浆中检测出和可测得之间的时间延迟。

[0240] “Tmax”是指其后药物达到最大血液浓度的时间,而“Cmax”是指由给定药物获得的最大血液浓度。药物达到其生物学效应所需的血液或组织浓度的时间受到所有参数的影响。表现出跨物种特异性的包含CD33靶向化合物如双特异性单链抗体的药代动力学参数可如上文概述在非黑猩猩灵长类动物的临床前动物试验中测定,其也描述于如Schlereth等人(Cancer Immunol.Immunother.20(2005),1-12)的文献中。

[0241] 本文所用术语“毒性”是指表现为不良事件或严重不良事件的药物毒性作用。这些副作用事件可能是指对于药物缺乏整体耐受性和/或在施用后缺乏局部耐受性。毒性也可包括该药物引起的致畸或致癌作用。

[0242] 本文所用术语“安全性”、“体内安全性”或“耐受性”定义在施用后未直接诱导严重不良事件(局部耐受性)和用药较长时期内未诱导严重不良事件的药物施用。“安全性”、“体内安全性”或“耐受性”可以在如治疗和后续追踪期间定期进行评价。测量包括临床评价,如器官的表现,以及实验室异常筛查。可以进行临床评价并依据NCI-CTC和/或MedDRA标准记录/编码相对于正常结果的偏差。器官的表现可包括如过敏/免疫学、血液/骨髓、心律失常、凝血功能等的标准,如阐述于如不良事件的通用术语标准第3.0版(CTCAE)中。可以进行测试的实验室参数包括如血液学、临床化学、凝血功能情况和尿液分析,以及检查其它体液如血清、血浆、淋巴液或脊髓液、液体等。因此,可例如通过身体检查、成像技术(即超声、X光、CT扫描、核磁共振成像(MRI)、其它技术设备的测量(即心电图)、生命体征、通过实验室参数测量并记录不良事件而进行安全性评价。例如,根据本发明所述的用途与方法中的非黑猩猩灵长类动物的不良事件可通过组织病理学和/或组织化学方法检查。

[0243] 术语“有效剂量”或“有效用量”的定义为足以达到或至少部分达到期望效果的量。术语“治疗有效剂量”的定义为足以治愈或至少部分阻止疾病及其在已经患有该疾病的患者的并发症的量。针对这一用途的有效量取决于感染的严重性和受试者自身免疫系统的一般状态。术语“患者”包括人和其它接受预防性或治疗性治疗的哺乳动物受试者。

[0244] 本文所用术语“有效且无毒剂量”是指药物组合物(即包含在单一或分开的制剂中

的CD33靶向化合物和至少一种表观遗传因子的药物组合物)的可耐受剂量,所述剂量足够高而引起病理细胞耗竭、肿瘤消除、肿瘤收缩或疾病的稳定,而不具有或基本上不具有较大毒性作用。这一有效且无毒剂量可以通过如本领域描述的剂量递增研究测定,且该剂量应当在诱导严重不良副作用的剂量(剂量限制性毒性,DLT)以下。

[0245] 上述术语也在如Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals S6;ICH Harmonised Tripartite Guideline;ICH Steering Committee会议(1997年7月16日召开)中提到。

[0246] 包含在单一或分开的制剂中的CD33靶向化合物和至少一种表观遗传因子的药物组合物的合适剂量或治疗有效量取决于待治疗的病况、病况的严重性、先前的治疗以及患者的临床病史和对治疗剂的反应。所述合适的剂量可以根据主治医师的判断进行调整,使得该剂量可以一次施用于患者或者以一系列施药施用于患者。药物组合物根据需要可以作为单一治疗剂或与另外的疗法如抗癌疗法组合施用。

[0247] 本发明的药物组合物特别可用于肠胃外施用,即皮下、肌肉、静脉内、关节内和/或滑膜内。肠胃外施用可通过单次快速静脉注射或连续输注进行。

[0248] 如果药物组合物已经被冻干,则在施用前所述冻干的物质首先在适当的液体中重构。所述冻干的物质可重构在如抑菌性注射用水(BWFI)、生理盐水、磷酸盐缓冲盐水(PBS)或与冻干前蛋白质所在的相同制剂中。

[0249] 与本发明相关的惊奇发现是,表观遗传因子的特定组涉及利用T细胞与CD33阳性靶细胞接合的治疗方法的效力增加。5-氮杂胞苷(VIDAZA™)和5-氮杂-2'脱氧胞苷(地西他滨,Dacogen™)是属于一类表观遗传治疗剂的核苷类似物,并且已知能够诱导通过破坏蛋白质合成和抑制DNA甲基化的肿瘤细胞杀灭。使用CD33特异性抗体林妥珠单抗和5-氮杂胞苷的共同治疗方法得到针对AML靶细胞的林妥珠单抗介导的ADCC的改进。然而,在这样的研究中,AML细胞或巨噬细胞的培养未影响CD33在这些细胞上的表达(Sutherland等人.MAbs.2010Jul-Aug;2(4):440-448)。因此,已经得出结论的是,由于林妥珠单抗的作用方式要求林妥珠单抗的Fc结构域和免疫效应细胞的Fc γ 受体之间的功能性相互作用,用表观遗传化合物预处理增加效应细胞对靶细胞的特定细胞吞噬。

[0250] 因此,对比那些已知的效果本发现是特别令人惊奇的,原因是当被本文所述的CD33靶向化合物接合时,通过T细胞的靶细胞裂解的根本作用方式完全独立于任何的Fc-Fc γ 受体相互作用。与先前的研究对比,观察到通过用本文所述的表观遗传因子处理靶细胞,CD33表面表达增加。另外,从通过T细胞的靶细胞裂解的根本作用方式明显得知,观察到的协同作用独立于可能通过抗体结合至CD33表面分子而被触发的任何信号转导效应(例如涉及SHP-1、Syk或两者的信号传导途径)。

[0251] 此外,由于在给定时间点的髓性白血病原始细胞裂解的速度和程度与CD33表达呈比例,这一发现支持下述情况:比起分别施用任一疗法,表观遗传疗法和靶向CD33的T细胞接合器的组合将会更为协同有效。因此,所描述的与本文所述表观遗传因子组合的一种或多种CD33靶向化合物的施用可以允许更低剂量的双特异性T细胞接合器在给定时间点有效。

[0252] 如上所述,根据本发明适用于组合治疗方法的表观遗传因子的实例选自组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂、DNA甲基转移酶(DNMT) I抑制剂、羟基脲、粒细胞集落刺激因子(G-

CSF)、组蛋白去甲基化酶抑制剂和ATRA(全反式视黄酸)。由多特异性、至少双特异性构建体经由募集T细胞的靶细胞的再导向裂解涉及溶细胞突触的形成和穿孔素与颗粒酶的递送。被接合的T细胞能够进行连续的靶细胞裂解,且不会受到干扰肽抗原处理和呈递的免疫逃逸机制或克隆T细胞分化的影响;参见例如,W02007/042261。

[0253] 由本文所述的例如双特异性抗体构建体的CD33/CD3双特异性化合物介导的细胞毒性活性优选采用基于细胞的细胞毒性分析法进行测量。细胞毒性活性用对应于半数最大有效浓度(诱导细胞毒性反应在基线浓度与最大浓度之间一半的化合物的浓度)的EC₅₀值表示。优选地,CD33/CD3双特异性抗体构建体的EC₅₀值≤20.000pg/ml,更优选≤5000pg/ml,甚至更优选≤1000pg/ml,甚至更优选≤500pg/ml,甚至更优选≤350pg/ml,甚至更优选≤320pg/ml,甚至更优选≤250pg/ml,甚至更优选≤100pg/ml,甚至更优选≤50pg/ml,甚至更优选≤10pg/ml,最优选≤5pg/ml。

[0254] 上述给出的任一EC₅₀值都能与基于细胞的细胞毒性分析法所示的任一方案组合。例如,当(人)CD8阳性T细胞或猕猴T细胞系用作效应细胞时,CD33/CD3双特异性抗体构建体的EC₅₀值优选≤1000pg/ml,更优选≤500pg/ml,甚至更优选≤250pg/ml,甚至更优选≤100pg/ml,甚至更优选≤50pg/ml,甚至更优选≤10pg/ml,最优选≤5pg/ml。如果在此分析法中靶细胞为(人或猕猴)CD33转染细胞如CHO细胞,CD33/CD3双特异性抗体构建体的EC₅₀值优选≤150pg/ml,更优选≤100pg/ml,甚至更优选≤50pg/ml,甚至更优选≤30pg/ml,甚至更优选≤10pg/ml,最优选≤5pg/ml。

[0255] 如果靶细胞是CD33阳性天然表达细胞系,则EC₅₀值优选≤350pg/ml,更优选≤320pg/ml,甚至更优选≤250pg/ml,甚至更优选≤200pg/ml,甚至更优选≤100pg/ml,甚至更优选≤150pg/ml,甚至更优选≤100pg/ml,最优选≤50pg/ml或更低。

[0256] 当(人)PBMC用作效应细胞时,CD33/CD3双特异性抗体构建体的EC₅₀值优选≤1000pg/ml,更优选≤750pg/ml,更优选≤500pg/ml,甚至更优选≤350pg/ml,甚至更优选≤3200pg/ml,甚至更优选≤250pg/ml,甚至更优选≤100pg/ml,最优选≤50pg/ml或更低。

[0257] 各个CD33/CD3双特异性抗体构建体的单体同种型和二聚体同种型之间的细胞毒性活性的差异被称为“效力差距”。这种效力差距可以例如计算为分子的单体与二聚体形式的EC₅₀值之间的比率。本文所述的CD33/CD3双特异性抗体构建体的效力差距优选≤5,更优选≤4,甚至更优选≤3,甚至更优选≤2,最优选≤1。

[0258] 对本文所述的CD33靶向化合物特别优选的是,能够结合至T细胞CD3受体复合物的第二结合结构域包含VL区,所述VL区包含选自以下的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3:

[0259] (a) 如在W0 2008/119567的SEQ ID NO:27中所描述的CDR-L1、如在W0 2008/119567的SEQ ID NO:28中所描述的CDR-L2和如在W0 2008/119567的SEQ ID NO:29中所描述的CDR-L3;

[0260] (b) 如在W0 2008/119567的SEQ ID NO:117中所描述的CDR-L1、如在W0 2008/119567的SEQ ID NO:118中所描述的CDR-L2和如在W0 2008/119567的SEQ ID NO:119中所描述的CDR-L3;和

[0261] (c) 如在W0 2008/119567的SEQ ID NO:153中所描述的CDR-L1、如在W0 2008/119567的SEQ ID NO:154中所描述的CDR-L2和如在W0 2008/119567的SEQ ID NO:155中所描述的CDR-L3。

[0262] 在本文所述的CD33靶向化合物的一个可选择的优选实施方案中,能够结合至T细胞CD3受体复合物的第二结合结构域包含VH区,所述VH区包含选自以下的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3:

[0263] (a) 如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:12中所描述的CDR-H1、如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:13中所描述的CDR-H2和如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:14中所描述的CDR-H3;

[0264] (b) 如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:30中所描述的CDR-H1、如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:31中所描述的CDR-H2和如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:32中所描述的CDR-H3;

[0265] (c) 如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:48中所描述的CDR-H1、如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:49中所描述的CDR-H2和如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:50中所描述的CDR-H3;

[0266] (d) 如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:66中所描述的CDR-H1、如在WO2008/119567的SEQ ID NO:67中所描述的CDR-H2和如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:68中所描述的CDR-H3;

[0267] (e) 如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:84中所描述的CDR-H1、如在WO2008/119567的SEQ ID NO:85中所描述的CDR-H2和如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:86中所描述的CDR-H3;

[0268] (f) 如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:102中所描述的CDR-H1、如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:103中所描述的CDR-H2和如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:104中所描述的CDR-H3;

[0269] (g) 如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:120中所描述的CDR-H1、如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:121中所描述的CDR-H2和如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:122中所描述的CDR-H3;

[0270] (h) 如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:138中所描述的CDR-H1、如在WO2008/119567的SEQ ID NO:139中所描述的CDR-H2和如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:140中所描述的CDR-H3;

[0271] (i) 如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:156中所描述的CDR-H1、如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:157中所描述的CDR-H2和如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:158中所描述的CDR-H3;和

[0272] (j) 如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:174中所描述的CDR-H1、如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:175中所描述的CDR-H2和如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:176中所描述的CDR-H3。

[0273] 对于本文所述的CD33靶向化合物进一步优选的是,能够结合至T细胞CD3受体复合物的第二结合结构域包含VL区,所述VL区选自如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:35、39、125、129、161或165中所描述的VL区。

[0274] 可选地优选的是,能够结合至T细胞CD3受体复合物的第二结合结构域包含VH区,所述VH区选自如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:15、19、33、37、51、55、69、73、87、91、105、123、127、141、145、159、163、177或188中所描述的VH区。

[0275] 更优选地,本文所述的CD33靶向化合物的特征在于能够结合至T细胞CD3受体复合物的第二结合结构域,所述第二结合结构域包含选自以下的VL区和VH区:

[0276] (a) 如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:17或21中所描述的VL区和如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:15或19中所描述的VH区;

[0277] (b) 如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:35或39中所描述的VL区和如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:33或37中所描述的VH区;

[0278] (c) 如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:53或57中所描述的VL区和如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:51或55中所描述的VH区;

[0279] (d) 如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:71或75中所描述的VL区和如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:69或73中所描述的VH区;

[0280] (e) 如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:89或93中所描述的VL区和如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:87或91中所描述的VH区;

[0281] (f) 如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:107或111中所描述的VL区和如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:105或109中所描述的VH区;

[0282] (g) 如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:125或129中所描述的VL区和如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:123或127中所描述的VH区;

[0283] (h) 如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:143或147中所描述的VL区和如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:141或145中所描述的VH区;

[0284] (i) 如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:161或165中所描述的VL区和如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:159或163中所描述的VH区;和

[0285] (j) 如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:179或183中所描述的VL区和如在WO 2008/119567的SEQ ID NO:177或181中所描述的VH区。

[0286] 根据本文所述的CD33靶向化合物、特别是能够结合至T细胞CD3受体复合物的第二结合结构域的一个优选实施方案,VH-区和VL-区的对呈单链抗体(scFv)的形式。该VH和VL区以VH-VL或VL-VH的次序排列。优选地,该VH-区被定位到连接子序列的N-端。该VL-区被定位到连接子序列的C-端。

[0287] 本文所述的CD33靶向化合物的一个优选实施方案的特征在于能够结合至T细胞CD3受体复合物的第二结合结构域,所述第二结合结构域包含选自WO 2008/119567的SEQ ID NO:23、25、41、43、59、61、77、79、95、97、113、115、131、133、149、151、167、169、185或187的氨基酸序列。

[0288] 本文所描述的制剂作为药物组合物在有此需要的患者中治疗、改善和/或预防如本文所述的病理性医学病况中是有用的。术语“治疗”是指治疗性治疗和预防或防止性措施二者。治疗包括将制剂应用于或施用于机体、分离的组织或来自患有疾病/障碍、具有疾病/障碍的症状或具有对疾病/障碍的倾向的患者的细胞,其目的是治愈、治疗、缓解、减轻、改变、补救、改善、增进或影响疾病、该疾病的症状或罹患该疾病的倾向。

[0289] 那些“需要治疗的”包括那些已经患有障碍以及需要预防该障碍的患者。术语“疾病”是将从用本文所述的蛋白质制剂的治疗中获益的任何病况。其包括慢性和急性障碍或疾病,所述障碍或疾病包括使哺乳动物倾向罹患所探讨疾病的那些病理状况。本文所述待治疗的疾病/障碍的非限制性实例包括本文所述的髓性白血病。

[0290] 在一些实施方案中,本发明提供包含与药学上有效的稀释剂、载体、增溶剂、乳化剂、防腐剂和/或佐剂一起的本文所述一种或多种抗体构建体的治疗有效量的药物组合物。本文所述的药物组合物包括但不限于,液体、冷冻和冻干的组合物。

[0291] 优选地,在使用的剂量和浓度下制剂材料对接受者来说是无毒的。

[0292] 在某些实施方案中,药物组合物可以含有用于修饰、维持或保持该组合物的例如pH、容积渗透摩尔浓度(osmolality)、粘度、透明度、颜色、等渗性、气味、无菌性、稳定性、溶解或释放速率、吸附或渗透的制剂材料。在这样的实施方案中,合适的制剂材料包括但不限于,氨基酸(如甘氨酸,谷氨酰胺,天冬酰胺,精氨酸,脯氨酸,或赖氨酸);抗微生物剂;抗氧化剂(如抗坏血酸,亚硫酸钠或亚硫酸氢钠);缓冲剂(例如硼酸盐,碳酸氢盐,Tris-HCl,柠檬酸盐,磷酸盐或其它有机酸);增量(bulking)剂(如甘露醇或甘氨酸);螯合剂(如乙二胺四乙酸(EDTA));络合剂(如咖啡因,聚乙烯吡咯烷酮, β -环糊精或羟丙基- β -环糊精);填料;单糖;双糖;和其他碳水化合物(例如葡萄糖,甘露糖或糊精);蛋白(如血清白蛋白,明胶或免疫球蛋白);着色剂,调味剂和稀释剂;乳化剂;亲水性聚合物(如聚乙烯吡咯烷酮);低分子量多肽;形成盐的抗衡离子(例如钠);防腐剂(如苯扎氯铵,苯甲酸,水杨酸,硫柳汞,苯乙醇,对羟基苯甲酸甲酯,对羟基苯甲酸丙酯,氯己定,山梨酸或过氧化氢);溶剂(如甘油,丙二醇或聚乙二醇);糖醇(如甘露醇或山梨糖醇);悬浮剂;表面活性剂或润湿剂(如普朗尼克,PEG,脱水山梨醇酯,聚山梨醇酯例如聚山梨醇酯20,聚山梨醇酯, Triton,氨基丁三醇,卵磷脂,胆固醇,泰洛沙泊(tyloxapol));稳定性增强剂(例如蔗糖或山梨糖醇);张力增强剂(例如碱金属卤化物,优选氯化钠或氯化钾,甘露醇、山梨糖醇);递送媒介物;稀释剂;赋形剂和/或药用佐剂。参见,REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES,18th Edition, (A.R.Genrmo,ed.),1990,Mack Publishing Company。

[0293] 在某些实施方案中,最佳药学组合物将由本领域技术人员根据例如施用的预期途径、递送方式和所需剂量确定。参见例如,REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES,同上。在某些实施方案中,此类组合物可以影响本文所述的抗原结合蛋白的物理状态、稳定性、体内释放率和体内清除率。在某些实施方案中,在药物组合物中的主要媒介物或载体的性质可以是水性或非水性的。例如,合适的媒介物或载体可以是注射用水、生理盐水溶液或人工脑脊液,可能补充了用于肠胃外施用的组合物中常见的其他材料。中性缓冲盐水或与血清白蛋白混合的盐水是进一步的示例性的媒介物。在具体的实施方案中,药物组合物包含pH约7.0-8.5的Tris缓冲液,或pH约4.0-5.5的乙酸盐缓冲液,并且因此还可以包括山梨糖醇或合适的替代品。在本发明的某些实施方案中,本文所述的人抗体或抗原结合片段或本文所述的抗体构建体的组合物可以冻干饼或水性溶液的形式,通过混合具有所需程度的纯度的所选组合物与可选的配制试剂(REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES,同上)进行制备以用于储存。此外,在某些实施方案中,本文所述的人抗体或其抗原结合片段或本文所述的抗体构建体使用适当的赋形剂如蔗糖可以配制成冷冻干产物。

[0294] 本文所述的药物组合物可以选择用于肠胃外递送。或者,组合物可被选择用于吸入或用于通过消化道递送,例如经口。这样的药学上可接受的组合物的制备在本领域的技术范围内。制剂组分优选地以给药部位可接受的浓度存在。在某些实施方案中,缓冲剂用于维持组合物在生理pH或在稍微更低的pH下,通常在约5至约8的pH范围内。

[0295] 考虑到肠胃外施用,用于本发明的治疗性组合物可以以无热原的、肠胃外可接受

的水性溶液的形式提供,所述溶液包含在药学上可接受的媒介物中的所需的本文所述的人抗体或其抗原结合片段或本文所述的抗体构建体。用于肠胃外注射的特别合适的媒介物是无菌蒸馏水,其中本文所述的抗体构建体被配制成适当保存的无菌的等渗溶液。在某些实施方案中,制备可以涉及所需分子与试剂如可注射微球、可生物蚀解的颗粒、聚合物型化合物(例如聚乳酸或聚乙醇酸)、珠子或脂质体的配制,所述试剂可以提供可经由积存注射递送的产品的受控或持续释放。在某些实施方案中,也可以使用具有促进在循环中持续效果的透明质酸。在某些实施方案中,可植入的药物递送装置可以被用于引入所需的抗原结合蛋白。

[0296] 另外的药物组合物对本领域技术人员来说将是显而易见的,包括涉及本文所述的抗体构建体在持续或受控递送制剂中的制剂。用于配制多种其他持续或受控递送手段的技术,如脂质体载体、可生物蚀解的微粒或多孔珠子和积存注射,也是本领域技术人员已知的。参见例如,国际专利申请No.PCT/US93/00829,其通过引用并入且描述了用于递送药物组合物的多孔聚合物型微粒的受控释放。持续释放制备物可以包括以成形制品例如薄膜或微胶囊形式的半透性聚合物基质。持续释放基质可以包括聚酯,水凝胶,聚交酯(如美国专利No.3,773,919和欧洲专利申请公开No.EP058481中所公开,二者均通过引用并入),L-谷氨酸和 γ 乙基-L-谷氨酸的共聚物(Sidman等人,1983,Biopolymers 2:547-556),聚(2-羟乙基-甲基丙烯酸酯)(Langer等人,1981,J.Biomed.Mater.Res.15:167-277和Langer,1982,Chem.Tech.12:98-105),乙烯醋酸乙烯酯(Langer等人,1981,同上)或聚-D(-)-3-羟基丁酸(欧洲专利申请公开No.EP133,988)。持续释放组合物还可以包括可通过本领域中已知的几种方法中的任何方法制备的脂质体。参见例如,Eppstein等人,1985,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.82:3688-3692;欧洲专利申请公开No.EP036,676、No.EP088,046和No.EP143,949,其通过引用并入。

[0297] 用于体内施用的药物组合物通常作为无菌制备物提供。灭菌可以通过无菌过滤膜来过滤实现。当该组合物被冻干时,使用该方法的灭菌可以冻干和重构之前或之后进行。用于肠胃外施用的组合物可以以冻干形式或在溶液中储存。肠胃外组合物通常置于具有无菌存取口的容器中,例如,具有可被皮下注射针刺穿的塞子的静脉内溶液袋或小瓶。

[0298] 本发明的方面包括自缓冲抗体构建体制剂,其可以用作药物组合物,如国际专利申请W0 2006/138181A2(PCT/US2006/022599)中描述的,其通过引用以其整体并入本文。

[0299] 如上所讨论的,某些涉及抗体构建体蛋白质组合物、特别是本发明的药物组合物的实施方案,除本文所述的抗体构建体外还包含例如那些在本节中和本文其他地方说明性描述的一种或多种赋形剂。在此方面,本发明中使用的赋形剂可用于各种目的,例如调整制剂的物理、化学或生物学特性,如粘度和或方法的调整以提高效力和或使这种制剂和方法稳定化以抵抗由于例如在制造、运输、储存、使用前的准备、施用和此后过程中发生的应力导致的降解和腐败。

[0300] 在蛋白质稳定和配制材料以及在此方面有用的方法方面,可得到各种论述,诸如Arakawa等人,"Solvent interactions in pharmaceutical formulations,"Pharm Res.8(3):285-91(1991);Kendrick等人,"Physical stabilization of proteins in aqueous solution,"在:RATIONAL DESIGN OF STABLE PROTEIN FORMULATIONS:THEORY AND PRACTICE,Carpenter和Manning eds.Pharmaceutical Biotechnology.13:61-84(2002),

和Randolph等人,"Surfactant-protein interactions,"Pharm Biotechnol.13:159-75 (2002),其每一个通过引用以其整体并入本文,特别是有关用于根据本发明的自缓冲蛋白制剂的赋形剂及其方法的部分,尤其是关于用于兽医和/或人医疗用途的蛋白药物产品和方法的部分。

[0301] 可以根据本发明的某些实施例将盐用于例如调节根据本发明的制剂的离子强度和/或张力,和/或改善组合物的蛋白质或其它成分的溶解性和/或物理稳定性。

[0302] 如众所周知的,离子可通过结合至蛋白质表面上的带电荷残基和通过屏蔽在蛋白质中带电荷和极性基团并减少它们静电相互作用(吸引和排斥的相互作用)的强度来稳定蛋白质的天然状态。离子也可以通过结合至蛋白质的特别是变性的肽键(--CONH)来稳定蛋白质的变性状态。此外,蛋白质中带电荷和极性基团的离子相互作用还可以减少分子间的静电相互作用,并由此防止或减少蛋白质聚集和不溶性。

[0303] 离子种类在其对蛋白质的影响方面显著不同。离子及其对蛋白质作用的很多分类排名已经有所发展并可用于配制根据本发明的药物组合物。一个实例是霍夫迈斯特系列,其通过对蛋白质在溶液中的构象稳定性的影响排列离子和极性非离子溶质。稳定的溶质被称为“亲液”。不稳定的溶质被称为“离液”。亲液物质通常在高浓度(例如,>1摩尔硫酸铵)下使用以将蛋白质从溶液中沉淀出来(“盐析”)。离液物质通常用于变性和/或溶解蛋白质(“盐溶”)。离子“盐溶”和“盐析”的相对效力定义它们在霍夫迈斯特系列中的位置。

[0304] 根据本发明的各种实施方案,游离氨基酸能够被用于抗体构建体制剂中,如作为增量剂、稳定剂和抗氧化剂以及其他标准用途。赖氨酸、脯氨酸、丝氨酸和丙氨酸可用于稳定制剂中的蛋白质。甘氨酸可用于冻干中以确保正确的滤饼结构和性能。精氨酸可以用于抑制液体和冻干制剂中的蛋白质聚集。甲硫氨酸可用作抗氧化剂。

[0305] 多元醇包括糖,例如甘露醇、蔗糖和山梨糖醇,和多羟基醇,如例如甘油和丙二醇,以及为了本文讨论的目的,聚乙二醇(PEG)和有关的物质。多元醇是亲液的。它们在液体和冻干制剂中是有用的稳定剂以保护蛋白避免物理和化学降解过程。多元醇在调整制剂的张力上也是有用的。

[0306] 本发明所选择的实施方案中有用的多元醇包括甘露醇,其常用来确保冻干制剂中的饼的结构稳定性。它确保饼的结构稳定性。它通常与冻干保护剂例如蔗糖一起使用。山梨糖醇和蔗糖是用于调节张力和作为稳定剂以针对运输过程中的冻融应力或制备过程期间原液的制备进行保护的优选试剂。还原糖(含有游离醛或酮基团),如葡萄糖和乳糖,可以糖化表面赖氨酸和精氨酸残基。因此,它们通常不是根据本发明使用的优选的多元醇。此外,形成这种反应性物质的糖,如蔗糖,在酸性条件下被水解为果糖和葡萄糖,并且因此产生糖基化,也并非本发明在这方面的优选的多元醇。PEG在稳定蛋白质和作为冷冻保护剂上是有用的,并且可以在本发明的此方面中使用。

[0307] 抗体构建体制剂的实施方案进一步包含表面活性剂。蛋白质分子可能容易吸附在表面上,并容易变性和随后聚集在气-液、固-液和液-液界面处。这些影响通常与蛋白质浓度成反比。这些有害的相互作用一般与蛋白质浓度成反比,并且通常通过物理搅拌而加剧,如产生于产品的运输和处理过程中。

[0308] 表面活性剂通常用于防止、减小或减少表面吸附。本发明在这方面有用的表面活性剂包括聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、脱水山梨醇聚乙氧基化物的其他脂肪酸酯和泊洛

沙姆188。

[0309] 表面活性剂通常还用于控制蛋白质构象稳定性。在这方面,表面活性剂的使用是蛋白特异性的,因为任何给定的表面活性剂通常将稳定某些蛋白并破坏其它蛋白。

[0310] 聚山梨醇酯易受氧化降解,并且通常如所供给的,含有足够数量的过氧化物以引起蛋白质残基侧链、特别是甲硫氨酸的氧化。因此,聚山梨酸酯应谨慎使用,并且如使用,应在它们的最低有效浓度下使用。在这方面,聚山梨酸酯举例说明了赋形剂应在其最低有效浓度被使用的一般规则。

[0311] 抗体构建体制剂的实施方案进一步包含一种或多种抗氧化剂。在一定程度上可以通过维持环境氧和温度的适当的水平,并通过避免暴露于光而防止药物制剂中的蛋白质的有害氧化。抗氧化剂赋形剂可以用作以及用于防止蛋白质的氧化降解。在这方面有用的抗氧化剂包括还原剂、氧/自由基清除剂和螯合剂。用于根据本发明的治疗性蛋白制剂中的抗氧化剂优选是水溶性的,并且保持它们在产品保质期期间的活性。EDTA是根据本发明在这方面的一个优选的抗氧化剂。

[0312] 抗氧化剂能破坏蛋白质。例如,还原剂,例如特别是谷胱甘肽,可以破坏分子内二硫键。因此,用于本发明的抗氧化剂被选择为,除其他事项外,消除或充分减少自身破坏制剂中蛋白质的可能性。

[0313] 与本发明相关的制剂可包含金属离子,其是蛋白辅因子且是形成蛋白质配位络合物所必需的,如锌,是形成某些胰岛素悬浮液所必需的。金属离子也可以抑制一些降低蛋白质的过程。然而,金属离子也催化降解蛋白质的物理和化学过程。

[0314] 镁离子(10-120mM)可用于抑制天冬氨酸异构化为异天冬氨酸。 Ca^{+2} 离子(高达100mM)可以提高人的脱氧核糖核酸酶的稳定性。但是, Mg^{+2} 、 Mn^{+2} 和 Zn^{+2} 可以使rhDNA酶去稳定。类似地, Ca^{+2} 和 Sr^{+2} 可以稳定因子VIII,它可以被 Mg^{+2} 、 Mn^{+2} 和 Zn^{+2} 、 Cu^{+2} 和 Fe^{+2} 去稳定,并且 Al^{+3} 离子可增加其聚集。

[0315] 抗体构建体制剂的实施方案还包含一种或多种防腐剂。在开发涉及从相同容器超过一次提取的多剂量肠胃外制剂时,防腐剂是必要的。它们的主要功能是抑制微生物的生长,并确保在药物产品的整个保质期或使用期限内产品无菌。常用的防腐剂包括苯甲醇、苯酚和间甲酚。尽管防腐剂与小分子肠胃外药物一起使用有很长的历史,包含防腐剂的蛋白质制剂的开发可能是具有挑战性的。防腐剂几乎总是对蛋白质具有去稳定影响(聚集),这已经成为限制它们在多剂量蛋白质制剂中使用的一个主要因素。迄今为止,大多数蛋白质药物被配制用于仅单次使用。然而,当多剂量制剂是可能的,它们具有使患者方便的附加优点,而且提升了市场性。一个很好的实例是,人生长激素(hGH),其中防腐制剂的开发导致了更方便、多次使用的注射笔呈递的商业化。目前市场上可得到至少四种这样的含有hGH防腐制剂的笔设备。Norditropin(液体,Novo Nordisk)、Nutropin AQ(液体,Genentech)和Genotropin(冻干的-双腔室药盒,Pharmacia&Upjohn)含有苯酚,而Somatropin(Eli Lilly)用间甲酚配制。在防腐剂型的配制和开发过程中几个方面需要加以考虑。在药物产品中的有效的防腐剂浓度必须被优化。这需要测试在一定剂型与浓度范围内的给定防腐剂,所述浓度范围在不损害蛋白质稳定性下赋予抗微生物效力。

[0316] 如可以预料的,含有防腐剂的液体制剂的开发比冻干制剂更具挑战性。冷冻干燥的产品可以在没有防腐剂下冻干,并且在使用时用含有防腐剂的稀释剂重构。这缩短了防

腐剂与蛋白质接触的时间,从而显著减少相关的稳定性风险。在液体制剂的情况下,防腐剂效力和稳定性应维持在整个产品保质期内(约18至24个月)。要注意的重要一点是,应该在含有活性药物和所有赋形剂组分的最终制剂中证明防腐效力。

[0317] 本文所述的抗体构建体一般将被设计为用于特定的施用途径和方法,用于特定的施用剂量和施用频率,用于特定疾病的特定治疗,具有生物可用性的范围和持久性,除其他事项外。因此根据本发明的制剂可以被设计成通过任何合适的途径来递送,包括但不限于经口、经耳、经眼、直肠和阴道,和通过肠胃外途径,包括静脉内和动脉内注射、肌内注射和皮下注射。

[0318] 一旦该药物组合物已被配制,它可以作为溶液、悬浮液、凝胶、乳剂、固体、晶体或作为脱水或冻干的粉末被储存在无菌小瓶中。这样的制剂可以以准备使用的形式或以施用前重构的形式(例如,冻干的)被储存。本发明还提供用于产生单剂量施用单位的试剂盒。本发明的试剂盒可各自含有具有干燥蛋白质的第一容器和具有水性制剂的第二容器。在本发明的某些实施方案中,提供含有单和多腔室的预填充注射器(例如,液体注射器和里昂注射器(lyosyringe))的试剂盒。含抗体构建体蛋白质的药物组合物的治疗有效量的应用将取决于例如治疗背景和目的。本领域技术人员将理解,用于治疗的合适剂量水平将部分地根据递送的分子、正在使用的本文所述抗体构建体所用于的适应症、施用途径和体型(体重、体表面或器官大小)和/或患者的状况(年龄和一般健康状况)而变化。在某些实施方案中,临床医生可以滴定剂量并修改施用途径以获得最佳治疗效果。典型的剂量范围可为约0.1 μ g/kg至高达约30mg/kg或更高,取决于上文所提及的因素。在具体的实施方案中,剂量范围可以为1.0 μ g/kg至高达约20mg/kg,任选从10 μ g/kg至高达约10mg/kg或从100 μ g/kg至高达约5mg/kg。

[0319] 包含在单一或分开的制剂中的CD33靶向化合物和至少一种表观遗传因子的本发明的药物组合物的治疗有效量优选地导致疾病症状的严重性降低,无疾病症状期的频率或持续时间的增加,或由于疾病痛苦导致的损伤或残疾的预防。对于治疗CD33表达肿瘤,在单一或分开的制剂中的CD33靶向化合物和至少一种表观遗传因子(例如抗CD33/CD3抗体构建体和至少一种表观遗传因子)的治疗有效量,相对于未经治疗的患者,优选抑制细胞生长或肿瘤生长至少约20%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%或至少约90%。可以在动物模型中评估化合物抑制肿瘤生长的能力,所述能力预示在人肿瘤中的功效。

[0320] 药物组合物可以使用医疗装置施用。用于施用药物组合物的医疗装置的实例在美国专利No.4,475,196、No.4,439,196、No.4,447,224、No.4,447,233、No.4,486,194、No.4,487,603、No.4,596,556、No.4,790,824、No.4,941,880、No.5,064,413、No.5,312,335、No.5,312,335、No.5,383,851和No.5,399,163中有所描述,所述专利全部通过引用并入本文。

[0321] 应当理解,本发明在此不限于具体方法、方案或试剂,因为这些可以变化。本文所提供的讨论和实施例是仅用于描述具体实施方案的目的,并且不意在限制本发明的范围,本发明的范围仅由权利要求限定。

[0322] 整个说明书文本中的所有出版物和所引用的专利(包括所有专利、专利申请、科学出版物、制造商的说明书、指南等),不论上文或下文,通过引用整体并入本文。本文没有任何内容被解释为承认该发明由于在先发明而没有资格先于这些公开内容。在通过引用并入

的材料与本说明书相矛盾或不一致的程度,本说明书将优先于任何这种材料。

[0323] 实施例

[0324] 提供以下的实施例用于说明本发明的具体实施方案或特征。这些实施例不应解释为限制本发明的范围。包括这些实施例用于说明的目的,并且本发明仅由权利要求限制。

[0325] 实施例1-表观遗传修饰药物作为CD33靶向化合物诱导的细胞毒性的敏化剂

[0326] CD33表达水平被鉴定为用于本文所述诸如AMG330的CD33靶向化合物针对人AML细胞的活性程度的关键变量。因此,令人惊讶地观察到诸如组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂或DNA甲基转移酶(DNMT) I抑制剂的表观遗传修饰药物作为用于AMG330诱导的细胞毒性的敏化剂的潜力。

[0327] 为进行实验设置,经由白细胞分离从健康成年志愿者处收集单核细胞,并通过磁性细胞分选富集T细胞(Pan T细胞分离试剂盒II;Miltenyi Biotec,Auburn,CA)。根据制造商的说明将解冻的细胞等分试样用3 μ M CellVue Burgundy(eBioscience,San Diego,CA)进行标记。

[0328] 如前所述维持人骨髓OCI-AML3、KG-1a、ML-1、NB4、TF-1和HL-60细胞(Walter等人,Blood.2003;102(4):1466-1473;Walter等人.Blood.2004;103(11):4276-4284,Walter等人.Blood.2005;105(3):1295-1302)。

[0329] 使用藻红蛋白(PE)缀合的抗CD33抗体(克隆P67.6;BD Biosciences,San Jose,CA,USA)通过流式细胞术定量在亲本AML细胞和细胞系上的CD33表达(参见Walter等人.Blood.2005;105(3):1295-1302)。

[0330] 为了进行诱导细胞毒性的化合物的定量,在指数生长期获取AML细胞,然后在96孔圆底板(BD Falcon™)中以在225 μ L培养基中的5-10 $\times 10^3$ 个细胞/孔在37℃下(在5%CO₂和空气中)进行孵育,所述培养基含有不同浓度的AMG330以及处于不同效应:靶(E:T)细胞比率的T细胞。48小时后,使用检测非存活细胞的4',6-二脒基-2-苯基吲哚(DAPI),使用LSRII流式细胞仪(BD Biosciences,San Jose,CA)来测定细胞数和药物诱导的细胞毒性,并且使用FlowJo(Tree Star,Ashland,OR)进行分析。通过正向/侧向散射特性和对于CellVue Burgundy染料的负性来鉴别AML细胞。

[0331] 为了测定CD33调节,AML细胞等分试样不进行处理,或与AMG330(250Pg/mL)或非缀合的、未标记的抗CD33抗体(克隆P67.6;BD Biosciences,San Jose,CA,USA;2.5 μ g/mL)一起孵育。48小时后,将细胞在冰冷的磷酸盐缓冲盐水(PBS,GIBCO Invitrogen)中洗涤以除去未结合的抗体,并重新悬浮在含有2%胎牛血清的PBS中。由于AMG330不与P67.6竞争与CD33的结合,因此用P67.6或不用一抗孵育未处理的和AMG330处理的细胞的等份试样,然后是生物素缀合的大鼠抗小鼠IgG₁(以在PBS/2%FBS中的2.5 μ g/mL使用)和链霉亲和素-藻红蛋白(PE)(以在PBS/2%FBS中的2.5 μ g/mL使用;二者都来自BD Biosciences)孵育。同样地,用非缀合的P67.6或不用一抗孵育未处理的和P67.6处理的细胞的等分试样;然后洗涤细胞并与生物素缀合的大鼠抗小鼠IgG₁单克隆抗体孵育,接着用链霉亲和素-PE缀合物孵育。为了鉴别非存活性细胞,将所有样品用DAPI染色。获取到至少10,000个事件,使用FlowJo软件在Canto流式细胞仪(BD Biosciences)上分析DAPI-细胞。线性中位数荧光强度(MFI)值被用来计算药物结合的CD33内化的百分比。

[0332] 如图1中所示,用HDAC抑制剂帕比司他进行3天的预处理,导致OCI-AML3和明显地

KG-1a细胞中CD33表达的显著增加。更重要的是,相对于未处理的细胞,用帕比司他预处理3天的细胞对AMG 330诱导的细胞毒性适中地更敏感(KG-1a>OCI-AML3)。用DNMT I抑制剂阿扎胞苷预处理3天导致KG-1a上CD33表达的显著增加。一致地,相对于未处理的细胞,用阿扎胞苷预处理后,KG-1a细胞变得对AMG 330诱导的细胞毒性显著更敏感(图2)。

[0333] 实施例2-AML细胞上CD33上调增加AMG 330介导的裂解功效

[0334] 羟基脲

[0335] AML细胞系上的CD33上调:

[0336] AML细胞系HL-60、PL21、OCI-AML3、KG1a和MV4-11在24孔板中在第0天以 1×10^6 个细胞/ml接种。细胞不进行处理(UT),或用10 μ M(H1)或100 μ M(H2)羟基脲(Sigma)进行连续三天(第0天、第1天和第2天)的处理。在第3天,收获细胞,计数并通过流式细胞术分析CD33表面表达水平的变化。

[0337] 图3和表2显示了CD33在HL-60和PL21AML细胞上以浓度依赖性方式的上调。

[0338] 表2:用/不用羟基脲孵育后,通过流式细胞术测定的HL-60和PL21 AML细胞的CD33 MFI比率。

[0339]

CD33 MFI比率	UT	H1	H2
HL-60	134.9	171.3	210.0
PL21	166.9	177.9	191.8

[0340] 原代AML细胞上CD33的上调:

[0341] 如前所述,三个原代AML样品在12孔板中以 1×10^6 个细胞/ml接种(Krupka, Subklewe等人,Blood 2014)。细胞不进行处理(UT),或用10 μ M(H1)或100 μ M(H2)羟基脲(Sigma)进行连续三天(第0天、第1天和第2天)的处理。在第1天-第3天,收获细胞,计数并通过流式细胞术分析CD33表面表达的变化。

[0342] 图4和表3示出了3个患者样品中的1个在用羟基脲孵育的第1天和第2天的CD33的上调。

[0343] 表3:通过流式细胞术测定的来自患者2的原代AML细胞在用羟基脲孵育1天和2天后的CD33 MFI比率。

[0344]

CD33 MFI比率	UT	H1	H2
第1天,患者2	3.7	4.2	4.5
第2天,患者2	4.8	4.2	5.1

[0345] 粒细胞-集落刺激因子(G-CSF)

[0346] AML细胞系上CD33的上调:

[0347] AML细胞系OCI-AML3和KG1a在24孔板中在第0天以 5×10^5 个细胞/ml接种。细胞不进行处理(UT),或用200ng/ml(C1)或2000ng/ml(C2)G-CSF(Peprotech)处理10天。每两周向培养物中新加入G-CSF。在第10天,收获细胞并通过流式细胞术分析CD33表面表达的变化。

[0348] 图5和表4显示了CD33在KG1aAML细胞上以浓度依赖性方式的低上调。

[0349] 表4:通过流式细胞术测定的KG1aAML细胞在用/不用G-CSF孵育10天后的CD33 MFI比率。

[0350]

CD33 MFI比率	UT	C1	C2
------------	----	----	----

[0351]

KG1α			16.5		17.9		19.2	
SEQ ID NO.	命名	来源	类型	序列				
1	AH3 的 CD33 VH	人Ⅰ	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFTNYGMNWRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPYADDFKG RVTMSSDTSTSTAYLEINSLRSDDTAIYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGT'TVTVSS				
2	AH3 的 HCDR1	人Ⅰ	aa	NYGMN				
3	AH3 的 HCDR2	人Ⅰ	aa	WINTYTGEPYADDFKG				
4	AH3 的 HCDR3	人Ⅰ	aa	WSWSDGYVYFDY				
5	AH3 的 CD33 VH	人Ⅰ	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAAAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAGGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAAACATATGCTGATGACTTCAAGGGA CGGTTACCATGTCTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATTTGGAAATCAACAGCCTCAGAAAGT GATGACACGGCTATATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTTGAC TACTGGGGCCAAAGGCACCTACGGTCACCGTCTCCTCA				
6	AH3 的 CD33 VL	人Ⅰ	aa	DIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSKNKNSLAWYQQKPGQPPLKLLLSWASTRESGIPD RFGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPIITFGQGRLEIK				
7	AH3 的 CD33 LCDR1	人Ⅰ	aa	KSSQSVLDSSKNKNSLA				
8	AH3 的 CD33 LCDR2	人Ⅰ	aa	WASTRES				
9	AH3 的 CD33 LCDR3	人Ⅰ	aa	QQSAHFPIIT				
10	AH3 的 CD33 VL	人Ⅰ	nt	GACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGCGGAGAGGACCACCATCAAC TGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTAGACAGCTCCAAGAAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAG AAACCAGGACAGCCTCCTAAATAATTACTCCTTTTCCTGGGCATCTACGGGGGAATCCGGGATCCCTGAC CGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACCTCTCATTATGACAGCCTGCAGCCTGAAGAT TCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCAGTACCTTTGGCCCAAGGGACACGACTG GAGATTAAA				

[0352]

11	AH3 的 CD33 HL	人I	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYFTFNNGMNVVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPYADDFKG RVTMSSDTSTSTAYLEINSLRSDDTAIYYCARWSWDGYVYFDYWGQGTTVTVSSGGSGSGGGGS GGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSKKNKNSLAWYQKPGQPPKLLISWASTRE SGIPDRFSGSGGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQGTREIK
12	AH3 的 CD33 HL	人I	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGCTGGAGCTGAGGTGAAAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCTCTGC AAGGTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAGCAGGCTCCAGACAGGGT TTAGAGTGGATGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAAACATATGCTGATGACTTCAAGGGA CGGTTACCATGTCTTCGGATACCTCTACAGACACTGCCTATTGGAAATCAACAGCCTCAGAAGT GATGACACGGCTATATATTACTGTGCGCGCTGGAGTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTCTTGCGCGCGGGCTCC GGTGGTGGTGGTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGCGGAG AGGACCACCATCACTGCAAGTCCAGCAGAGTGTTTATAGACAGCTCCAAAGATAAGAACTCCTTA GCTTGGTACCAGAGAAACAGGACAGCTCCTAAATACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGA TCCGGGATCCCTGACCGATTGAGTGGCAGCGGTCTGGGACAGATTTCACCTCTCATAATTGACAGC CTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCCTTTGGC CAAGGACACGACTGGAGATTAAA
13	CD33 AH3 HL x H2C HL	人I	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYFTFNNGMNVVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPYADDFKG RVTMSSDTSTSTAYLEINSLRSDDTAIYYCARWSWDGYVYFDYWGQGTTVTVSSGGSGSGGGGS GGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSKKNKNSLAWYQKPGQPPKLLISWASTRE SGIPDRFSGSGGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQGTREIKSGGGSGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNVVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYVCVRHGNFNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGSGSGGGSGGGGS QTVVTVQEPSSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRLIGGTFKFLAPGTPARFSG SLLGKKAALTLGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGKLTVL
14	CD33 AH3 HL x H2C HL	人I	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGCTGGAGCTGAGGTGAAAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCTCTGC AAGGTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAGCAGGCTCCAGACAGGGT TTAGAGTGGATGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAAACATATGCTGATGACTTCAAGGGA CGGTTACCATGTCTTCGGATACCTCTACAGACACTGCCTATTGGAAATCAACAGCCTCAGAAGT GATGACACGGCTATATATTACTGTGCGCGCTGGAGTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC

[0353]

TACTGGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCCTGGCGGGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGSCGAG AGGACCAACATCAACTGCAAGTCCAGCAGAGTGTCTTACACAGTCCAGAAATAAGAACTCCTTA GCTTGTACACAGCAGAAACAGGACAGCCTCTAAATTAATCTCTCTCTGGGCATCTACGGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTGAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGC CTGAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGACACGACTGGAGATTAAATCCGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGAGCTGGTCGAGTCTGGA GGAGATTGGTGACGCTGGAGGTCAATGAAACTCTCATGTGACGCTCTGGATTCACTTCAAT AAGTACGCCATGAACCTGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGTTTGAAATGGGTTGCTCGCATAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATATATGCCGATTCTAGTGAAGACAGGTTCACTCTCCAGA GATGATCAAAAAACACTGCCCTATCTACAAATGAACAACCTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTAC TACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCTACTGGGCTTACTGGGCCAAGGG ACTCTGGTCAACGCTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTTGGCGGGCGGCTCCGGTGGTGGTCTCT CAGACTGTGTGACTCAGGAACCTTCACTACCGTATCACTGGTGGACAGTCACTCACTGTGT GGCTCCTCGACTGGGCTGTACATCTGGCTACTACCCAACTGGTCCACAAAAACAGGTCAG GCACCGGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGC TCCCTGCTTGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAAGATAT TACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCTTA				15
QVQLVQSGAEVKKPGESVKVCKASGYTFTNYGMNWRQAPQGQGLEWMGWINTYTGEPTYADDFKG RVTMSSDTSTSTAYLEINSLRSDDTAIYICARWSWSDGYVYFDYWQGTVTVSSGGGSGGGGS GGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTTINCKSSQSVLDSKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGGTDFLTIDSLQPEDSATYYCQSAHFTITFGQGRLEIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSAASGFTFNSYAMNWRQAPKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGS QTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLITGGTKFLAPGTIARFSG SLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWFVGGTKLTVL	aa	人	CD33 AH3 HL x F-12Q HL	16
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAAAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCTGTC AAGGTACGGGGTATACCTTCACAAACATAGGAATGAACCTGGGTGAGGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGCTGGATAAAACACCTACACTGGAGAGCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGA	nt	人	CD33 AH3 HL x F-12Q HL	

[0355]

18	CD33 AH3 HL x I2C HL	人工	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAAAAGCCTGGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAAGTGGTGGAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACTATATGCTGATGACTTCAAGGGA CGGTTACCATGTCTTCGGATACCTCTACAGCACTGCCTATTTGGAATAACAACAGCCTCAGAAGT GATGACACGGCTATATATTACTGTGCGGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTTGAC TACTGGGGCCAAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCCTGGCGGCGGGCTCC GGTGGTGGTGGTCTTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAG AGGACCACTCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTCTTAGACAGCTCCAAAGATAAGAACTCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACAGGACAGCCTCCTAAATTAATCTCTTCTGGCATCTACGCGGGA TCCGGGATCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACCTCTCACATTGACAGC CTGAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGTGGTGGTCCGAGGTGCAGTGGTCGAGTCTTGA GGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGTCAATTGAACTCTCATGTGCGCTCTGGATTCACTTCAAT AAGTACGCCATGAAGTGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGTTTGGAAATGGTGTGCTCGCATAAAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTTCAGTGAACACAGGTTCAACATCTCCAGA GATGATTCAAAAACACTGCCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAACTGAGGACACTGCCGTGTAC TACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGSCCAAGG ACTCTGGTCAACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGGCGGGCTCCGGTGGTGGTGGTCT CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACCTCACCTATCACCTGGTGAACAGTCACACTCACTTGT GGTCCCTCGACTGGGCTGTACATCTGGCACTACCCAACTGGGTCCCAACAAAACAGGTCAG GCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGC TCCCTGCTTGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGACAGATAT TACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGGTGGTGGAGGAACCAAACTGACTCTCCTTA
19	AF5 的 CD33 VH	人工	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFITNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYITGEPTVADDFKG RVTMTSDTSTSTAYLELHLNLRSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFYFDYWGQGTTVTVSS
20	AF5 的 CD33 HCDR1	人工	aa	NYGMN
21	AF5 的 CD33 HCDR2	人工	aa	WINTYITGEPTVADDFKG

[0356]

22	AF5 的 CD33 HCDR3	人	aa	WSWSDGYVYFDY
23	AF5 的 CD33 VH	人	nt	CAGGTGACGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCCTGGAGCGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAAGTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAAAGTGGATGGCTGGATAAACACACCTACACTGGAGAGCCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGA CGGTTACCATGACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATTGGAACTCCACAACTCAGAAAT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCTGGAGTTGGAGTGATGTTACTACGTTTACTTTTGAC TACTGGGGCCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCA
24	AF5 的 CD33 VL	人	aa	DIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSKKNKNSLAWYQQKPGQPPLKLLLSWASTRESGIPD RFGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQGRLEIK
25	AF5 的 CD33 LCDR1	人	aa	KSSQSVLDSKKNKNSLA
26	AF5 的 CD33 LCDR2	人	aa	WASTRES
27	AF5 的 CD33 LCDR3	人	aa	QSAHFPIIT
28	AF5 的 CD33VL	人	nt	GACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGGGAGAGGACCACCATCAAC TGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGATAAAGAACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAG AAACCGACACAGCTCCTAAATTACTCTCTTCTGGGCATCTACGCGGAATCCGGGATCCCTTGAC CGATTGAGTGGCAGCGGCTCTGGGACAGATTCTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGAT TCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCGATCACCTTTGGCCCAAGGGACACGACTG GAGATTAA
29	AF5 的 CD33HL	人	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFITNYGMNWKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPTYADDFKG RVTMTSDTSTSTAYLELHNLRSDDTAVYCARWSWSGDYVYFDYWQGTITVTVSSGGSGSGGGS GGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSKKNKNSLAWYQQKPGQPPLKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGSGTDFLTITIDSLQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQGRLEIK
30	AF5 的 CD33 HL	人	nt	CAGGTGACGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGCGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAAGTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAAAGTGGATGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGA CGGTTACCATGACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATTGGAACTCCACAACTCAGAAAT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGGCTGGAGTTGGAGTGATGTTACTACGTTTACTTTTGAC

[0358]

			AGTAAATATAATAATTATGCAACATATATATGCCGATTTCAGTGAAAGACAGGTTACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAACACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAACACTGAGGACACTGCCGTGTAC TACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGTAATAGCTACATCTCTACTCTGGGCTTACTGGGGCCAAAGG ACTCTGGTCAACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCCTGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTCTCT CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACCTACCGTATCACCTGGTGAACAGTCACACTCACTTGT GGCTCTCGACTGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCAAACTGGTCCAAACAAAAACAGGTCAG GCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCTCGCCCCGGTACTCTGCCAGATTCTCAGGC TCCCTGCTTGGAGGCAAGGTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAAATAT TACTGTGCTCTATGTTACAGCAACCGCTGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCTCTA
33	CD33 AF5 HL x F12Q HL	人	aa
34	CD33 AF5 HL x F12Q HL	人	nt

[0359]

35	CD33 AF5 HL x I2C HL	人工	aa	GGAGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACACTTCAAT AGCTACGCCATGAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGAATGGGTGCTCGCATAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTAGTGAAGGAGGTTTACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAATTGAAACTGAGGACACTGCCGTGTAC TACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACGTTTCTTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAAGG ACTCTGTCACCGTCTCCTCAGTGGTGGTGGTCTTGGCGCGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTCTT CAGACTGTGTGACTCAGGAACCTTCACTACCGTATCACCTGGTGGACAGTCACACTCACTTGT GGTCTCGACTGGGCTGTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCAAACAAACAGGTCAG GCACCCGCTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCTCGCCCCGGTACTCTGCCAGATTCTCAGGC TCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAAATAT TACTGTGTTCTATGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCCGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCTTA
36	CD33 AF5 HL x I2C HL	人工	nt	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFITNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYITGEPTVADDFKG RVTMTSDTSTSTAYLELHLNLRSDDTAVYCARWSWDGYVYFDYWQGQTTTVTVSSGGSGSGGGGS GGGSDIVMTQSPDLSLTSLGERTTINCKSSQSVLDSKKNKSLAWYQKPGQPPKLLISWASTRE SGIPDRFSGSGSTDFLTIDSLQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQGTREIKSGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGSGSGSGGGGS QTVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSG SLLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGTKLTVL CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGCGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGCTAGCGGGTATACCTTCAAACTATGGAATGAAGTGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAAAGTGGATGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGA CGGGTACCATGACTTCGGTATACCTTACCAGCACTGCCCTATTGGAACTCCACAACTCAGAAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGGCTGGAGTTGGAGTGTGAGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAAGGCACTACGGTCAACCTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTTGGCGCGGGGCTCC GGTGGTGGTGGTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAG AGGACCAACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTATTAGACAGCTCCAAAGATAAGAACTCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACAGGACAGCTCTAAATTACTCTTTCTCTGGGCATCTACCGGGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACCTCTCACTATTGACAGC

[0360]

				CTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGAGCTGGTCGAGTCTGGA GGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCAATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAAT AAGTACGCCATGAACCTGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCTAGTGAAAGACAGGTTCAACATCTCCAGA GATGATTCAAAAACACCTGCCTATCTACAAATGAACAACCTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTAC TACTGTGTGAGACATGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCTACTGGGCTTACTGGGCTCAAGGG ACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTTGGCGGCGGGCTCCGGTGGTGGTGGTCTCT CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTACCGTATCACTGGTGGACAGTCACTCACTTGT GGCTCCTCGACTGGGGCTGTACATCTGGCAACTACCCAACTGGTCCAAACAAACAGGTCAG GCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGC TCCCTGCTTGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAATAT TACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCTGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA QVQLVQSGAEVKKPESVKVSCKASGYTFNYGMNWKQAPGQGLKWMGWINTYTGTEPTADDFKG RVTMTTDTSTSTAYMEIRNLNRDNTAVYCARWSWSGDYVYFDYWGQGTFTVTVSS
37	AC8 的 CD33 VH	人I	aa	
38	AC8 的 HCDR1	人I	aa	
39	AC8 的 HCDR2	人I	aa	
40	AC8 的 HCDR3	人I	aa	
41	AC8 的 CD33 VH	人I	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAATGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAAACATATGCTGATGACTTCAAGGGA CGGGTTACCATGACTACGGATACCTCTACCGACACTGCCCTATATGGAATCCCGCAACCTCAGAAAT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGGTACTACGTTTACTTTTGTGAC TACTGGGGCCCAAGGCACACTACGGTCAACCGTCTCCTCA
42	AC8 的 CD33 VL	人I	aa	DIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSKNKNSLAWYQQKPGQPPLLLSWASTRESGIPD

[0361]

43	AC8 的 CD33 LCDR1	人Ⅰ	aa	RFSGSGTGDTFTLIDSLQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQTRLEIK KSSQSVLDSSKNKNSLA
44	AC8 的 CD33 LCDR2	人Ⅰ	aa	WASTRES
45	AC8 的 CD33 LCDR3	人Ⅰ	aa	QQSAHFPIIT
46	AC8 的 CD33 VL	人Ⅰ	nt	GACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGCGGAGAGACCACCATCAAC TGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTAGACAGCTCCAAGAAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAG AAACCAGGACAGCCCTCCTAAATTACTCTTCTTGGGCACTACGCGGGAATCCGGGATCCCTTGAC CGATTGAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACCTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGAT TCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCAGTCACTTTTGGCCAAAGGACAGCACTG GAGATTAAA
47	AC8 的 CD33 HL	人Ⅰ	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKKASGYTFNYGMNVWKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPITYADDFKG RVTMTDTSTSTAYMEIRNLNRNDTAVYYCARWSWDGYVYFDYWQGQTTVTVSSGGSGSGSGGS GGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSKNKNSLAWYQQKPPKPLLISWASTRE SGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQTRLEIK
48	AC8 的 CD33 HL	人Ⅰ	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCACTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAAGTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGA CGGTTACCATGACTACGGATACCTCTACAGCACTGCCATATATGAAATCCGCAACCTCAGAAAT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGTCTGGCGGCGGGCTCC GGTGGTGGTGGTCTTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGCGGAG AGGACCACCACTCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAAATAAGAACTCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTTAAATTACTCTTCTTCTGGGCATCTACGCGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTGAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTTCACTCTCACTATTGACAGC CTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCCGATCACCTTTGGC CAAGGGACACGACTGGAGATTAAA
49	CD33 AC8 HL x H2C	人Ⅰ	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKKASGYTFNYGMNVWKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPITYADDFKG

[0362]

HL				RVTMTTDTSTSTAYMEIRNLRNDDTAVYCARWSWDGYVYFDYWGQCTTVTVSSGGSGGGGS GGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLSSKNKNSLAWYQKPGPPKLLISWASTRE SGIPDRFSGSGGTDFLTIDSLQPEDSATYYCQQAHPPIITFGQGTRELEIKSGGGSEVQLVESG GGLVQPGSLKLSAASGFTFNKYAMNWRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNKLTEDTAVYCVRHGNGNSYISYWAYWGQTLTVTVSSGGSGGGSGGGGS QTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSG SLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGKLTVL
50	CD33 AC8 HL x H2C HL	人	nt	CAGGTGACGCTGGTGAGCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAAGTGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGT TTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGA CGGTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAATCCGCAACCTCAGAAAT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAAGGCACTACGGTCAACGCTCTCCTCAGGTGGTGGTGTCTGGCGGGGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAG AGGACCAACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGAACTCCTTA GCTTGGTACCAGAGAAACCAGGACAGCTCCTAAATTAATCTCCTTTCTGGGCATCTACGGGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTGAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACCTCTCACTATTGACAGC CTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCCTTTGGC CAAGGACACGACTGGAGATTAAATCCGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGA GGAGGATTGGTGCAGCTGGAGGTCAATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAAT AAGTACGCCATGAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAGGGTTTGGAAATGGGTGCTCGCATAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTTCAGTGAAGACAGGTTTCACTATCTCCAGA GATGATTCAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAACTGAGGACACTGCGGTGTAC TACTGTGTGAGACATGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCTCTACTGGCTTACTGGGCGCAAGGG ACTCTGGTCAACGCTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTTGGCGGCGGGCTCCGGTGGTGGTGGTCT CAGACTGTGTGACTCAGGAACCTTCACTACCGTATACCTGGTGGACAGTCACACTCACTTGT GGCTCCTCGACTGGGCTGTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGTCCAAACAAAAACAGGTCAG GCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCTCGCCCCGGTACTCTCTGCCAGATTCTCAGGC TCCCTGCTTGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGAGAAATAT

[0363]

51	CD33 AC8 HL x F12Q HL	人	aa	TACTGTGCTCTATGTACAGCAACCGCTGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCTA QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFNTYGMNVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPYVADDFKG RVTMTDTSTSTAYMEIRNLNRDDTAVYCARWSWDGYVYFDYWQGTQTVTVSSGGSGSGGGGS GGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVDSSKNKNSLAWYQKPGQPPKLLISWASTRE SGIPDRFSGSGGTDFLTIDSLQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQGRLEIKSGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSAASGFTFNSYAMNWRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISR DDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCYVRHGNFGNSYVSWWAYWGQTLTVTVSSGGSGSGGGSGGGGS QTVVTEPESLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSG SLGGKAAALTLGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGTKLTVL
52	CD33 AC8 HL x F12Q HL	人	nt	CAGGTCCAGCTGGTGCAGCTCTGGAGCTCAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAAAGTGGATGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAAACATATGCTGATGACTTCAAGGGA CGGTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAATCCCGCAACCTCAGAAAT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAAGGCCTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGGGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGGAG AGGACCAACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTAGACAGCTCCCAAGATAAGAACTCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCTCCTAAATTACTCCTTTCTCTGGGCATCTACCGGGAA TCCGGATCCCTGACCGATTGAGTGGCAGCGGGTCTGGACAGATTTCACCTCCTACATATGACAGC CTGCAGCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGTCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGA GGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGTCAATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACACCTCAAT AGCTACGCCATGAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAGGGTTTGGAAATGGGTGCTCGCATAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTAGTGAAGGAGGTTTACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAATGAAACTGAGGACACTGCCGTGTAC TACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGTAATAGCTACGTTTCTTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAAGG ACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTTGGCGCGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTCTCT CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTACCGTATCACCTGGTGGAAACAGTACACACTGCTGT GGCTCCTCGACTGGGGTGTTCATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCCAACAAAAACAGGTTCAG

[0365]

					CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGAACAGTCACACTCACTTGTGGTCCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCCAACAAAAACAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCTCCAGATTCTCAGGC
					TCCCTGCTTGAGAGCAAGGCTGCCCTCACCCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAAATAT
					TACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGCTGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
55	AH11 的 CD33 VH	人	aa		QVQLVQSGAEVKKPESVKVSCKASGYTFTNYGMNVKQAPGQGLKMWGWINITYTGEPTVADDFKG
56	AH11 的 CD33 HCDR1	人	aa		RVTMTSDTSTSTAYMEISSLRSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTITVTVSS
57	AH11 的 CD33 HCDR2	人	aa		NYGMN
58	AH11 的 CD33 HCDR3	人	aa		WINTYTGEPTVADDFKG
59	AH11 的 CD33 VH	人	nt		WSWSDGYVYFDY
					CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC
					AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAAGTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT
					TTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCCAACATATGCTGATGACTCAAGGGA
					CGGGTTACCATGACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAATCAGCAGCCTCAGAAGT
					GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC
					TACTGGGGCCAAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCA
60	AH11 的 CD33 VL	人	aa		DIVMTQSPDLSLTIVSLGERTTINCKSSQSVLDSKKNKNSLAWYQQKPKQLLLSWASTRESGIPD
61	AH11 的 CD33 LCDR1	人	aa		RFGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFFITFGQGTRLEIK
62	AH11 的 CD33 LCDR2	人	aa		KSSQSVLDSKKNKNSLA
63	AH11 的 CD33 LCDR3	人	aa		WASTRES
					QQSAHFPIT

[0366]

64	AH11 的 CD33 VL	人工	nt	GACATCCTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGACCACCATCAAC TGCAAGTCCAGCCAGAGTGTCTTAGACAGCTCCAAGAAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAG AAACGAGACAGCCTCCTAAATTAATCTCTTCTCTGGGATCTACGGGGAATCCGGGATCCTCTGAC CGATTCACTGGCAGCGGTCTGGGACAGATTTCACCTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGAT TCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAAGGACACGACTG GAGATTAAA
65	AH11 的 CD33 HL	人工	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFNTYGMNVKQAPGQGLKMWGINTYTYGPTYADDFKG RVTMTSDTSTSTAYMEISSLRSDDTAVYCARWSWDGYVYFDYWGGTFTVTVSSGGSGGGGS GGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSKKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPIITFGQGRLEIK
66	AH11 的 CD33 HL	人工	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGACTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGTGGTGAAGCAGGCTCCAGACAGGGT TTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGACCAACATATGCTGATGACTCAAGGGA CGGTTACCATGACTTCGGATACCTCTACCAGCAGTCTGCTATATGGAATCAGCAGCCTCAGAAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGAGTGTGAGTACTACGTTACTTTTGAC TACTGGGCCCCAAGGCACTACGGTCAACCTCTCCTCAGTGGTGGTGTCTGGCGCGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTCTCTGGGCGAG AGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTCTTAGACAGCTCCAAGAAATAAGAACTCCTTA GCTTGGTACACAGCAAAACCAGGACAGCTCCTAAATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTA TCCGGGATCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGTCTGGGACAGATTTCACCTCTCCTATTTGACAGC CTGACGCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTTGGC CAAGGGACACGACTGGAGATTAAA
67	CD33 AH11 HL x H2C HL	人工	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFNTYGMNVKQAPGQGLKMWGINTYTYGPTYADDFKG RVTMTSDTSTSTAYMEISSLRSDDTAVYCARWSWDGYVYFDYWGGTFTVTVSSGGSGGGGS GGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSKKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPIITFGQGRLEIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWNVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGSGGGSGGGGS QTVVTQEPSSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNVVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSG

[0367]

68	CD33 AH11 HL x H2C HL	人	nt	SLGGKAAALTLGVPEDAEYYCALWYSNRWVFGGKLTVL CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTCAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGACAGGGT TAAAGTGGATGGCTGGATAAACACCTACACTGAGAGCCAAACATATGCTGATGACTTCAAGGGA CGGGTTACCATGACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAATCAGCAGCCCTCAGAAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGCCCAGGCCTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGTCTGGCGGGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGCTGTCTCTGGGCGAG AGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGAACTCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCTCCTAAATTACTCCTTTCTCTGGGCATCTACCGGGGAA TCCGGATCCCTGACCGANTCAGTGGCAGCGGCTCTGGACAGATTTCACCTCTCACTATTGACAGC CTGCAGCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGTCCGAGGTGCGAGCTGGTCGAGTCTGGA GGAGGATTGGTGCAGCTGGAGGTCAATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTTCACCTTCAAT AAGTACCCCATGAACCTGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGTTTGGAAATGGGTTGCTCGCATAAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCACTGAGTGAAGACAGGTTTACCATCTCCAGA GATGATCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACACTTGAACACTGAGGACACTGCCGTGTAC TACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAAGG ACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGGCGGCGCTCCGGTGGTGGTGGTCT CAGACTGTGTGACTCAGGAACCTTCACCTACCGTATCACCTGGTGGAAACAGTCACACTCACTTGT GGCTCCTCGACTGGGGTGTACATCTGGCTACTACCCAACTGGGTCCAAACAAACAGGTCAG GCACCCCGTGGTCTATAGGTGGGACTAAGTTCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGC TCCCTGCTTGGAGGCAAGGTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGGATGAGGAGAAATAT TACTGTGCTCTATGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGCTCTA
69	CD33 AH11 HL x F12Q HL	人	aa	QVQLVQSGAEVKKPESVKVSCKASGYTFNYGMNVKQAPQGLKWMWINITYTGEPTVADDFKG RVMTSDTSTSTAYMEISSLRSDDTAVYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTTVTVSSGGSGSGGGGS GGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSKKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLISWASTRE SGIPDRFSGSGGTDFLTITIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPIITFGQGTLEIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGLSLKLSAASGFTFNSYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISR

[0368]

				DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYVCVRHGNFNGNSYVSWWAYWQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGS QTVTVQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGTTKLTVL
70	CD33 AH11 HL x F12Q HL	人工	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGA CGGGTTACCATGACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAATCAGCAGCCTCAGAAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAAGCACTACGGTCAACGCTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGGGCGGGCTCC GGTGGTGGTGGTCTTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAG AGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTGTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGAACTCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCCAGGACAGCCTCCTAAATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTA TCCGGGATCCCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACCTCACTATTGACAGC CTGCAGCCTGAAGATTCTGCACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCTCACTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGACACGACTGGAGATTAAATCCGAGGTGGTGGTCCGAGGTGCAGTGGTGCAGTCTGGA GGAGATTGGTGCAGCCTGGAGGTCAATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAAT AGCTACGCCATGAACTGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGTTTGGAAATGGGTTGCTCGCATAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTTCAGTGAAGCAGGTTCAACATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACCTTGAAACTGAGGACACTGCCGTGTAC TACTGTGTGAGACATGGAACTTCGGTAATAGTACGTTTCTCTGGTGGGCTTACTSGGGCCAAAGG ACTCTGGTCAACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGGGCGGGCTCCGGTGGTGGTGGTCT CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACCTACCGTATCACCTGGTGGAAACAGTCACACTCACATTGT GGCTCCTCGACTGGGGCTGTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAAACAAACCCAGGTTCAG GCACCCGCTGGTCTAAATAGGTGGGACTAAGTTCTCTGCCCGGCTACTCTCTGCCAGATTCTCAGGC TCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCGAATAAT TACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCCGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCTCTA
71	CD33 AH11 HL x I2C HL	人工	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKCASGYTFTNYGMNVWVKQAPGQGLKMWGINTYTGPTVADDFKG RVMTSDTSTSTAYMEISSLRSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGITVTVSSGGGGSGGGGS GGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRE

[0370]

73	B3 的 CD33 VH	人I	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFITNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGETNADKFKQG RVFTSDTSTSTAYMELRNLSKDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTVTVSS
74	B3 的 CD33 HCDR1	人I	aa	NYGMN
75	B3 的 CD33 HCDR2	人I	aa	WINTYTGETNADKFKQG
76	B3 的 CD33 HCDR3	人I	aa	WSWSDGYVYFDY
77	B3 的 CD33 VH	人I	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCCTCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAAGTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGACAAACTATGCTGATAAGTTCAGGGA CGCGTTACCTTCACTTCGGATACCTCTACAGCACTGCCATATATGGAATCCCGCAACCTCAAAAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGTTACTACGTTTACTTTTGAC TACTGGGGCCCAAGGCACACTACGGTCACCGTCTCTCTCA
78	B3 的 CD33 VL	人I	aa	DIVMTQSPDSMTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSAWYQKPKQLLLSWASTRESGIPD RFGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQTRLDIK
79	B3 的 CD33 LCDR1	人I	aa	KSSQSVLDSSTNKNLSA
80	B3 的 CD33 LCDR2	人I	aa	WASTRE
81	B3 的 CD33 LCDR3	人I	aa	QQSAHFPIIT
82	B3 的 CD33 VL	人I	nt	GACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCAGACTCCATGACTGTGTCTCTGGCGGAGGACCACCATCAAC TGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTACAGCAG AAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCTCTTCTGGGCATCTACGGGGATCCGGGATCCCTGAC CGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTCACTCTCACTATTGACAGCCTGACGCTGAAGAT TCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAAGGACAGCACTG GACATTAAA
83	B3 的 CD33 HL	人I	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFITNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGETNADKFKQG RVFTSDTSTSTAYMELRNLSKDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTVTVSSGGSGGGSGGS GGGSDIVMTQSPDSMTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSAWYQKPKQLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQTRLDIK

[0371]

84	B3 的 CD33 HL	人工	nt	CAGGTGACGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGTAGCGGGTATACCTTCACAAATATGGAATGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGAGAGACAAACTATGCTGATAAGTTCCAGGGA CGCGTTACCTTTCACCTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCTATATGGAACCTCCGCAACCTCAAAAAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGAGTGTGCTACTACGTTTACTTTTGAC TACTGGGGCCAAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGTCTGGCGCGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCATGACTGTGTCTCTGGGCGGAG AGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTAGACAGCTCCAGCAATAAGAACTCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACACAGGACAGCTCCTAAATTACTCCTTTCCTGGGCATCTACGCGGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTTCACTCTCCTACTATTGACAGC CTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGACACGACTGGACATTAA
85	CD33 B3 HL x H2C HL	人工	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYFTFTNYGMNWKQAPGQGLEWMGWINTYTTGETNYADKFGQ RVFTTSDTSTSTAYMELRNLSDDTAVYYCARWSWDGYYVYFDYWGGTQTVTVSSGGSGGGGS GGGSDIVMTQSPDSMTVSLGERTTINCKSSQSLDSTNKNLSLAWYQKPGQPPLKLLISWASTRE SGIPDRFSGSGGTDFLTIDSLQPEDSATYYCQSAHPPIITFGQGRFLDIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNLTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGSGGGSGGGGS QTVVTQEPSTLVSPGGTFTLTGSSSTCAVTSYYPNWWYQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSG SLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGTKLTVL
86	CD33 B3 HL x H2C HL	人工	nt	CAGGTGACGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGTAGCGGGTATACCTTCACAAATATGGAATGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGAGAGACAAACTATGCTGATAAGTTCCAGGGA CGCGTTACCTTTCACCTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCTATATGGAACCTCCGCAACCTCAAAAAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGAGTGTGCTACTACGTTTACTTTTGAC TACTGGGGCCAAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGTCTGGCGCGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCATGACTGTGTCTCTGGGCGGAG AGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTAGACAGCTCCAGCAATAAGAACTCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACACAGGACAGCTCCTAAATTACTCCTTTCCTGGGCATCTACGCGGGAA

[0372]

87	CD33 B3 HL x F12Q HL	人	aa	TCCGGATCCCTGACGATTGAGTGGCAGCGGGTCTGGACAGATTTCACCTCTCACTATTGACAGC CTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGACACGACTGGACATTAAATCCGGAGGTGGTGGTCCGAGGTGAGCTGGTCGAGTCTGGA GGAGATTGGTGCAGCCTGGAGGTCAATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAAT AAGTACGCCATGAACCTGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAGGGTTTGAATGGGTGCTCGCATAAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCACTGAGTGAAGACAGGTTTCACTCTCCAGA GATGATCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAATTGAAACTGAGGACACTGCCGTGTAC TACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAAGG ACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGCGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTCT CAGACTGTGTGACTCAGGAACCTTCACTACCGTATCAGCTGGTGGACAGTCACACTCACTTGT GGTCTCGACTGGGCTGTACATCTGGCTACTACCAAACTGGGTCCAAACAAACAGGTCAG GCACCCGTGGTCTAATAGGTGGACTAAGTTCTCGCCCCGGTACTCTCTGCCAGATTCTCAGGC TCCCTGCTGGAGGCAAGGTGCCCTCAGCTCAGGCTCAGCCAGGATGAGGCAGAAATAT TACTGTGCTCTATGTTACAGCAACCGCTGGTGGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCTA QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYFTNYGMNVKQAPGQGLEWMWINTYITGETNYADKFQ RVFTSDTSTAYMEIHLNLSKDDTAVYICARWSWSDGYVYFDYWQGTTVTVSSGGSGSGGGG GGGSDIVMTQSPDSMTVSLGERTTINCKSSQSLDSTNKNLSAWYQOKPGQPPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGGTDFLTITIDSLQPEDSATYYCQOQSAHFPIITFGQGTSLDIKSGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSAASGFTFNYSAMNWRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYICVRHGNFNGSYVSWWAYWGQTLTVTVSSGGSGSGSGGGG QTVVTEPESLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNVQOKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSG SLLGKKAALTLGVQPEDEAEYCYLVWYNSRWVFGGTKLTVL
88	CD33 B3 HL x F12Q HL	人	nt	CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAAGTGGGTGAAGCAGGCTCCAGACAGGGT TTAGAGTGGATGGCTGGATAAACACACCTACACTGGAGACACAACTATGCTGATAAGTTCAGGGA CGGTTACCTTCACCTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCCTATATGGAACCTCCGCAACCTCAAAAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAAGGCATACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGCGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTCTCTGACATCGTGTATGACACAGTCTCCAGACTCCATGACTGTGTCTCTGGCGGAG

[0373]

AGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAATCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACAGGACAGCTCCTAAATTACTCCTTTCTCTGGGCATCTACGGGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGC CTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGACACGACTGGACATTAAATCCGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTTGA GGAGATTGGTGCAGCTGGAGGTCAATTGAAACTCTCATGTGCAGCTCTGGATTCACTTCAAT AGCTACGCCATGAACCTGGTCCGCCAGCTCCAGGAAAGGTTTGGAAATGGTTGCTCGCATAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTTCAGTGAAAGGAGGTTCACTCTCCAGA GATGATTCAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTAC TACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGTAATAGCTACGTTCTCTGGTGGCTTACTGGGGCCAAAGG ACTCTGGTCAACGCTCCTCAGTGGTGGTGGTCTGGCGCGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTCTCT CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAAACAGTCACTCACTTGT GGTCTCTCGACTGGGGCTGTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCAACAAAACAGGTCAG GCACCCGCTGGTCTAATAGGTGGGACTAAAGTTCTCGCCCCGGTACTCTGCCAGATTCTCAGGC TCCCTGCTTGGAGGCAAGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGAGAAATAT TACTGTGTTCTATGTTACAGCAACCGCTGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCTTA				89
QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYFTNYGMNWKQAPGQGLEWMGWINTYITGETNYADKFQ RVFTSDTSTSTAYMELRNLIKSDDTAVYYCARWSWDGYVYFDYWGGTTVTVSSGGSGSGGGG GGGSDIVMTQSPDSMTFVSLGERTTINCKSSQSVLSDSTNKNLAWYQOKPGPPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGGTDFLTIDSLQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQGTSLDIKSGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNLTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQTLTVTVSSGGSGSGSGGGG QTVTVQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSSTCAVTSGNYPNWVQOKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTFARFSG SLLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGTFKLTVL	aa	人	CD33 B3 HL x 12C HL	89
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGACCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCTTC AAGGTAGCGGGTATACCTTCAAACTATGGAATGAATGAATGGGTGAAGAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGCTGGATAAAACACCTACACTGGAGACACAACTATGCTGATAAGTTCAGGGA CGGTTACCTTCACTTCGGATACCTTACCAGCACTGCCTATATGGAACCTCCGCAACCTCAAAAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC	nt	人	CD33 B3 HL x 12C HL	90

[0375]

					GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGGTACTACGTTACTTTTAC TACTGGGGCCAAAGGCACACTACGGTCACCGTCTCTCTCA
96	F2 的 CD33 VL	人	aa		DIVMTQSPDLSVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSAWYQQKPGPPKLLSWASTRESGIPD RFGSGSGTDFLLTIDSLQPEDSATYCCQSAHFPIITFGQGRLEIK
97	F2 的 CD33 LCDR1	人	aa		KSSQSVLDSSTNKNLSA
98	F2 的 CD33 LCDR2	人	aa		WASTRES
99	F2 的 CD33 LCDR3	人	aa		QQSAHFPIIT
100	F2 的 CD33 VL	人	nt		GACATCGTATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGTCTGTGTCTCTGGGCGAGAGACACCATCAAC TGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAG AAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTCTGGGCATCTACGGGGAATCCGGGATCCCTGAC CGATTCAAGTGGCAGCGGCTCTGGGACAGATTTCACCTCTCATATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGAT TCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCAGTACCTTTGGCCAAAGGACACGACTG GAGATTAAA
101	F2 的 CD33 HL	人	aa		QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYFTFTNYGMNWVKQAPQGILEWMGWINTYTGFTNYADKFGQ RVFTSDTSTSTAYMELRNLSKDDTAVYYCARWSWDGYVYFYDWYQGTTVTVSSGGSGSGSGS GGGSDIVMTQSPDLSVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSAWYQQKPGPPKLLSWASTRE SGIPDRFSGSGSTDFLLTIDSLQPEDSATYCCQSAHFPIITFGQGRLEIK
102	F2 的 CD33 HL	人	nt		CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGACAACTATGCTGATAAGTCCAGGGA CGGTTACCTTCACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAACCTCCGCAACCTCAAAAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGGTACTACGTTACTTTTGAC TACTGGGGCCAAAGGCACACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGTCTTGGCGGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTCTTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGTCTGTGTCTCTGGCGGAG AGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGTCCACGAATAAGAACTCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGA TCCGGGATCCCTGACCCGATTCAAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACCTCTACTATTGACAGC

[0376]

103	CD33 F2 HL x H2C HL	人1	aa	CTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGACACGACTGGAGATTAA QVQLVSGAEVKKPGESVKVSKASGYFTNYGMNVKQAPGQGLEWMGWINTYTGENTYADKFGQ RVFTSDTSTSTAYMELRNLIKSDDTAVYCARWSWDGYVYFDYWGQGTIVTVSSGGSGGGGGS GGGSDIVMTQSPDSLVSISLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSLAWYQKPGQPPKLLISWASTRE SGIPDRFSGSGGTDFLTIDSLQPEDSATYCYQSAHPFITFGQGTRLEIKSGGGSEYQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNILKTEDTAVYCYVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTIVTVSSGGSGGGSGGGGS QTVVTQEPSTLVSPGGTIVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSG SLGGKAAALTLGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
104	CD33 F2 HL x H2C HL	人1	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAAGTGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGACAAACTATGCTGATAAGTTCAGGGA CGGTTACCTTCACCTTCGGATACCTCTACACAGCAGTGCCTATATGGAACCTCCGCAACCTCAAAAAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGCCCCAAGGCACTACGGTCAACGCTCTCTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGGCGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGTCTGTCTCTGGGCGAG AGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGGACAGCTCTTAAATTTACTCTCTTCTGGGCACTACCGGGAA GCTTGGTACACAGCAAGAACAGGACAGCTCTTAAATTTACTCTCTTCTGGGCACTACCGGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTCAAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACCTCTCACATTTGACAGC CTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGACACGACTGGAGATTAAATCCGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTTGA GGAGGATTGGTGCAGCTGGAGGTTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCTCTGGATTCACTTCAAT AAGTACCCCATGAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGTTTGGAAATGGGTTGCTCGCATAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAAGTGAAGACAGGTTCAACATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACAAGTGCCTATCTACAAATGAACAACTGAAACATGAGGACACTGCCGTGTAC TACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCTTACTGGGCTTACTGGGCGCAAGGG ACTCTGGTCAACCGTCTCTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTCTCT CAGACTGTGTGACTCAGGAACCTTCACTACCGGTATCACCTGGTGGAAACAGTCACTCACTTGT

[0377]

105	CD33 F2 HL x F12Q HL	人I	aa	GGCTCCTCGACTGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCAAACTGGGTCAACAAAAACAGGTCAG GCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGC TCCCTGCTTGGAGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCAGAGGATGAGCAGAAATAT TACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGTGTTCGGTGGAGGAACAACTGACTGTCCTA QVQLVQSGAEVKFESVKVSKASGYFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGETNYADKFQ RVFTSDTSTSTAYMELRNLIKSDDTAVYYCARWSNWDYVYFDYWGQTTVTVSSGGSGSGGGS GGGSDIVMTQSPDLSVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLAWYQKPGQPPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGGTFTLTIDSLQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQGRLEIKSGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISR DDSKNTAYLQMNLIKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQILVTVSSGGSGSGSGSGGS QTVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLISGVQPEDEAEYYCVILWYSNRWVFGGTKLTVL
106	CD33 F2 HL x F12Q HL	人I	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGACCTGGAGAGTCAGTCAAGTCTCCTGC AAGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAAGTGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGT TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGACAAACTATGCTGATAAGTCCAGGGA CGCGTTACCTTCAGTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCATATATGGAACCTCCGCAACCTCAAAAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGGCGCTGGAGTGGAGTATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAAGGCACTACGGTCAACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGTCTGGCGCGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTCTGTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGTCTGTGTCTCTGGCGGAG AGGACCACTCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTCAGACAGTCCACGAATAAGAACTCCTTA GCTTGGTACCAGCAAAACCAGGACAGCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCACTACGCGGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTGAGTGGCAGCGGCTGGGACAGATTTCACCTCTCACATTTGACAGC CTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGAGCTGGTGGAGTCTGGA GGAGGATTGGTGACGCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCACCTCTGGATTACCTTCAAT AGCTACGCCATGAAGTGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGTTTGGAAATGGTTGCTCGCATAGA ACTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTGAGTGAAGCAGGTTTACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAACACTGCCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAACTGAGGACACTGCCGTGTAC TACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGTAATAGCTACGTTTCTCTGGTGGCTTACTGGGSCCAAGGG

[0378]

107	CD33 F2 HL x I2C HL	人I	aa	ACTCTGGTCAACGCTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTCTGGCGCGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTCTCT CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTACCGTATCACCTGGTGGAAACAGTCACACTCACTTGT GGCTCTCGACTGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCAAACAAACACAGGTCAG GCACCCGCTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCTCGCCCCGGTACTCTCTGCCAGATTCTCAGGC TCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAAATAT TACTGTGTTCTATGTTACAGCAACCGCTGGTGTTCGGTGGAGGAACAAACTGACTGTCCTA QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFITNYGMNVKQAPGQGLEWMGWINTYITGETNYADKFQ RVFTSDTSTSTAYMELRNLIKSDDTAVYYCARWSWDGYVYFDYWQGQTTVTVSSGGSGGGGGS GGGSDIVMTQSPDLSVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLAWYQKPGQPPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGGTDFLTIDSLQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQGRLEIKSGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNVRQAPKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNLTEDTAVYYCVRHGTFGNSYISYWAYWGQTLTVTVSSGGSGGGSGGGGGS QTIVTQEPSTLTVSPGGTIVTLTCGSSSTCAVTSNYPNVVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSG SLLGKKAALTLGVQPEDEAEYCYVLWYSNRWVFGGKLTVL
108	CD33 F2 HL x I2C HL	人I	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAACCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAATGGGTGAAGCAGGCTCCAGCACAGGCT TTAGAGTGAGTGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGACAACTATGCTGATAAGTTCAGGGA CGGTTACCTTCACTTCGGTATACCTTACCAGCACTGCCTATATGGAACCTCCGCAACCTCAAAAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGCGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGTGTGTCTCTGGGCGAG AGGACCAACCATCAACTCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCCAGGACAGCTCCCTAAATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTAAT TCCGGGATCCCTGACCGATTCAAGTGGAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACCTCTCACTATTGACAGC CTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGCTTGCCCACTTCCCGATCACTTTGGC CAAGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTTGA GGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTTCACCTTCAAT AAGTACGCCCATGAACCTGGGTCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTGCTCGCATAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAAGTGAAGACAGGTTTCAACATCTCCAGA

[0379]

				GATGATTCAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACCTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTAC TACTGTGTGAGACATGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTACTGGGGCAAGGG ACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGTCTGGCGGGCGGCTCCGGTGGTGGTGTCT CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACCTACCGTATCACCTGGTGAACAGTCACACTCACTTGT GGTCTCTGACTGGGGCTGTACATCTGGCAACTACCCAACTGGTCCAAACAAAACAGGTCAG GCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGC TCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAAATAT TACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCCGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
109	B10 的 CD33 VH	人I	aa	QVLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFINYGMNVKQAPQGLEWMGWINTYTGPTYADKFQG RYTMTDTSTSTAYMEIRNLRSDDTAVYYCARWSWSGYYVYFDYWQGTTVTSS
110	B10 的 CD33 HCDR1	人I	aa	NYGMN
111	B10 的 CD33 HCDR2	人I	aa	WINTYTGPTYADKFQG
112	B10 的 CD33 HCDR3	人I	aa	WSWSDGYVYFDY
113	B10 的 CD33 VH	人I	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGTGAGTCAGTCAAGGTCCTCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACTATGCTGATAAGTTCAGGGA CGCGTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAAGCACTGCCATATATGGAATCCGCAACCTCAGAAAT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCA
114	B10 的 CD33 VL	人I	aa	DIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSNNKNSLAWYQQKPGQPCKILLSWASTRESGIPD RFSGSGSGTDFTLTIDGLQPEDSATYYCQQSAHFPIITFGQTRLEIK
115	B10 的 CD33 LCDR1	人I	aa	KSSQSVLDSNNKNSLA
116	B10 的 CD33 LCDR2	人I	aa	WASTRES
117	B10 的 CD33 LCDR3	人I	aa	QQSAHFPIIT
118	B10 的 CD33 VL	人I	nt	GACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGGGAGGAGACCACCATCAAC TGCAAGTCCAGCCAGAGTGTGTTTAGACAGCTCCAAACAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTACAGCAG

[0380]

119	B10 的 CD33 HL	人	aa	AAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGATCTACGGGGAATCCGGATCCCTGAC CGATTGAGTGGCAGCGGTTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACGGCCTGCAGCCTGAAGAT TCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGACAGCACTG GAGATTAAA QVQLVQSGAEVKKPESVKVSKASGYFTNYGMNWVKAPQGQLEWMGWINTYTGEPYADKFKQG RVTMTTDTSTSTAYMEIRNLRSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQTTVTVSSGGSGGGGS GGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSNNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGGTDFLTIDGLQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQGRLEIK
120	B10 的 CD33 HL	人	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGACCTGGTGAGTCAGTCAAGGTCCTCTGC AAGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGCT TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACTATGCTGATAAGTTCAGGGA CGGTTACCATGACTACGGATACCTCTACAGCACTGCCATATGGAATCCGCAACCTCAGAAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGGCTGGAGTTGGAGTATGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGCGCAAGGCACACTACGGTACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGTCTGGCGCGGGCTCC GGTGGTGGTGGTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGCGGAG AGGACCACCACTCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTAGACAGCTCCAACAATAAGAACTCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGTTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTACGGC CTGCAGCCTGAAGATTCTGCACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGGACACGACTGGAGATTAAA
121	CD33 B10 HL x H2C HL	人	aa	QVQLVQSGAEVKKPESVKVSKASGYFTNYGMNWVKAPQGQLEWMGWINTYTGEPYADKFKQG RVTMTTDTSTSTAYMEIRNLRSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQTTVTVSSGGSGGGGS GGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSNNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGGTDFLTIDGLQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQGRLEIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNGSYISWAYWGQTLTVTSSGGSGGGSGGGGS QTVVTQEPSPSLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTSGYYPNWWVQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSG SLLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGTKLTVL

[0381]

122	CD33 B10 HL x H2C HL	人	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGTGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACATATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGCTGGATAAAACACCTACACTGGAGAGCAACCTATGCTGATAAGTTCCAGGGA CGCGTTACCATGACTACGGATACCTCTACAGCACTGCCTATATGAAATCCGCAACCTCAGAAGT GATGACCGGCTGTATATTAATGCTGTGGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGCCAAGGCACTACGGTCAACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAG AGGACCAACATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTGTTTACACAGCTCCAAACAATAAGAACTCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACAGGACAGCCTCCTAAATTAATCTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTCACTGGCAGCGGTTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTTGACGGC CTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATGTTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGGACAGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGACGTGGTCGAGTCTGGA GGAGATTGGTGACAGCTGGAGGGTCAATTGAAACTCTATGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAAT AAGTACGCCATGAACCTGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGTTTGAAATGGGTTGCTCGCATAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATATATGCCGATTCACTGAAAGACAGGTTCACTATCCAGA GATGATTCAAAAACACTGCCCTATCTACAAATGAACAACCTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTAC TACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCTACTGGCTTACTGGGCCAAGGG ACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTTGGCGGCGGCGCTCCGGTGGTGGTGTCT CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTACCGTATCACTGGTGGAAACAGTCACTCACTTGT GGCTCCTCGACTGGGCTGTACATCTGGCTACTACCCAACTGGGTCCACAAAACCCAGGTGAG GCACCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGC TCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAAGATAT TACTGTGCTCTATGTTACAGCAACCGCTGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCTTA
123	CD33 B10 HL x F12Q HL	人	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFNYGMNWKQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYADKFKQG RVTMTTDTSTAYMEIRNLRSDDTAVYICARWSWSDGYVYFDYWQGTITVTVSSGGGGGGGGG GGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSNNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGGTDFLTIDGLQPEDSATYYCQSAHFPITTFGQGTREIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWRQAPKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNSYVSWWAYWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGGG

[0382]

124	CD33 B10 HL x F12Q HL	人工	nt	QTVVTQEPSTLVSPGGTIVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSG SLGGKAAALTLGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKTLTVL CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGTGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAATGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGATGGGCTGGATAAAACACCTACACTGGAGGCCAACCTATGCTGATAAGTTCCAGGGA CGGTTACCATGACTACGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGAAAATCCGCAACCTCAGAAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGCCCAGGCACTACGGTCAACGCTCTCTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGGCGGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAG AGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTCTTAGACAGCTCCAAACAATAAGAACTCCTTA GCTTGTGACAGCAGAAACAGGACAGCCTCCTAAATTACTCTTCTTCTGGGCATCTACGCGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGTTCTGGGACAGATTTTCACTCTCACATATGACGGC CTGACGCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGACACGACTGGAGATTAAATCCGAGGTGGTGGTCCGAGGTGCAGTGGTGGTGGTCTGGA GGAGATTGGTGACGCTGGAGGTCAATGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAAT AGCTACGCCATGAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGTTTGGAAATGGGTTGCTCGCATAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATATGCCGATTTCAGTGAAAGGCAAGGTTTCACTTCCAGA GATGATCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAATTGAAAACCTGAGGACACTGCGGTGTAC TACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACGTTTCTGTTGGGCTTACTGGGCGCAAGGG ACTGTGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTTGGGCGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTCTTCT CAGACTGTGTGACTCAGGAACCTTCACTACCGTATCACCTGGTGGAAACAGTCACTCACTTGT GGCTCCTCGACTGGGCTGTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGTCCAAACAAACAGGTCAG GCACCCGCTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCTTCCGCCCCGGTACTCTGCCAGATTCTCAGGC TCCCTGCTTGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGAGAAATAT TACTGTGTTCTATGTTACAGCAACCGCTGGTGTTCGTTGGAGGAACCAAACTGACTGTCTTA
125	CD33 B10 HL x l2C HL	人工	aa	QVQLVSGAEVKKPGESVKVSKASGYFTNYGMNWKQAPGQGLEWMGWINTYTGEPYADKFKQG RVMTTDTSTSTAYMEIRNLRSDDTAVYICARWSWSGDYVYFDYWGQGTIVTVSSGGSGSGSGGS GGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSNNKNSLAWYQKPGQPPKLLISWASTRE SGIPDRFSGSGGTDFLTITIDGLQPEDSATYYCQSAHFPITFGQGTRELEIKSGGGSGSEYQLVESG

[0384]

128	E11 的 CD33 HCDR1	人I	aa	NYGMN	
129	E11 的 CD33 HCDR2	人I	aa	WINTYTGEPTYADKFQG	
130	E11 的 CD33 HCDR3	人I	aa	WSWSDGYVYVFDY	
131	E11 的 CD33 VH	人I	nt	CAGGTGCAGTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGTGAAGAAAGCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCTGC AAGGCTAGCGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACTATGCTGATAAGTTCAGGGA CGGTTACCATGACTACGGATACCTCTACAGCACTGCCTATATGGAATCCGCAACCTCGGAGGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGCGCAAGGCACCTTCGGTCAACGTCCTCTCA	
132	E11 的 CD33 VL	人I	aa	DIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNKSLAWYQQKPKLLLSWASTRESGIPD RFGSGSGIDFTLTIDSPQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQGRLEIK	
133	E11 的 CD33 LCDR1	人I	aa	KSSQSVLDSSTNKNKSLA	
134	E11 的 CD33 LCDR2	人I	aa	WASTRES	
135	E11 的 CD33 LCDR3	人I	aa	QQSAHFPIIT	
136	E11 的 CD33 VL	人I	nt	GACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGCGAGAGGACCACCATCAAC TGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAG AAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTCTGGGCTCTACGGGGAATCCGGGATCCCTGAC CGATTGAGTGGCAGCGGCTGTGGACAGATTCACTCTCACTATTGACAGCCCGCAGCCTGAAAGAT TCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCAGTCACTTTGGCCCAAGGACAGCACTG GAGATTAAA	
137	E11 的 CD33 HL	人I	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKYSCASGYFTFNNGMNWVKQAPQGLEWMGWINTYTGEPYADKFQG RVTMTTDTSTAYMEIRNLGGDDTAVYICARWSWSDGYVYVFDYWGGTSVTVSSGGSGGGGS GGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNKSLAWYQQKPKPPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQGRLEIK	
138	E11 的 CD33 HL	人I	nt	CAGGTGCAGTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGTGAAGAAAGCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCTCTGC AAGGCTAGCGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT	

[0385]

139	CD33 E11 HL x H2C HL	人	aa	TTAGAGTGGATGGCTGGATAAAACACCTACACTGGAGAGCCAAACCTATGCTGATAAGTTCCAGGGA CGCGTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAATCCGCAACCTCGGAGGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAAGCACTTCGGTCACCGTCTCCTCAGTGGTGGTGGTCTGGCGGGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGCGGAG AGGACACCATCAACTGCAAGTCCAGCAGAGTGTTTAGACAGTCCACGAATAAGAACTCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTCTGGGCATCTACCGGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTGAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTTCACTCTCACTATTGACAGC CCGACGCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGACACGACTGGAGATTAA QVQLVQSGAEVKKPESVKVSCKASGYTFNTYGMNVKQAPQGQGLEWMGWINTYTGEPYADKFQ RVMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWDGYVYFDYWGQTSVTVSSGGSGSGGGS GGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSLDSTNKNLSAWYQKPGQPPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGSTDFLTIDSPQPEDSATYYCQSAHPFITFGQGRLEIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNVVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNLTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQTLTVTVSSGGSGSGGSGGGS QTVVTQEPSTLVSPGGSTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNVVQKPGQAPRGILGGTKFLAPGTPARFSG SLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
140	CD33 E11 HL x H2C HL	人	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGTGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGT TTAGAGTGGATGGCTGGATAAAACACCTACACTGGAGAGCCAAACCTATGCTGATAAGTTCCAGGGA CGCGTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAATCCGCAACCTCGGAGGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAAGCACTTCGGTCACCGTCTCCTCAGTGGTGGTGGTCTGGCGGGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGCGGAG AGGACACCATCAACTGCAAGTCCAGCAGAGTGTTTAGACAGTCCACGAATAAGAACTCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTCTGGGCATCTACCGGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTGAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTTCACTCTCACTATTGACAGC CCGACGCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGC

[0386]

141	CD33 E11 HL x F12Q HL	HL x 人	aa	CAAGGACACGACTGGAGATTAAATCCGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCGACTCTGGA GGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGTCAATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAAT AAGTACGCCATGAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGTTTGGAATGGGTGCTCGCATAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCACTGAAAGACAGGTTCAACATCTCCAGA GATGATTCAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTAC TACTGTGTGAGACATGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGCTTACTGGGCCAAGG ACTCTGCTACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGTCTGCGCGCGCGGCTCCGGTGGTGGTGTCTCT CAGACTGTGTGACTCAGGAACCTTCACTACCGTATCACTGGTGGACAGTCACACTCACTTGT GGCTCCTCGACTGGGCTGTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGTCCAAACAAAAACAGGTCAG GCACCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGC TCCCTGCTTGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAAATAT TACTGTGCTCTATGTTACAGCAACCGCTGGGTGTTCCGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCTTA
142	CD33 E11 HL x F12Q HL	HL x 人	nt	QVQLVSGAEVKPGESVKVSKASGYTFNYGMNVKQAPGQGLEWMGWINTYTGEPYADKFKQG RVTMTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWDGYYVYFDYWQGQTSVTVSSGGSGGGGS GGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSLDSTNKNLSLAWYQKPGQPPKLLISWASTRE SGIPDRFSGSGSTDFLTIDSPQPEDSATYYCQQAHPPIITFGQGTRELEIKSGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSAASGFTFNSYAMNWRVQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISR DDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNFGNSYVSWWAYWGQTLTVTVSSGGSGGGSGGGGS QTVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSG SLLGKRAALTLGTVQPEDEAEYCYVLWYSNRWVFGGKLTVL
142	CD33 E11 HL x F12Q HL	HL x 人	nt	CAGTGCAGCTGGTGCAGCTCTGGAGCTGAGGTGAAGACCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAATGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACTATGCTGATAAGTTCAGGGA CGGTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAAGCACTGCCTATATGGAATCCGCAACCTCGGAGGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCCAAGGCACTCGGTCAACGCTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGGGGGGGCTCC GGTGGTGGTGGTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAG AGGACCAACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTCTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTA GCTTGTGTACCAAGACAGAAACCAAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTCTGGGCATCTACGCGGGA

[0387]

143	CD33 E11 HL x I2C HL	人I	aa	TCCGGATCCCTGACGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGACAGATTTCACCTCTCACTATTTGACAGC CCGACGCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCCTTTGGC CAAGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGAGCTGGTCGAGTCTGGA GGAGATTGGTGCAGCCTGGAGGTCAATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTTCACCTTCAAT AGTACGCCCATGAACCTGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAGGGTTTGAATGGGTGCTCGCATAAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTTCAGTGAAGGAGGTTTCACTCTCCAGA GATGATCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAATTGAAACTGAGGACACTGCCGTGTAC TACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGTAATAGCTACGTTTCTGGTGGCTTACTGGGGCCAAAGG ACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTTGGCGCGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTCT CAGACTGTGTGACTCAGGAACCTTCACTACCGTATCACCCTGCTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGT GGTCTCGACTGGGCTGTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGT GCACCCGCTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCTCGCCCCCGGTACTCTCGCCAGATTCTCAGGC TCCCTGCTTGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGGATGAGGCAGAAATAT TACTGTGTTCTATGTACAGCAACCGCTGGTGGTCTCGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCTTA QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYFTNYGMNVKQAPQGLEWMWINTYITGEPTVADKFGQ RVTMTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYCARWSWDGYVYFDYWQGTSTVTVSSGGSGSGGGGS GGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSLDSSSTNKNLSAWYQQKPGQPPKLLISWASTRE SGIPDRFSGSGSTDFLTIDSPQPEDSATYYCQOQSAHFPITFGQGTREIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYVCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGSGSGSGGGGS QTVTVQEPSTLVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNVVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSG SLLGKKAALTLGVQPEDEAEYCYLVWSNRWVFGGTKLTVL
144	CD33 E11 HL x I2C HL	人I	nt	CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGACAGGGT TTAGAGTGGATGGCTGGATAAACACACCTACACTGGAGAGCCAACTATGCTGATAAGTTCAGGGA CGGTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCCTATATGGAATCCGCAACCTCGGAGGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAAGGCACTTCGGTCAACCTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGT GGTGGTGGTGGTCTCTGACATCGTGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGCGGAG

[0388]

145	CD33	人	nt	AGGACCAACATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTAA GCTTGGTACCAGCAGAAACAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTCTGGGCATCTACCGGGAA TCCGGATCCCTGACCGATTAGTGGCAGCGGTCTGGACAGATTTCATCTCTCATATTGACAGC CCGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACATCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTCCGAGGTGCAGCTGGTCGACTCTTGGA GGAGATTGGTGCAGCCTGGAGGTCAATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAAT AAGTACGCCATGAACCTGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAGGGTTTGGAAATGGGTGCTCGCATAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTTCAGTGAAGACAGGTTCACTCTCCAGA GATGATTCAAAAAACAACCTGCTATCTACAAATGAACAACCTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTAC TACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAAGG ACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTCTCTGGCGCGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCT CAGACTGTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAAACAGTCACTCACTTGT GGCTCCTCGACTGGGGCTGTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAAACAAACAGGTCAG GCACCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGC TCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGAGAAATAT TACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCCGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCTTA
				ATGGGATGGAGCTGTATCATCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACTCCGATCCAAAT TTCTGGCTGCAAGTGCAGGAGTCAGTGACGGTACAGGAGGTTTGTGGCTCCTCGTGCCCTGCAC TTCTTCCATCCCATACCTACTACGACAAGAACTCCCACTTCTATGGTTACTGGTTCCGGGAAAGGA GCCATTATATCCGGGGACTCTCCAGTGGCCACAAACAGCTAGATCAAGAAGTACAGGAGGAGACT CAGGCAGATTCCGCCCTCCTTGGGGATCCAGTAGGAACAACCTGCTCCCTGAGCATCGTAGACGCC AGGAGGAGGATAATGGTTCATACCTTCTTCCGATGGAGAGAGGAAGTACCAATAACAGTTACAAA TCTCCCCAGCTCTCTGTGCATGTGACAGACTTGACCCACAGGCCCCAAATCCTCATCCCTGGC CTAGAACCCGGCCACTCCAAAAACCTGACCTGCTCTGTCTCTGGGCCCCAGGACTACTCACTCTCGGTG CCGATCTCTCTCTGGTTGTGAGTGGCCCCACCTCCCTGGGCCCCAGGACTACTCACTCTCGGTG CTCATAATCACCCACCGGCCCCAGGACACGGGCAACCACTGACCTGTCTCAGGTGAAGTTCGCTGGA GCTGGTGTGACTACGGAGAGAACCATCCAGCTCAACGTCACTATGTTCACAGAACCCAACT GGATCTCTTCCAGGAGATGGCTCAGGGAAACAAGACACAGAGCAGGAGTGGTTTCATGGGGCCATT GGAGAGCTGGTGTACAGCCCTGCTCGCTCTTTGTCTCTGCTCTCTCTCTCATATAGTGAAGACC

[0389]

146	CD33	人	aa	CACAGAGGAAAGCAGCAGCAGCAGTGGCAGGAATGACACCCACCCCTACCACAGGTCAGCC TCCCCGAAACACCAGAAAGTCCAAGTTACATGGCCCCACTGAAACCTCAAGCTGTTCAAGTGCC GCCCTACTGTGAGATGGATGAGAGCTGCATTATGCTTCCCTCACTTTCATGGATGAATCCT TCCAAGGACACCTCCACCGAATACTCAGAGGTGAGGACCCAGTCCGGGCATCATCACCATCATCAT TGA MGWSCIIILFLVATATGVHSDPNFWLQVQESVTVQEGLCVLVPCTEFFHPIPYDKNSPVHGYWFREG AIISGDSFVATNKLDOEVQEEQGRFRLLGDPNRNCSLSIVDARRRDNNGSYFFRMERGSTKYSYK SPQLSVHVTDLTHRPKILIPGTLEPGHSKNLTCVSWACEQGTPIFSWLSAAPTSLGPRTHSSV LIITPRPQDHGTNLTQVKFAGAGVTTERTIQLNVTVVPQNPTTGIFPGDGSKGQETRAGVVHGAI GGAGVTALLALCLCLIFFIVKTHRRKAARTAVGRNDTHPTTGSASPKHQKSKLHGPTEETSSCSGA APTVMDEELHYASLNFHGMNPSKDTSTEYSEVRTQSGHHHHH
147	CD33	猕猴	nt	ATGCCGCTGCTGCTACTGCTGCCCTGCTGTGGGAGGGGCCCTGGCTATGGATCCAAGACTCAGG CTGGAAGTGCAGGAGTCAGTGACAGTACAGGAGGGTTGTGCGTCTTGTGCCCTGCACCTTCTTC CATCCCGTACCCCTACCACACCAGGAATTCCCCAGTTTCATGGTTACTGGTTCGGGGAAGGACCATTT GTATCCTTGGACTCTCCAGTGGCCACAAACAAGTAGATCAAGAAAGTACAGGAGGAGACCCAGGGC CGATTCGGCCTCCTTGGGGATCCAGTAGGAACAACCTGCTCCCTGAGCATCGTAGATGCCAGGAGG AGGGATAACGGTTCATACTTCTTTCGGATGGAGAAAGGAAGTACCAATAACAGTTACAAATCTACC CAGCTCTCTGTGCATGTGACAGACTTGACCCACAGGCCCAAAATCCTCATCCCTGGAGCCCTAGAC CCTGACCACTCCAAAAACCTGACCTGCTCTGTGCCCTGGGCCCTGTGAGCAGGGAACACCTCCAATC TTCTCCTGGATGTCAGCTGCCCCACCTCCCTGGGCCCTCAGGACCACTCACTCCTCGGTGCTCATA ATCACCCACGGCCCCAGGACCCACGGCACCAACCTACCTGTGAGGTGAAGTTCCTGGAGCTGGC GTGACCACGGAGAGAACCATCCAGCTCAATGTCTCCTATGCTTACAGAACCCCAAGAACTGATATC TTTCTAGGAGACGGCTCAGGGAACAAGAGTGGTTCAGGGAGCCATCGGGGGAGCTGGTGTCAACA GTCCCTGCTCGCTCTTGTCTCTGCTCATCTTCTTACAGTGAAGACTCACAGGAGGAAGCAGGCC AGGACAGCAGTGGCAGGATCGACACCCACCCCGCCACAGGGCCCAACATCCTCGAAACACACAGAAG AAGTCCAAGTTACATGGCGCCACTGAACCTCAGGCTGTTTCAGGTACACCCCTTACTGTGGAGATG GATGAGGAGCTGCACTACGCTTCCCTCAACTTTCATGGGATGAATCCTTCTGAGGACACCTCCACC GAATACTCAGAGGTGAGGACCCAGTGA

[0390]

148	CD33 UD H2C HL x AF5 HL	人	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRVQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGG GGGGGGQTVVTVQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAP GTPARFSGSLIGGKAALTLGVQPEDEAEYFCALWYSNRWVFGGTTKLTVLSGGGGGQVLVQSGA EVKKPGASVKVCKASGYFTFNNGMNWVKQAPGQGLKMWGWINYTYTGEPTYADDFKGRVTMTSDTS TSTAYLELHNLRSDDTAVYYCARWSWDGYVYFYFDYWGQGTITVTVSSggggsDIVM TQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSKNKNSLAWYQKPGQPPKILLISWASTRESGIPDRFSG SGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAPHFPIITFGQGTREIK
149	CD33 UD H2C HL x AF5 HL	人	nt	GAGGTCCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGTCATTGAAACTCTCATGT GCAGCCTCTGGATTCACTTCAATAAGTACGCCATGAACCTGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGT TTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATATGCAACATATTATGCCGATTTCAGTG AAAGACAGGTTACCATCTCCAGAGATGATTCAAAACACACCTGCCTATCTACAAATGAACAACTTG AAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCC TACTGGCTTACTGGGGCCAAAGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGTCTGGCGGC GGCGCTCCGGTGGTGGTGGTCTCAGACTGTGTGACTCAGGAACCTTCACCTACCGTATCACCT GGTGGAAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAAC TGGGTCCAAACAAAACACAGGTCAGGACCCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCC GGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTA CAGCCAGAGGATGAGGCAGAAATATTACTGTGCTCTATGCTACAGCAACCGCTGGGTGTCGGTGA GGAACCAAACTGACTGTCTCTATCCGGAGGTGGTGGTCCCGAGGTGCACTGGTCCAGTCTGGAGCT GAGGTGAAGAAGCCTGGAGCGTCAGTCAAGGTCTCCTGCAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAAC TATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTTAAAGTGAATGGGCTGGATAAACACC TACACTGGAGAGCCAAACATATGCTGATGACTTCAAGGACGGGTTACCATGACTTCGGATACCTCT ACCAGCACTGCCATTATTGGAACCTCCACAACCTCAGAGTGTGATGACACGGCTGTATATTACTGTGG CGCTGGAGTTGGAGTGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTGGGGCAAGGCACCTACCGTCAAC GTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTGCGCGCGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTCTTGACATCGTGTGATG ACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTCTCTGCGCGGAGAGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGC CAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAAATAGAACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACAGGACAG

[0393]

154	F6A 的 VL	人I	aa	GAGGTGAAGAAGCCTGGAGCGTCAGTCAAGGTCCTCTGCAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAAC TATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTTAAAGTGGATGGCTGGATAAACACC TACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGACGGGTACCATGACTTCGGATACCTCT ACCAGCACTGCCTATTTGGAACTCCACAACCTCAGAAAGTATGACACGGCTGTATATTACTGTGCG CGTGGAGTTGGAGTAGTGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTGGGGCCAAAGCACTACGGTCCACC GTCTCCTCAGGTGGTGGTCTCTGGCGGGCGGCTCCGGTGTGGTGGTCTTGACATCGTGTATG ACACAGTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGCGGAGAGGACCACTCAACTGCAAGTCCAGC CAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGAACTCCTTAGCTTGTACAGCAGAGAAACAGGACAG CCTCCTAAATTACTCCTTTCCCTGGGCATCTACGGGGGAATCCGGGATCCCCTGACCGATTCACTGGC AGCGGCTCTGGACAGATTTCACCTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCTGAAGATTCTGCAACTTAC TATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGACACGACTGGAGATTAAA
155	F6A 的 VL	人I	aa	QTVVTQEPSLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLGGKAALTLGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGTTKLTVL
156	F6A 的 VH-VL	人I	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KSRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNGSNYSVFFAYWGQGLTVTVSS
157	F6A 的 VL-P	人I	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KSRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNGSNYSVFFAYWGQGLTVTVSSGGGSGG GGSGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAP GTPARFSGSLGGKAALTLGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGTTKLTVL
158	F6A 的 VH-P	人I	aa	ELVVTQEPSLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLGGKAALTLGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGTTKLTVL
159	F6A 的 VH-VL-P	人I	aa	EVQLLESVGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KSRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNGSNYSVFFAYWGQGLTVTVSSGGGSGG GGSGGGSSELVVTQEPSLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAP GTPARFSGSLGGKAALTLGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGTTKLTVL

[0394]

160	H2C 的 VL	人工	aa	QTVVTQEPSLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTILSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGTKLTVL
161	H2C 的 VH	人工	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNGNSYISYWAYWGQGLTVTVSS
162	H2C 的 VH-VL	人工	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGSGG GGSGGGGQTVVTQEPSLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAP GTPARFSGSLGGKAALTILSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGTKLTVL
163	H2C 的 VL-P	人工	aa	ELVVTQEPSLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTILSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGTKLTVL
164	H2C 的 VH-P	人工	aa	EVQLLESVGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNGNSYISYWAYWGQGLTVTVSS
165	H2C 的 VH-VL-P	人工	aa	EVQLLESVGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGSGG GGSGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAP GTPARFSGSLGGKAALTILSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGTKLTVL
166	H1E 的 VL	人工	aa	QTVVTQEPSLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTILSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGTKLTVL
167	H1E 的 VH	人工	aa	EVQLVESGGGLEQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KGRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNGNSYLSFWAYWGQGLTVTVSS
168	H1E 的 VH-VL	人工	aa	EVQLVESGGGLEQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KGRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNGNSYLSFWAYWGQGLTVTVSSGGGSGG GGSGGGGQTVVTQEPSLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAP GTPARFSGSLGGKAALTILSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGTKLTVL
169	H1E 的 VL-P	人工	aa	ELVVTQEPSLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTILSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGTKLTVL
170	H1E 的 VH-P	人工	aa	EVQLLESVGGGLEQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KGRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNGNSYLSFWAYWGQGLTVTVSS

[0395]

171	H1E 的 VH-VL-P	人I	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGFGNSYLSFWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGG GGSGGGSELVVTQEPSTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWWVQKPGQAPRGLIGGTTKFLAP GTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
172	G4H 的 VL	人I	aa	QTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWWVQKPGQAPRGLIGGTTKFLAPGTPARFSG SLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
173	G4H 的 VH	人I	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGFGNSYLSFWAYWGQGLTVTVSS
174	G4H 的 VH-VL	人I	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGFGNSYLSFWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGG GGSGGGSELVVTQEPSTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWWVQKPGQAPRGLIGGTTKFLAP GTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
175	G4H 的 VL-P	人I	aa	ELVVTQEPSTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWWVQKPGQAPRGLIGGTTKFLAPGTPARFSG SLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
176	G4H 的 VH-P	人I	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGFGNSYLSFWAYWGQGLTVTVSS
177	G4H 的 VH-VL-P	人I	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGFGNSYLSFWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGG GGSGGGSELVVTQEPSTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWWVQKPGQAPRGLIGGTTKFLAP GTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
178	A2J 的 VL	人I	aa	QTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWWVQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTPARFSG SLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
179	A2J 的 VH	人I	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGFGNSYLSFWAYWGQGLTVTVSS
180	A2J 的 VH-VL	人I	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGFGNSYLSFWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGG GGSGGGSELVVTQEPSTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWWVQKPGQAPRGLIGATDMRPS GTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL

[0396]

181	A2J 的 VL-P	人工	aa	ELVVTQEPSLTVSPGGTTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTPARFSG SLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGKTTLTVL
182	A2J 的 VH-P	人工	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWNVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KKRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSWYAYWGQGLTVTVSS
183	A2J 的 VH-VL-P	人工	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWNVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KKRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSWYAYWGQGLTVTVSSGGGSGG GGSGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGATDMRPS GTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGKTTLTVL
184	E1L 的 VL	人工	aa	QTVVTQEPSLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGKTTLTVL
185	E1L 的 VH	人工	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWNVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KSRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYAYWGQGLTVTVSS
186	E1L 的 VH-VL	人工	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWNVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KSRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYAYWGQGLTVTVSSGGGSGG GGSGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAP GTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGKTTLTVL
187	E1L 的 VL-P	人工	aa	ELVVTQEPSLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGKTTLTVL
188	E1L 的 VH-P	人工	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWNVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KSRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYAYWGQGLTVTVSS
189	E1L 的 VH-VL-P	人工	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWNVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KSRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYAYWGQGLTVTVSSGGGSGG GGSGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAP GTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGKTTLTVL
190	E2M 的 VL	人工	aa	QTVVTQEPSLTVSPGGTTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTPARFSG SLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGKTTLTVL
191	E2M 的 VH	人工	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWNVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KERFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSWYAYWGQGLTVTVSS

[0397]

192	E2M 的 VH-VL	人工	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNQYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KERFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVHRHNFNGSYLSWFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGG GGSGGGQIVVTQEPSTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGATDMRPS GTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGTKLTVL
193	E2M 的 VL-P	人工	aa	ELVVTQEPSTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTPARFSG SLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGTKLTVL
194	E2M 的 VH-P	人工	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNQYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KERFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVHRHNFNGSYLSWFAYWGQGLTVTVSS
195	E2M 的 VH-VL-P	人工	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNQYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KERFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVHRHNFNGSYLSWFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGG GGSGGGSELVVTQEPSTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGATDMRPS GTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGTKLTVL
196	F7O 的 VL	人工	aa	QTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGTKLTVL
197	F7O 的 VH	人工	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNQYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KKRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVHRHNFNGSYISWYAYWGQGLTVTVSS
198	F7O 的 VH-VL	人工	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNQYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KKRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVHRHNFNGSYISWYAYWGQGLTVTVSSGGGGSGG GGSGGGQIVVTQEPSTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAP GTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGTKLTVL
199	F7O 的 VL-P	人工	aa	ELVVTQEPSTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGTKLTVL
200	F7O 的 VH-P	人工	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNQYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KKRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVHRHNFNGSYISWYAYWGQGLTVTVSS
201	F7O 的 VH-VL-P	人工	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNQYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KKRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVHRHNFNGSYISWYAYWGQGLTVTVSSGGGGSGG GGSGGGSELVVTQEPSTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAP GTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGTKLTVL

[0398]

202	F12Q 的 VL	人工	aa	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
203	F12Q 的 VH	人工	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KGRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYSWYWGQGLTVTVSS
204	F12Q 的 VH-VL	人工	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KGRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYSWYWGQGLTVTVSSGGGSGG GGSGGGGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAP GTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
205	F12Q 的 VL-P	人工	aa	ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
206	F12Q 的 VH-P	人工	aa	EVQLLESGLLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KGRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYSWYWGQGLTVTVSS
207	F12Q 的 VH-VL-P	人工	aa	EVQLLESGLLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KGRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYSWYWGQGLTVTVSSGGGSGG GGSGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAP GTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
208	I2C 的 VL	人工	aa	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
209	I2C 的 VH	人工	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYSWYWGQGLTVTVSS
210	I2C 的 VH-VL	人工	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYSWYWGQGLTVTVSSGGGSGG GGSGGGGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAP GTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
211	I2C 的 VL-P	人工	aa	ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
212	I2C 的 VH-P	人工	aa	EVQLLESGLLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYSWYWGQGLTVTVSS

[0399]

213	12C 的 VH-VL-P	人工	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSKAASGFTFNKYAMNWRVQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGG GGSGGGSELVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWWQKPGQAPRGLIGGTTKFLAP GTPARFSGSLLGKKAALTLISGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGTTKLTVL
214	SA21-CD33 E11 HL x 12C HL (His 标签)		nt	CGCTGATTGAAGATATTTGCCCTGCCGGCTGGGGCTGCCTGTGGGAAGATGAT CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAACCTGGAGAGTCAGTCAAGTCTCCTGC AAGGTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGTGGTGAACGAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGAGAGCCAACTATGCTGATAAGTTCAGGGA CGCGTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACCTGCCTATATGGAATCCGCAACCTCGGAGGT GATGACAGGCTGTATATTACTGTGGCGGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTACTTTGAC TACTGGGCGCAAGGCACTTCGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGTCTGGCGGCGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGTGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTCTCTGGGCGAG AGGACCAACATCAACTGCAAGTCCAGCAGAGTGTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCAAGGACAGCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTGAGTGGCAGCGGCTCTGGGACAGATTTCACTCTCATTATTGACAGC CCGAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGACACGACTGGAGATTAAATCCGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGTGGTCTGAGTCTGGA GGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAAT AAGTACGCCCATGAACCTGGGTCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTGAGTGAAGACAGGTTTACCATTCTCCAGA GATGATTCAAAAACAACCTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACGTGAGGACACTGCCGTGTAC TACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGTAAATAGCTACATATCTACTTGGGCTTACTTGGGCGCAAGGG ACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTTGGCGGCGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTCTCT CAGACTGTGTGACTCAGGAACCTTCACCTACCGTATCACCTGGTGGAAACAGTACACTCACTTGT GGCTCCCTCGACTGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCAAACAAACAGGTCAG GCACCCCGTGGTCTAAATAGGTGGGACTAAGTTCTCGCCCCCGGTACTCTCTGCCAGATTCTCAGGC TCCCTGCTTGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGAGAAATAT TACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCTCGTGGAGGAACCAAACTGACTCTCCTA CATCACCATCACCATCAC

[0401]

217	SA25-CD33 E11 HL x I2C HL H6	aa	TCTGGCAACTACCCAAACTGGTCCAAACAAAACCAGGTCAAGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGG ACTAAGTTCTCTGCCCCCGGTACTCTCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGCAAGGCTGCC CTCACCTCTCAGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAATAATTACTGTGTTCTATGTACAGCAAC CGCTGGGTGTTCCGTGGAGAACCAAACTGACTGTCTTA CATCACCATCACCATCAC EDICLPRWGCLWEDQVLVQSGAEVKKPGESKVSQKASGYTFTNYGMNVKQAPGQGLEWMGWIN TYTGEPTYADKFQGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQTSV TVSSGGGSGGGSGGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSLAWYQQKPG QPPKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGGTDFLTITIDSPQPEDSATYYCQSAHFPITFGQGTGLEIK SGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCVRHGNGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSG GGSGGGSGGGSGGTQTVVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSILLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKLTVLHHHHH
218	SA08-CD33 E11 HL x I2C HL, 具有 His 标签	nt	CAGGCGCTGATCGGCGACATCTGCCTGCCAGATGGGCTGCCCTGGGGCGACTCCCTGAAACAG GTGCAGCTGGTGACGCTGGAGCTGAGGTGAAGAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGTCTCCTGCAAG GCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAATGGGTGAAGAGGCTCCAGGACAGGGTTTA GAGTGGATGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCAACCTATGCTGATAAGTTCAGGGACGC GTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCCTATATGGAATCCGCAACCTCGGAGGTGAT GACACGGCTGTATATTAATCTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACTACGTTTACTTTGACTAC TGGGGCAAGGCACCTTCGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGTCTTGGCGGGCGGCTCCGGT GGTGGTGGTCTTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGGGAGAGG ACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTAGCT TGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCTAAATTAATCTCTTCTCTGGCATCTACGGGGAAATCC GGGATCCCCTGACCGAATCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCCG CAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATGTCAACAGTCTGCCACTTCCCAGTACACCTTTGGCCAA GGGACACGACTGGAGATTAAATCCGAGGTGGTGGTCCGAGGTGAGCTGGTCGAGTCTGGAGGA GGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCAATGAAACTCTCATGTGACGCTCTGGATTACCTTCAATAAG TACGCCATGAACGTGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTGCTCGCATAGAAGT AAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCACTGAAAGACAGGTTTACCATTCTCCAGAGAT GATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAATTGAAAACCTGAGGACACTGCCGTGTACTAC

[0402]

219	SA08-CD33 E11 HL x 12C HL H6		aa	TGTTGAGACATGGGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGCCAAGGACT CTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTGGGGCGGGCTCCGGTGGTGGTGGTGGTCTCAG ACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTACCGTATACCTGGTGGAACAGTCACTCACTTGTGGC TCCTCGACTGGGCTGTACATCTGCCAACTACCCAACTGGGTCCCAAAAACCAAGTCAAGCA CCCCGTGGTCTAATAGGTGGACTAAGTTCCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCC CTGCTTGGAGGCAAGGTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGATGAGGCAGAAATATTAC TGTGTTCTATGTTACAGCAACCGCTGGGTGTTCTGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCTCTA CATCACCATCACCATCAC QGLIGDLCIPRWGCLWGDVVKQVLVQSGAEVKKPGESVKVSKCASGYTFTNYGMNWKQAPGGGL EWMGWINTYTGEPTYADKFQGRVTMTDTSTAYMEIRNLGGDDTAVYICARWSWSDGYVYVFDY WGQTSVTVSSGGGGSGGGSGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLSDSSTNKNLSLA WYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGSDTFTLTIDSPQEDSATYICQQSAHFPIITFGQ GTRLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWRQAPGKLEWVARIRS KNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGSGGGSQTIVTQEPSTLTVSPGGTFTLTGSSSTCAVTSGNYPNWRVQKPGQA PRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGCTKLTVLHH HHHH
220	SA21-CD33 E11 HL x 12C HL		nt	CGCTCATTTGAAGATATTGCCCTGCCCGGCTGGGGCTGCCCTGTGGGAAGATGATCAGGTGCAGCTG GTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCTTGGAGAGTCAAGTCAAGTCTCCTGCAAGGCTAGCGGG TATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGTTTAGAGTGGATG GGCTGGATAAAACACCTACACTGGAGAGCCAACTATGCTGATAAGTTCAGGAGCGGCTTACCATG ACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAATCCGCAACCTCGGAGGTGATGACACGGCT GTATATTACTGTGGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTGGGGCCAA GGCACTTCGGTCAACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTGGTGGCGGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGT TCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGCGGAGAGGACCACTATC AACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTATTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTACCAG CAGAAACCAAGGACAGCCTCTAAATTACTCCTTCTCGGGCATCTACGGGGAAATCCGGGATCCCT GACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATGACAGCCCCGAGCCTGAA GATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAGGACACCGA

[0403]

			CTGGAGATTAAATCCGAGGTGGTGGTCCGAGGTGCAGTGGTGCAGTGGTGGAGGAGATTGGTG CAGCCTGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATAAGTACGCCATG AACTGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGTTTGGAAATGGTGGTTCGATGAAGATAATAATAAT AATTATGCAACATATTATGCCGATTCTAGTGAAGACAGGTCACCATCTCCAGAGATGATCAAAA AACACTGCCTATCTACAAATGAACAACCTGAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGA CATGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCTTACTTGGGCTTACTGGGCCAAGGACTCTGGTCACC GTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGCGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTCTCTCAGACTGTTGTG ACTCAGGAACCTTCACCTACCGTATACCTGGTGGAGACAGTCACACTGTTGGCTCCTCGACT GGGCTGTTACATCTGCAACTACCCAACTGGGTCCAAACAAAACAGGTGAGGCACCCCGTGGT CTAATAGGTGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGA GGCAAGGTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGGATGAGGAGAAATATTACTGTGTTCTA TGGTACAGCAACCGCTGGGTGGTGGAGGAACCAACTGACTGTCTCTA
221	SA21-CD33 E11 HL x 12C HL	aa	RLIEDICLPRWGCLWEDDQVLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFTNYGMNWWKQAFQGLEWM GWINTYGEPTYADKFQGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYICARWSWSDGYVYFDYWQ GTSVTSSGGGGGGGGGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVDLSDSTNKNLAWYQ QKPGPPKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATYCYQQSAHFPITFGQGR LEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWWVQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNILKTEDTAVYICVRHGFNSYISYWAYWGQGTILVT VSSGGGGGGGGGGGGQIVVTQEPSTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRG LIGGTRFLAPGTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYCYVLWYSNRWVFGGTCLTVL
222	SA25-CD33 E11 HL x 12C HL	nt	GAGGACATCTGCCTGCCAGATGGGGTGCCTGTGGGAGGACCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGA GCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCCTCTGCAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACA AACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGTTTAGAGTGGATGGGCTGGATAAAC ACCTACACTGGAGAGCAACCTATGCTGATAAGTTCAGGGACGCGTTACCATGACTACGATACCC TCTACCAAGCACTGCCATATGGAATCCGCAACCTCGGAGGTGATGACACGGCTGTATATTAATGT GCGGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTAGCTTTACTTTGACTACTGGGGCCCAAGGACTTCGGTC ACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGCGGGGCTCCGGTGGTGGTGGTCTCTGACATCGTG ATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTCTCTCTGGCGAGAGGACCACCATCAACTGCAAGTCC AGCCAGAGTGTGTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCCAGGA

[0404]

223	SA25-CD33 E11 HL x 12C HL		aa	CAGCCTCCTAAATTAATCCTTTCTGGGCATCTACGGGGAAATCCGGGATCCCTGACCGATTCACT GGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCCGCAGCCTGAAGATTCTGCAACT TACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAAGGACACGACTGGAGATTAAA TCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGTGGTGCAGTCTGGAGGAGGATTGGTCAGCCTGGAGGG TCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAATAAGTACGCCATGAATGGGTCCGC CAGGCTCCAGGAAAGGTTTGGAAATGGTTGCTCGCATAAAGAAATAATAATAATTAATGCAACA TATTATGCCGATTTCAGTGAAGACAGGTTCACTATCCAGAGATGATCAAAAAACACTGCCCTAT CTAATAATGAACAACTTGAAAACTGAGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACCTC GGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCAAGGACTCTGGTCAACCGTCTCCTCAGGT GGTGGTGGTTCTGGCGCGCGGCTCCGGTGGTGGTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCT TCACTACCGTATCACCTGGTGAACAGTCACTCACTGTGGCTCCTCGACTGGGCTGTTACA TCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCAAACAAAAACAGGTCAAGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGG ACTAAGTTCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTGGAGGCAAGGCTGCC CTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAATAATTACTGTGTTCTATGTTACAGCAAC CGCTGGGTGTTCCGTGGAGAACCAACTGACTGCTCTA
224	SA08-CD33 E11 HL x 12C HL		nt	EDICLRWGCLWEDQVLVQSGAEVKKPGESVKSCASGYFTFNYGMNVKQAPQGGLWGMWIN TYTGETPYADKFQGRVTMTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYICARWSWDGYVYFYDWGQTSV TVSSGGGGGGGGGGGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSLAWYQQKPG QPPKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGSTDFLTIDSQPEDSATYICQSAHFPITFGQGTGLEIK SGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYICVRHGFNGSYISYWAYWGQGTLLVTVSSG GGSGGGGGGGGGSTVVTQEPSTVSPGGTTLTLCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPTARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYICVLWYSNRWVFGGKTLTVL
224	SA08-CD33 E11 HL x 12C HL		nt	CAGGCCTGATCGCGACATCTGCCCTGCCAGATGGGCTGCCCTGTGGGCGACTCCCTGTAACACAG GTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCTGGAGAGTCAAGTCTCCTGCAAG GCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAATGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTTA GAGTGGATGGGTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCAACCTATGCTGATAAGTTCAGGGGACGC GTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCCTATATGGAATCCGCAACCTCGGAGGTGAT GACAGGCTGTATATTACTGTGGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTAC

[0406]

CGCGTTACCATGACTACGGATACCTCTACAGCACTGCCTATATGGAATCCGAACTCGGAGGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAAGGCATTTCGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTTGGCGGGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGCGAG AGGACCACTCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACGTCCACGAATAAGAACTCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTCTCTGGCATCTACGCGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGTCTGGGACAGATTTCACCTCTCACTATTGACAGC CCGAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGA GGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGTCAATTGAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAAT AAGTACGCCATGAACCTGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGTTTGGAAATGGTTGCTCGCATAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTTCAGTGAAGACAGGTTCCACATCTCCAGA GATGATTCAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAACTGAGGACACTGCCGTGTAC TACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAAGG ACTCTGGTCAACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCT CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACCTCACCGTATCACCTGTGGAAACAGTCACACTCACTTGT GGCTCCTCGACTGGGGCTGTACATCTGGCACTACCCAACTGGGTCCACAAAAACAGGTCAG GCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGC TCCCTGCTTGAGGCAAGGTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACGCCAGGATGAGGCAGAAATAT TACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGGTTCGGTGGAGGAACCAACTGACTGTCCTA CATCACCATCACCATCAC			
--	--	--	--

[0407]

227	CD33 E11 HL x I2C HL H6	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVCKASGYTFITNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGPTYADKFKQG RVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWDGYIVYFDYWGQGTSTVTVSSGGGGSGGGGS GGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSLAWYQKPGQPPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGGTDFTLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPIITFGQGRLEIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTIVTVSSGGGGSGGGGGSGGGGS QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGTGKLTVLHHHHH
-----	----------------------------	----	--

序列表

- <110> 安进股份有限公司
 安进研发(慕尼黑)股份有限公司
 <120> 治疗髓性白血病的表观遗传因子和靶向CD33与CD3的双特异性化合物的组合
 <130> LC16310004P-D
 <150> US 61/877714
 <151> 2013-09-13
 <160> 227
 <170> PatentIn 版本 3.3
 <210> 1
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工
 <220>
 <223> AH3的CD33 VH
 <400> 1
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Met Ser Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Ile Asn Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 2
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人工
 <220>
 <223> AH3的CD33 HCDR1

<400> 2
 Asn Tyr Gly Met Asn
 1 5
 <210> 3
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工
 <220>
 <223> AH3的CD33 HCDR2
 <400> 3
 Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 4
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工
 <220>
 <223> AH3的CD33 HCDR3
 <400> 4
 Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 5
 <211> 366
 <212> DNA
 <213> 人工
 <220>
 <223> AH3的CD33 VH
 <400> 5
 cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaaaaagc ctggagagtc agtcaaggctc 60
 tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaggcaggct 120
 ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat 180
 gctgatgact tcaagggacg ggttaccatg tcttcggata cctctaccag cactgcctat 240
 ttggaaatca acagcctcag aagtgatgac acggctatat attactgtgc gcgctggagt 300
 tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc 360
 tcctca 366
 <210> 6
 <211> 113
 <212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> AH3的CD33 VL

<400> 6

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser

20 25 30

Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Asp Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Ser Ala His Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 7

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> AH3的CD33 LCDR1

<400> 7

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 8

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> AH3的CD33 LCDR2

<400> 8

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 9

<211>	9	
<212>	PRT	
<213>	人工	
<220>		
<223>	AH3的CD33 LCDR3	
<400>	9	
Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr		
1	5	
<210>	10	
<211>	339	
<212>	DNA	
<213>	人工	
<220>		
<223>	AH3的CD33 VL	
<400>	10	
gacatcgtga tgacacagtc tccagactcc ctgactgtgt ctctgggcga gaggaccacc		60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta gacagctcca agaataagaa ctccttagct		120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aaattactcc tttcctgggc atctacgcgg		180
gaatccggga tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcact		240
attgacagcc tgcagcctga agattctgca acttactatt gtcaacagtc tgcccacttc		300
ccgatcacct ttggccaagg gacacgactg gagattaa		339
<210>	11	
<211>	250	
<212>	PRT	
<213>	人工	
<220>		
<223>	AH3的CD33 CD33 HL	
<400>	11	
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu		
1	5	10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr		
	20	25 30
Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
	35	40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe		
	50	55 60
Lys Gly Arg Val Thr Met Ser Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75 80
Leu Glu Ile Asn Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys		

	85		90		95
Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp					
100			105		110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly					
115			120		125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser					
130			135		140
Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys					
145			150		155
Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu					
165			170		175
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser					
180			185		190
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser					
195			200		205
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Leu Gln Pro Glu					
210			215		220
Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr					
225			230		235
Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys					240
245			250		

<210> 12

<211> 750

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> AH3的CD33 HL

<400> 12

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaaaaagc ctggagagtc agtcaaggct	60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaggcaggct	120
ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat	180
gctgatgact tcaagggacg ggttaccatg tcttcggata cctctaccag cactgcctat	240
ttggaaatca acagcctcag aagtgatgac acggctatat attactgtgc gcgctggagt	300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc	360
tcctcaggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tgacatcgtg	420
atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc	480
aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc aagaataaga actccttagc ttggtaccag	540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttctgagg catctacgcg ggaatccggg	600
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc	660

```

ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgcccactt cccgatcacc      720
tttggccaag ggacacgact ggagattaaa      750
<210> 13
<211> 505
<212> PRT
<213> 人工
<220>
<223> CD33 AH3 HL x H2C HL
<400> 13
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
          20          25          30
Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
          35          40          45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
          50          55          60
Lys Gly Arg Val Thr Met Ser Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65          70          75          80
Leu Glu Ile Asn Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
          85          90          95
Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
          100          105          110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
          115          120          125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser
          130          135          140
Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
145          150          155          160
Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu
          165          170          175
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
          180          185          190
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
          195          200          205
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Leu Gln Pro Glu
          210          215          220
Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
225          230          235          240

```

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
	245	250 255
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
	260	265 270
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr		
	275	280 285
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
	290	295 300
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp		
305	310	315 320
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr		
	325	330 335
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
	340	345 350
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp		
	355	360 365
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly		
	370	375 380
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val		
385	390	395 400
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu		
	405	410 415
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn		
	420	425 430
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly		
	435	440 445
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu		
	450	455 460
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp		
465	470	475 480
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe		
	485	490 495
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu		
	500	505

<210> 14

<211> 1515

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> CD33 AH3 HL x H2C HL

<400> 14

```

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaaaaagc ctggagagtc agtcaaggtc      60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaggcaggct      120
ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat      180
gctgatgact tcaagggacg ggttaccatg tcttcggata cctctaccag cactgcctat      240
ttggaaatca acagcctcag aagtgatgac acggctatat attactgtgc gcgctggagt      300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc      360
tcctcagggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccgggtg gtggtggttc tgacatcgtg      420
atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggag agaggaccac catcaactgc      480
aagtcagacc agagtgtttt agacagctcc aagaataaga actccttagc ttggtaccag      540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttctggg catctacgcg ggaatccggg      600
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc      660
ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgcccactt cccgatcacc      720
tttggccaag ggacacgact ggagattaaa tccggaggtg gtggctccga ggtgcagctg      780
gtcgagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggagggtcat tgaaactctc atgtgcagcc      840
tctggattca ccttcaataa gtacgccatg aactgggtcc gccaggctcc aggaaagggt      900
ttggaatggg ttgctcgcat aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat      960
tcagtgaag acaggttcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa     1020
atgaacaact tgaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc     1080
ggtaatatagc acatatccta ctgggcttac tggggccaag ggactctgggt caccgtctcc     1140
tcaggtggtg gtggttcttg cggcggcggc tccggtggtg gtggttctca gactgttgtg     1200
actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc     1260
tcgactgggg ctgttacatc tggctactac ccaaactggg tccaacaaaa accaggtcag     1320
gcaccccgctg gtctaataag tgggactaag ttctctgccc ccggtactcc tgccagattc     1380
tcaggctccc tgcttgagg caaggctgcc ctcacctctc cagggttaca gccagaggat     1440
gaggcagaat attactgtgc tctatggtac agcaaccgct ggggtgttcgg tggaggaacc     1500
aaactgactg tccta

```

<210> 15

<211> 505

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CD33 AH3 HL x F12Q HL

<400> 15

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1           5           10           15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
          20           25           30

```

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
35	40	45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe		
50	55	60
Lys Gly Arg Val Thr Met Ser Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Leu Glu Ile Asn Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys		
	85	90
Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp		
	100	105
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly		
	115	120
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser		
	130	135
Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys		
145	150	155
Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu		
	165	170
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser		
	180	185
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser		
	195	200
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Leu Gln Pro Glu		
	210	215
Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr		
225	230	235
Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
	245	250
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
	260	265
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr		
	275	280
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
	290	295
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp		
305	310	315
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr		
	325	330
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		

340	345	350
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe	Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp	
355	360	365
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val	Ser Ser Gly Gly Gly	
370	375	380
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly	Ser Gln Thr Val Val	
385	390	395
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly	Thr Val Thr Leu	
405	410	415
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly	Asn Tyr Pro Asn	
420	425	430
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly	Leu Ile Gly Gly	
435	440	445
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe	Ser Gly Ser Leu	
450	455	460
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val	Gln Pro Glu Asp	
465	470	475
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn	Arg Trp Val Phe	
485	490	495
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu		
500	505	

<210> 16

<211> 1515

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> CD33 AH3 HL x F12Q HL

<400> 16

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaaaaagc ctggagagtc agtcaaggct	60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaggcaggct	120
ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat	180
gctgatgact tcaagggacg ggttaccatg tcttcggata cctctaccag cactgcctat	240
ttggaaatca acagcctcag aagtgatgac acggctatat attactgtgc gcgctggagt	300
tggagtgatg gtactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc	360
tcctcaggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tgacatcgtg	420
atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc	480
aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc aagaataaga actccttagc ttggtaccag	540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttctgagg catctacgcg ggaatccggg	600
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc	660

```

ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgccactt cccgatcacc 720
tttggccaag ggacacgact ggagattaaa tccggagggtg gtggctccga ggtgcagctg 780
gtcagagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggagggtcat tgaaactctc atgtgcagcc 840
tctggattca ccttcaatag ctacgccatg aactgggtcc gccaggctcc aggaaagggt 900
ttggaatggg ttgctcgcat aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat 960
tcagtgaaaag gcaggttcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa 1020
atgaacaact tgaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc 1080
ggtaatagct acgtttcctg gtgggcttac tggggccaag ggactctggt caccgtctcc 1140
tcaggtgggtg gtggttctgg cggcggcggc tccggtgggtg gtggttctca gactgttgtg 1200
actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc 1260
tcgactgggg ctgttacatc tggcaactac ccaaactggg tccaacaaaa accaggtcag 1320
gcaccccggtg gtctaataagg tgggactaag ttctctgccc ccggtactcc tgccagattc 1380
tcaggctccc tgcttgagg caaggtgcc ctcacctct caggggtaca gccagaggat 1440
gaggcagaat attactgtgt tctatggtac agcaaccgt gggtgttcgg tggaggaacc 1500
aaactgactg tccta 1515

```

<210> 17

<211> 505

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CD33 AH3 HL x I2C HL

<400> 17

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1           5           10           15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
           20           25           30
Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
           35           40           45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
           50           55           60
Lys Gly Arg Val Thr Met Ser Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65           70           75           80
Leu Glu Ile Asn Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
           85           90           95
Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
           100          105          110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
           115          120          125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser

```

130	135	140
Pro Asp Ser Leu Thr Val	Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys	
145	150	155
Lys Ser Ser Gln Ser Val	Leu Asp Ser Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu	160
	165	170
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys	Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser	175
	180	185
Trp Ala Ser Thr Arg Glu	Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser	190
	195	200
Gly Ser Gly Thr Asp Phe	Thr Leu Thr Ile Asp Ser Leu Gln Pro Glu	205
210	215	220
Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr	Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr	
225	230	235
Phe Gly Gln Gly Thr Arg	Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser	
	245	250
Glu Val Gln Leu Val Glu	Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
	260	265
Ser Leu Lys Leu Ser Cys	Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr	
	275	280
Ala Met Asn Trp Val Arg	Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
290	295	300
Ala Arg Ile Arg Ser Lys	Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp	
305	310	315
Ser Val Lys Asp Arg Phe	Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr	
	325	330
Ala Tyr Leu Gln Met Asn	Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr	
	340	345
Tyr Cys Val Arg His Gly	Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp	
	355	360
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly	
370	375	380
Gly Ser Gly Gly Gly Gly	Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val	
385	390	395
Thr Gln Glu Pro Ser Leu	Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu	
	405	410
Thr Cys Gly Ser Ser Thr	Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn	
	420	425
Trp Val Gln Gln Lys Pro	Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly	
435	440	445

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
 450 455 460
 Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
 465 470 475 480
 Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
 485 490 495
 Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 500 505

<210> 18

<211> 1515

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> CD33 AH3 HL x I2C HL

<400> 18

cagggtgcagc	tgggtgcagtc	tggagctgag	gtgaaaaagc	ctggagagtc	agtcaaggtc	60
tcctgcaagg	ctagcgggta	taccttcaca	aactatggaa	tgaactgggt	gaggcaggct	120
ccaggacagg	gtttagagtg	gatgggctgg	ataaacacct	acactggaga	gccaacatat	180
gctgatgact	tcaagggacg	ggttaccatg	tcttcggata	cctctaccag	cactgcctat	240
ttggaaatca	acagcctcag	aagtgatgac	acggctatat	attactgtgc	gcgctggagt	300
tggagtgatg	gttactacgt	ttactttgac	tactggggcc	aaggcactac	ggtcaccgtc	360
tcctcagggtg	gtgggtggttc	tggcggcggc	ggctccgggtg	gtgggtggttc	tgacatcgtg	420
atgacacagt	ctccagactc	cctgactgtg	tctctgggcg	agaggaccac	catcaactgc	480
aagtcacagg	agagtgtttt	agacagctcc	aagaataaga	actccttagc	ttggtaccag	540
cagaaaccag	gacagcctcc	taaattactc	ctttcctggg	catctacgcg	ggaatccggg	600
atccctgacc	gattcagtgg	cagcgggtct	gggacagatt	tcactctcac	tattgacagc	660
ctgcagcctg	aagattctgc	aacttactat	tgtcaacagt	ctgcccactt	ccgatcacc	720
tttggccaag	ggacacgact	ggagattaaa	tccggagggtg	gtggctccga	ggtgcagctg	780
gtcgagtctg	gaggaggatt	ggtgcagcct	ggagggtcat	tgaaactctc	atgtgcagcc	840
tctggattca	ccttcaataa	gtacgccatg	aactgggtcc	gccaggctcc	aggaaagggt	900
ttggaatggg	ttgctcgcat	aagaagtaaa	tataataatt	atgcaacata	ttatgccgat	960
tcagtgaaag	acaggttcac	catctccaga	gatgattcaa	aaaacactgc	ctatctacaa	1020
atgaacaact	tgaaaactga	ggacactgcc	gtgtactact	gtgtgagaca	tgggaacttc	1080
ggtaatagct	acatatccta	ctgggcttac	tggggccaag	ggactctggg	caccgtctcc	1140
tcaggtggtg	gtggttctgg	cggcggcggc	tccggtgggtg	gtggttctca	gactgttgtg	1200
actcaggaac	cttcactcac	cgtatcacct	ggtggaacag	tcacactcac	ttgtggctcc	1260
tcgactgggg	ctgttacatc	tggcaactac	ccaaactggg	tccaacaaaa	accaggtcag	1320
gcaccccggtg	gtctaataagg	tgggactaag	ttcctcgccc	ccggtactcc	tgccagattc	1380
tcaggctccc	tgcttggagg	caaggctgcc	ctcacctctc	cagggttaca	gccagaggat	1440

gaggcagaat attactgtgt tctatggtac agcaaccgct ggggtgttcgg tggaggaacc 1500
aaactgactg tccta 1515

<210> 19

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> AF5的CD33 VH

<400> 19

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 20

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> AF5的CD33 HCDR1

<400> 20

Asn Tyr Gly Met Asn

1 5

<210> 21

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> AF5的CD33 HCDR2

<400> 21

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 22

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> AF5的CD33 HCDR3

<400> 22

Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 23

<211> 366

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> AF5的CD33 VH

<400> 23

cagggtgcagc	tgggtgcagtc	tggagctgag	gtgaagaagc	ctggagcgtc	agtcaaggtc	60
tcctgcaagg	ctagcgggta	taccttcaca	aactatggaa	tgaactgggt	gaagcaggct	120
ccaggacagg	gtttaaagtg	gatgggctgg	ataaacacct	acactggaga	gccaacatat	180
gctgatgact	tcaagggacg	ggttaccatg	acttcggata	cctctaccag	cactgcctat	240
ttggaactcc	acaacctcag	aagtgatgac	acggctgtat	attactgtgc	gcgctggagt	300
tggagtgatg	gttactacgt	ttactttgac	tactggggcc	aaggcactac	ggtcaccgtc	360
tcctca						366

<210> 24

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> AF5的CD33 VL

<400> 24

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser

20 25 30

Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Asp Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95
 Ser Ala His Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 25

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> AF5的CD33 LCDR1

<400> 25

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu
 1 5 10 15

Ala

<210> 26

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> AF5的CD33 LCDR2

<400> 26

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 1 5

<210> 27

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> AF5的CD33 LCDR3

<400> 27

Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
 1 5

<210>	28	
<211>	339	
<212>	DNA	
<213>	人工	
<220>		
<223>	AF5的CD33VL	
<400>	28	
gacatcgtga tgacacagtc tccagactcc ctgactgtgt ctctgggcga gaggaccacc		60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta gacagctcca agaataagaa ctccttagct		120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aaattactcc tttcctgggc atctacgcgg		180
gaatccggga tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcact		240
attgacagcc tgcagcctga agattctgca acttactatt gtcaacagtc tgcccacttc		300
ccgatcacct ttggccaagg gacacgactg gagattaa		339
<210>	29	
<211>	250	
<212>	PRT	
<213>	人工	
<220>		
<223>	AF5的CD33HL	
<400>	29	
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
1 5 10 15		
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr		
20 25 30		
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met		
35 40 45		
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe		
50 55 60		
Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
65 70 75 80		
Leu Glu Leu His Asn Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85 90 95		
Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp		
100 105 110		
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly		
115 120 125		
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser		
130 135 140		
Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys		

145	150	155	160
Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu			
	165	170	175
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser			
	180	185	190
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser			
	195	200	205
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Leu Gln Pro Glu			
	210	215	220
Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr			
225	230	235	240
Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys			
	245	250	

<210> 30

<211> 750

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> AF5的CD33HL

<400> 30

caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagcgtc agtcaaggtc	60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct	120
ccaggacagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat	180
gctgatgact tcaagggacg ggttaccatg acttcggata cctctaccag cactgcctat	240
ttggaactcc acaacctcag aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt	300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc	360
tcctcaggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tgacatcgtg	420
atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc	480
aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc aagaataaga actccttagc ttggtaccag	540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttctggg catctacgcg ggaatccggg	600
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc	660
ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgccactt cccgatcacc	720
tttggccaag ggacacgact ggagattaaa	750

<210> 31

<211> 505

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CD33 AF5 HL x H2C HL

<400> 31
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Leu His Asn Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser
 130 135 140
 Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
 145 150 155 160
 Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu
 165 170 175
 Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
 180 185 190
 Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 195 200 205
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Leu Gln Pro Glu
 210 215 220
 Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
 225 230 235 240
 Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 245 250 255
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 260 265 270
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
 275 280 285
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 290 295 300

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp	
305	310 315 320
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr	
	325 330 335
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr	
	340 345 350
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp	
	355 360 365
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly	
	370 375 380
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val	
385	390 395 400
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu	
	405 410 415
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn	
	420 425 430
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly	
	435 440 445
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu	
	450 455 460
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp	
465	470 475 480
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe	
	485 490 495
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu	
	500 505

<210> 32

<211> 1515

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> CD33 AF5 HL x H2C HL

<400> 32

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagcgtc agtcaaggctc	60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct	120
ccaggacagg gtttaaagt gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat	180
gctgatgact tcaagggacg ggttaccatg acttcggata cctctaccag cactgcctat	240
ttggaactcc acaacctcag aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt	300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc	360

```

tcctcaggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tgacatcgtg      420
atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc      480
aagtcagcc agagtgtttt agacagctcc aagaataaga actccttagc ttggtaccag      540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttcctggg catctacgcg ggaatccggg      600
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc      660
ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgcccactt cccgatcacc      720
tttggccaag ggacacgact ggagattaaa tccggaggtg gtggctccga ggtgcagctg      780
gtcgagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggagggtcat tgaaactctc atgtgcagcc      840
tctggattca cttcaataa gtacgccatg aactgggtcc gccaggctcc aggaaagggt      900
ttggaatggg ttgctcgcat aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat      960
tcagtgaag acaggttcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa     1020
atgaacaact tgaaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc     1080
ggtaatatgct acatatccta ctgggcttac tggggccaag ggactctggt caccgtctcc     1140
tcaggtggtg gtggttctgg cggcggcggc tccggtggtg gtggttctca gactgttgtg     1200
actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc     1260
tcgactgggg ctgttacatc tggctactac ccaaactggg tccaacaaaa accaggtcag     1320
gcaccccggtg gtctaatagg tgggactaag ttctctgccc ccggtactcc tgccagattc     1380
tcaggctccc tgcttgagg caaggctgcc ctcacctctc caggggtaca gccagaggat     1440
gaggcagaat attactgtgc tctatggtac agcaaccgct ggggtgttcg tggaggaacc     1500
aaactgactg tccta

```

<210> 33

<211> 505

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CD33 AF5 HL x F12Q HL

<400> 33

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1           5           10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
          20          25          30
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met
          35          40          45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
          50          55          60
Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65          70          75          80
Leu Glu Leu His Asn Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95

```

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp			
100	105	110	
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly			
115	120	125	
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser			
130	135	140	
Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys			
145	150	155	160
Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu			
165	170	175	
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser			
180	185	190	
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser			
195	200	205	
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Leu Gln Pro Glu			
210	215	220	
Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr			
225	230	235	240
Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser			
245	250	255	
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
260	265	270	
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr			
275	280	285	
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
290	295	300	
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp			
305	310	315	320
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr			
325	330	335	
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr			
340	345	350	
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp			
355	360	365	
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly			
370	375	380	
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val			
385	390	395	400
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu			

	405	410	415
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn			
420	425	430	
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly			
435	440	445	
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu			
450	455	460	
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp			
465	470	475	480
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe			
485	490	495	
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu			
500	505		
<210>	34		
<211>	1515		
<212>	DNA		
<213>	人工		
<220>			
<223>	CD33 AF5 HL x F12Q HL		
<400>	34		
cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagcgtc agtcaaggtc			60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct			120
ccaggacagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat			180
gctgatgact tcaagggacg ggttaccatg acttcggata cctctaccag cactgcctat			240
ttggaactcc acaacctcag aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt			300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc			360
tcctcaggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tgacatcgtg			420
atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc			480
aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc aagaataaga actccttagc ttggtaccag			540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttctggg catctacgcg ggaatccggg			600
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc			660
ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgccactt cccgatcacc			720
tttggccaag ggacacgact ggagattaaa tccggaggtg gtggctccga ggtgcagctg			780
gtcaggtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggagggtcat tgaaactctc atgtgcagcc			840
tctggattca ccttcaatag ctacgccatg aactgggtcc gccaggctcc aggaaagggt			900
ttggaatggg ttgctcgcat aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat			960
tcagtgaaag gcaggttcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa			1020
atgaacaact tgaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc			1080
ggtaatagct acgtttcctg gtgggcttac tggggccaag ggactctggt caccgtctcc			1140

tcagggtggtg gtgggttctgg cggcggcggc tccggtggtg gtgggttctca gactgttgtg 1200
 actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc 1260
 tcgactggggg ctgttacatc tggcaactac ccaaactggg tccaacaaaa accaggtcag 1320
 gcacccccgtg gtctaataagg tgggactaag ttctctcgccc ccggtactcc tgccagattc 1380
 tcaggctccc tgcttggagg caaggctgcc ctcacctct caggggtaca gccagaggat 1440
 gaggcagaat attactgtgt tctatggtac agcaaccgct ggggtgttcgg tggaggaacc 1500
 aaactgactg tccta 1515

<210> 35

<211> 505

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CD33 AF5 HL x I2C HL

<400> 35

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Leu His Asn Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser
 130 135 140
 Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
 145 150 155 160
 Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu
 165 170 175
 Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
 180 185 190
 Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195	200	205
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Leu Gln Pro Glu		
210	215	220
Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr		
225	230	235
Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
245	250	255
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
260	265	270
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr		
275	280	285
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
290	295	300
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp		
305	310	315
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr		
325	330	335
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
340	345	350
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp		
355	360	365
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly		
370	375	380
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val		
385	390	395
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu		
405	410	415
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn		
420	425	430
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly		
435	440	445
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu		
450	455	460
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp		
465	470	475
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe		
485	490	495
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu		
500	505	

<210>	36	
<211>	1515	
<212>	DNA	
<213>	人工	
<220>		
<223>	CD33 AF5 HL x I2C HL	
<400>	36	
cagggtgcagc	tgggtgcagtc	tggagctgag gtgaagaagc ctggagcgtc agtcaaggctc 60
tcctgcaagg	ctagcgggta	taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120
ccaggacagg	gtttaaagtg	gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat 180
gctgatgact	tcaagggacg	ggttaccatg acttcggata cctctaccag cactgcctat 240
ttggaactcc	acaacctcag	aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300
tggagtgatg	gttactacgt	ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcacgcgc 360
tcctcagggtg	gtggtggttc	tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tgacatcgtg 420
atgacacagt	ctccagactc	cctgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc 480
aagtccagcc	agagtgtttt	agacagctcc aagaataaga actccttagc ttggtaccag 540
cagaaaccag	gacagcctcc	taaattactc ctttcctggg catctacgcg ggaatccggg 600
atccctgacc	gattcagtgg	cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc 660
ctgcagcctg	aagattctgc	aacttactat tgtcaacagt ctgcccactt cccgatcacc 720
tttggccaag	ggacacgact	ggagattaaa tccggaggtg gtggctccga ggtgcagctg 780
gtcgagtctg	gaggaggatt	ggtgcagcct ggagggtcat tgaaactctc atgtgcagcc 840
tctggattca	ccttcaataa	gtacgccatg aactgggtcc gccaggctcc aggaaagggt 900
ttggaatggg	ttgctcgcgt	aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat 960
tcagtgaaag	acagggttcac	catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa 1020
atgaacaact	tgaaaactga	ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc 1080
ggtaatagct	acatatccta	ctgggcttac tggggccaag ggactctggt caccgtctcc 1140
tcagggtggtg	gtggttctgg	cggcggcggc tccggtggtg gtggttctca gactgttgtg 1200
actcaggaac	cttcactcac	cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc 1260
tcgactgggg	ctgttacatc	tggcaactac ccaaactggg tccaacaaaa accaggctcag 1320
gcaccccgctg	gtctaatagg	tgggactaag ttctctgccc ccggtactcc tgccagattc 1380
tcaggctccc	tgcttgagg	caaggctgcc ctcacctctc caggggtaca gccagaggat 1440
gaggcagaat	attactgtgt	tctatggtac agcaaccgct ggggtgttcgg tggaggaacc 1500
aaactgactg	tccta	
		1515
<210>	37	
<211>	122	
<212>	PRT	
<213>	人工	
<220>		
<223>	AC8的CD33 VH	

<400> 37

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 38

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> AC8的CD33 HCDR1

<400> 38

Asn Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 39

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> AC8的CD33 HCDR2

<400> 39

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 40

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> AC8的CD33 HCDR3

<400> 40

Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 41

<211> 366

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> AC8的CD33 VH

<400> 41

caggtgcagc	tgggtgcagtc	tggagctgag	gtgaagaagc	ctggagagtc	agtcaaggtc	60
tcctgcaagg	ctagcgggta	taccttcaca	aactatggaa	tgaactgggt	gaagcaggct	120
ccaggacagg	gtttaaagtg	gatgggctgg	ataaacacct	acactggaga	gccaacatat	180
gctgatgact	tcaagggacg	ggttaccatg	actacggata	cctctaccag	cactgcctat	240
atggaaatcc	gcaacctcag	aaatgatgac	acggctgtat	attactgtgc	gcgctggagt	300
tggagtgatg	gttactacgt	ttactttgac	tactggggcc	aaggcactac	ggtcaccgtc	360
tcctca						366

<210> 42

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> AC8的CD33 VL

<400> 42

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Leu	Gly
1				5					10					15	
Glu	Arg	Thr	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Asp	Ser
			20					25					30		
Ser	Lys	Asn	Lys	Asn	Ser	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln
		35					40					45			
Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Leu	Ser	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Ile
		50				55				60					
Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
65				70				75						80	
Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln
			85					90					95		

Ser Ala His Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 43

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> AC8的CD33 LCDR1

<400> 43

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 44

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> AC8的CD33 LCDR2

<400> 44

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 45

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> AC8的CD33 LCDR3

<400> 45

Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr

1 5

<210> 46

<211> 339

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> AC8的CD33 VL

<400> 46

gacatcgtga tgacacagtc tccagactcc ctgactgtgt ctctgggcga gaggaccacc

60

```

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta gacagctcca agaataagaa ctccttagct      120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aaattactcc tttcctgggc atctacgcgg      180
gaatccggga tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcact      240
attgacagcc tgcagcctga agattctgca acttactatt gtcaacagtc tgcccacttc      300
ccgatcacct ttggccaagg gacacgactg gagattaaa      339
<210> 47
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工
<220>
<223> AC8的CD33 HL
<400> 47
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
          20          25          30
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met
          35          40          45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
          50          55          60
Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65          70          75          80
Met Glu Ile Arg Asn Leu Arg Asn Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95
Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
          100          105          110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
          115          120          125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser
          130          135          140
Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
145          150          155          160
Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu
          165          170          175
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
          180          185          190
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
          195          200          205
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Leu Gln Pro Glu

```

210	215	220	
Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr			
225	230	235	240
Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys			
	245	250	
<210> 48			
<211> 750			
<212> DNA			
<213> 人工			
<220>			
<223> AC8的CD33 HL			
<400> 48			
cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggtc			60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct			120
ccaggacagg gtttaaagt gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat			180
gctgatgact tcaagggacg ggttaccatg actacggata cctctaccag cactgcctat			240
atggaaatcc gcaacctcag aaatgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt			300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc			360
tcctcaggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tgacatcgtg			420
atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc			480
aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc aagaataaga actccttagc ttggtaccag			540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttctggg catctacgcg ggaatccggg			600
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc			660
ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgcccactt cccgatcacc			720
tttggccaag ggacacgact ggagattaaa			750
<210> 49			
<211> 505			
<212> PRT			
<213> 人工			
<220>			
<223> CD33 AC8 HL x H2C HL			
<400> 49			
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu			
1 5 10 15			
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr			
20 25 30			
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met			
35 40 45			
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe			

50	55	60															
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr		
65					70					75					80		
Met	Glu	Ile	Arg	Asn	Leu	Arg	Asn	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
				85					90					95			
Ala	Arg	Trp	Ser	Trp	Ser	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Val	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp		
			100						105					110			
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly		
			115						120					125			
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser		
130									135					140			
Pro	Asp	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Thr	Thr	Ile	Asn	Cys		
145					150					155				160			
Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Asp	Ser	Ser	Lys	Asn	Lys	Asn	Ser	Leu		
				165						170				175			
Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Leu	Ser		
			180						185					190			
Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser		
195									200					205			
Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu		
210									215					220			
Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ala	His	Phe	Pro	Ile	Thr		
225					230					235				240			
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser		
				245						250				255			
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly		
			260						265					270			
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Lys	Tyr		
			275						280					285			
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val		
290									295					300			
Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp		
305					310					315				320			
Ser	Val	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr		
				325						330				335			
Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr		
			340						345					350			
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Trp		
			355						360					365			

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly	
370	375 380
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val	
385	390 395 400
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu	
	405 410 415
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn	
	420 425 430
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly	
	435 440 445
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu	
	450 455 460
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp	
465	470 475 480
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe	
	485 490 495
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu	
	500 505

<210> 50

<211> 1515

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> CD33 AC8 HL x H2C HL

<400> 50

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggct	60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct	120
ccaggacagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat	180
gctgatgact tcaagggacg ggttaccatg actacggata cctctaccag cactgcctat	240
atggaaatcc gcaacctcag aaatgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt	300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc	360
tcctcaggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tgacatcgtg	420
atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc	480
aagtcacgcc agagtgtttt agacagctcc aagaataaga actccttagc ttggtaccag	540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttctggg catctacgcg ggaatccggg	600
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcaactctac tattgacagc	660
ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgcccactt cccgatcacc	720
tttggccaag ggacacgact ggagattaaa tccggaggtg gtggctccga ggtgcagctg	780
gtcgagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggagggtcat tgaaactctc atgtgcagcc	840

```

tctggattca ccttcaataa gtacgccatg aactgggtcc gccaggctcc aggaaaggt 900
ttggaatggg ttgctcgcat aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat 960
tcagtgaaag acagggtcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa 1020
atgaacaact tgaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc 1080
ggtaatagct acatatccta ctgggcttac tggggccaag ggactctggt caccgtctcc 1140
tcagggtggg gtggttctgg cggcggcggc tccgggtggg gtggttctca gactgttgtg 1200
actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc 1260
tcgactgggg ctgttacatc tggctactac ccaaactggg tccaacaaaa accaggtcag 1320
gcaccccggt gtctaatagg tgggactaag ttctctgccc ccggtactcc tgccagattc 1380
tcaggctccc tgcttggagg caaggtgcc ctcacctct caggggtaca gccagaggat 1440
gaggcagaat attactgtgc tctatggtac agcaaccgt ggggtgttcgg tggaggaacc 1500
aaactgactg tccta 1515

```

<210> 51

<211> 505

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CD33 AC8 HL x F12Q HL

<400> 51

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Ile Arg Asn Leu Arg Asn Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser

130 135 140

Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys

145 150 155 160

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu		
165	170	175
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser		
180	185	190
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser		
195	200	205
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Leu Gln Pro Glu		
210	215	220
Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr		
225	230	235
Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
245	250	255
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
260	265	270
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr		
275	280	285
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
290	295	300
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp		
305	310	315
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr		
325	330	335
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
340	345	350
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp		
355	360	365
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly		
370	375	380
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val		
385	390	395
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu		
405	410	415
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn		
420	425	430
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly		
435	440	445
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu		
450	455	460
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp		

465	470	475	480
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe			
	485	490	495
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu			
	500	505	
<210>	52		
<211>	1515		
<212>	DNA		
<213>	人工		
<220>			
<223>	CD33 AC8 HL x F12Q HL		
<400>	52		
cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggctc			60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct			120
ccaggacagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacacct aacttgaga gccaacatat			180
gctgatgact tcaagggacg ggttaccatg actacggata cctctaccag cactgcctat			240
atggaaatcc gcaacctcag aaatgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt			300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc			360
tcctcaggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tgacatcgtg			420
atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc			480
aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc aagaataaga actccttagc ttggtaccag			540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttcctggg catctacgcg ggaatccggg			600
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc			660
ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgcccactt cccgatcacc			720
tttggccaag ggacacgact ggagattaaa tccggagggtg gtggctccga ggtgcagctg			780
gtcagagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggagggtcat tgaaactctc atgtgcagcc			840
tctggattca ccttcaatag ctacgccatg aactgggtcc gccaggctcc aggaaagggt			900
ttggaatggg ttgctcgcat aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat			960
tcagtgaag gcaggttcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa			1020
atgaacaact tgaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc			1080
ggtaatagct acgtttcctg gtgggcttac tggggccaag ggactctggt caccgtctcc			1140
tcaggtggtg gtggttctgg cggcggcggc tccggtggtg gtggttctca gactgttggtg			1200
actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc			1260
tcgactgggg ctgttacatc tggcaactac ccaactggg tccaacaaaa accaggtcag			1320
gcaccccggtg gtctaataagg tgggactaag ttctctgccc ccggtactcc tgccagattc			1380
tcaggctccc tgcttgagg caaggtgcc ctcacctct caggggtaca gccagaggat			1440
gaggcagaat attactgtgt tctatggtac agcaaccgt gggtgttcgg tggaggaacc			1500
aaactgactg tccta			1515
<210>	53		

<211> 505
 <212> PRT
 <213> 人工
 <220>
 <223> CD33 AC8 HL x I2C HL
 <400> 53
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Ile Arg Asn Leu Arg Asn Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser
 130 135 140
 Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
 145 150 155 160
 Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu
 165 170 175
 Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
 180 185 190
 Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 195 200 205
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Leu Gln Pro Glu
 210 215 220
 Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
 225 230 235 240
 Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 245 250 255
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

260	265	270
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr		
275	280	285
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
290	295	300
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp		
305	310	315
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr		
325	330	335
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
340	345	350
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp		
355	360	365
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly		
370	375	380
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val		
385	390	395
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu		
405	410	415
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn		
420	425	430
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly		
435	440	445
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu		
450	455	460
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp		
465	470	475
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe		
485	490	495
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu		
500	505	
<210> 54		
<211> 1515		
<212> DNA		
<213> 人工		
<220>		
<223> CD33 AC8 HL x I2C HL		
<400> 54		
cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggtc		

```

tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120
ccaggacagg gtttaaagt gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat 180
gctgatgact tcaagggacg ggttaccatg actacggata cctctaccag cactgcctat 240
atggaaatcc gcaacctcag aaatgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc 360
tcctcagggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccgggtg gtggtggttc tgacatcgtg 420
atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc 480
aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc aagaataaga actccttagc ttggtaccag 540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttctggg catctacgcg ggaatccggg 600
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcaactctac tattgacagc 660
ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgcccactt cccgatcacc 720
tttggccaag ggacacgact ggagattaaa tccggagggtg gtggctccga ggtgcagctg 780
gtcagagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggagggtcat tgaaactctc atgtgcagcc 840
tctggattca ccttcaataa gtacgccatg aactgggtcc gccaggctcc aggaaagggt 900
ttggaatggg ttgctcgcat aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat 960
tcagtgaaag acaggttcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa 1020
atgaacaact tgaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc 1080
ggtaatagct acataccta ctgggcttac tggggccaag ggactctgggt caccgtctcc 1140
tcagggtggtg gtggttctgg cggcggcggc tccggtggtg gtggttctca gactgttgtg 1200
actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc 1260
tcgactgggg ctgttacatc tggcaactac ccaaactggg tccaacaaaa accaggctcag 1320
gcacccccgtg gtctaatagg tgggactaag ttctcgccc ccggtactcc tgccagattc 1380
tcaggctccc tgcttgagg caaggctgcc ctcacctct caggggtaca gccagaggat 1440
gaggcagaat attactgtgt tctatggtac agcaaccgct ggggtgttcg tggaggaacc 1500
aaactgactg tccta

```

<210> 55

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> AH11的CD33 VH

<400> 55

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

50	55	60
Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Glu Ile Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		80
	85	90
Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp		95
	100	105
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		110
	115	120
<210>	56	
<211>	5	
<212>	PRT	
<213>	人工	
<220>		
<223>	AH11的CD33 HCDR1	
<400>	56	
Asn Tyr Gly Met Asn		
1	5	
<210>	57	
<211>	17	
<212>	PRT	
<213>	人工	
<220>		
<223>	AH11的CD33 HCDR2	
<400>	57	
Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys		
1	5	10
		15
Gly		
<210>	58	
<211>	13	
<212>	PRT	
<213>	人工	
<220>		
<223>	HCDR3	
<400>	58	
Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr		
1	5	10
<210>	59	
<211>	366	

<212>	DNA	
<213>	人工	
<220>		
<223>	AH11的CD33 VH	
<400>	59	
cagggtgcagc	tgggtgcagtc	tggagctgag
gtgaagaagc	ctggagagtc	agtcaaggctc
		60
tcctgcaagg	ctagcgggta	taccttcaca
aactatggaa	tgaactgggt	gaagcaggct
		120
ccaggacagg	gtttaaagtg	gatgggctgg
ataaacacct	acactggaga	gccaacatat
		180
gctgatgact	tcaagggacg	ggttaccatg
acttcggata	cctctaccag	cactgcctat
		240
atggaaatca	gcagcctcag	aagtgatgac
acggctgtat	attactgtgc	gcgctggagt
		300
tggagtgatg	gttactacgt	ttactttgac
tactggggcc	aaggcactac	ggtcaccgtc
		360
tcctca		366
<210>	60	
<211>	113	
<212>	PRT	
<213>	人工	
<220>		
<223>	AH11的CD33 VL	
<400>	60	
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly		
1	5	10
Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser		
20	25	30
Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln		
35	40	45
Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile		
50	55	60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr		
65	70	75
Ile Asp Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln		
85	90	95
Ser Ala His Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile		
100	105	110
Lys		
<210>	61	
<211>	17	
<212>	PRT	
<213>	人工	
<220>		

<223> AH11的CD33 LCDR1

<400> 61

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 62

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> AH11的CD33 LCDR2

<400> 62

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 63

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> AH11的CD33LCDR3

<400> 63

Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr

1 5

<210> 64

<211> 339

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> AH11的CD33 VL

<400> 64

gacatcgtga tgacacagtc tccagactcc ctgactgtgt ctctgggcga gaggaccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta gacagctcca agaataagaa ctccttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aaattactcc tttcctgggc atctacgcgg 180

gaatccggga tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcact 240

attgacagcc tgcagcctga agattctgca acttactatt gtcaacagtc tgcccacttc 300

ccgatcacct ttggccaagg gacacgactg gagattaa 339

<210> 65

<211> 250

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> AH11 的CD33 HL

<400> 65

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
			20					25					30		
Gly	Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Lys	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Asp	Asp	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Ser	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Ile	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Trp	Ser	Trp	Ser	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Val	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp
			100					105					110		
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
		115					120					125			
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser
	130					135					140				
Pro	Asp	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Thr	Thr	Ile	Asn	Cys
145					150					155					160
Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Asp	Ser	Ser	Lys	Asn	Lys	Asn	Ser	Leu
			165						170					175	
Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Leu	Ser
			180					185					190		
Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
		195					200					205			
Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu
	210						215				220				
Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ala	His	Phe	Pro	Ile	Thr
225					230					235					240
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys						
				245					250						

<210> 66

<211> 750

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> AH11的CD33 HL

<400> 66

```

caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggct      60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct      120
ccaggacagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat      180
gctgatgact tcaagggacg ggttaccatg acttcggata cctctaccag cactgcctat      240
atggaaatca gcagcctcag aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt      300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgctc      360
tcctcaggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tgacatcgtg      420
atgacacagt ctccagaactc cctgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc      480
aagtcacagc agagtgtttt agacagctcc aagaataaga actccttagc ttggtaccag      540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttctggg catctacgcg ggaatccggg      600
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc      660
ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgcccactt cccgatcacc      720
tttggccaag ggacacgact ggagattaaa      750

```

<210> 67

<211> 505

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CD33 AH11 HL x H2C HL

<400> 67

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1           5           10           15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
           20           25           30
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met
           35           40           45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
           50           55           60
Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65           70           75           80
Met Glu Ile Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
           85           90           95
Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
           100          105          110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

```

115	120	125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser		
130	135	140
Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys		
145	150	155
Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu		
165	170	175
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser		
180	185	190
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser		
195	200	205
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Leu Gln Pro Glu		
210	215	220
Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr		
225	230	235
Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
245	250	255
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
260	265	270
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr		
275	280	285
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
290	295	300
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp		
305	310	315
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr		
325	330	335
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
340	345	350
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp		
355	360	365
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly		
370	375	380
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val		
385	390	395
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu		
405	410	415
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn		
420	425	430

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
 435 440 445
 Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
 450 455 460
 Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
 465 470 475 480
 Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
 485 490 495
 Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 500 505

<210> 68

<211> 1515

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> CD33 AH11 HL x H2C HL

<400> 68

cagggtgcagc	tgggtgcagtc	tggagctgag	gtgaagaagc	ctggagagtc	agtcaaggtc	60
tcctgcaagg	ctagcgggta	taccttcaca	aactatggaa	tgaactgggt	gaagcaggct	120
ccaggacagg	gtttaaagtg	gatgggctgg	ataaacacct	acactggaga	gccaacatat	180
gctgatgact	tcaagggacg	ggttaccatg	acttcggata	cctctaccag	cactgcctat	240
atggaaatca	gcagcctcag	aagtgatgac	acggctgtat	attactgtgc	gcgctggagt	300
tggagtgatg	gttactacgt	ttactttgac	tactggggcc	aaggcactac	ggtcaccgtc	360
tcctcaggtg	gtgggtggtc	tggcggcggc	ggctccggtg	gtgggtggtc	tgacatcgtg	420
atgacacagt	ctccagactc	cctgactgtg	tctctgggcg	agaggaccac	catcaactgc	480
aagtccagcc	agagtgtttt	agacagctcc	aagaataaga	actccttagc	ttggtaccag	540
cagaaaccag	gacagcctcc	taaattactc	ctttcctggg	catctacgcg	ggaatccggg	600
atccctgacc	gattcagtgg	cagcgggtct	gggacagatt	tcactctcac	tattgacagc	660
ctgcagcctg	aagattctgc	aacttactat	tgtcaacagt	ctgcccactt	cccgatcacc	720
tttggccaag	ggacacgact	ggagattaaa	tccggagggtg	gtggctccga	ggtgcagctg	780
gtcgagtctg	gaggaggatt	ggtgcagcct	ggagggtcat	tgaaactctc	atgtgcagcc	840
tctggattca	ccttcaataa	gtacgccatg	aactgggtcc	gccaggctcc	aggaaaggg	900
ttggaatggg	ttgctcgcat	aagaagtaaa	tataataatt	atgcaacata	ttatgccgat	960
tcagtgaag	acaggttcac	catctccaga	gatgattcaa	aaaacactgc	ctatctacaa	1020
atgaacaact	tgaaaaactga	ggacactgcc	gtgtactact	gtgtgagaca	tgggaacttc	1080
ggtaatagct	acatatccta	ctgggcttac	tggggccaag	ggactctgg	caccgtctcc	1140
tcaggtgggtg	gtggttctgg	cggcggcggc	tccggtgggtg	gtggttctca	gactgttgtg	1200
actcaggaac	cttcactcac	cgtatcacct	ggtggaacag	tcacactcac	ttgtggctcc	1260
tcgactggggg	ctgttacatc	tggctactac	ccaaactggg	tccaacaaaa	accaggtcag	1320

gcaccccgctg gtctaataagg tgggactaag ttcctcgccc ccggtactcc tgccagattc 1380
tcaggctccc tgcttgagg caaggctgcc ctcacctct caggggtaca gccagaggat 1440
gaggcagaat attactgtgc tctatggtac agcaaccgct ggggtgttcgg tggaggaacc 1500
aaactgactg tccta 1515

<210> 69

<211> 505

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CD33 AH11 HL x F12Q HL

<400> 69

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu
165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
180 185 190

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Leu Gln Pro Glu
210 215 220

Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr			
225	230	235	240
Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser			
	245	250	255
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
	260	265	270
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr			
	275	280	285
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
	290	295	300
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp			
305	310	315	320
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr			
	325	330	335
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr			
	340	345	350
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp			
	355	360	365
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly			
	370	375	380
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val			
385	390	395	400
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu			
	405	410	415
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn			
	420	425	430
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly			
	435	440	445
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu			
	450	455	460
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp			
465	470	475	480
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe			
	485	490	495
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu			
	500	505	

<210> 70

<211> 1515

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> CD33 AH11 HL x F12Q HL

<400> 70

```

caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggct      60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct      120
ccaggacagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat      180
gctgatgact tcaagggacg ggttaccatg acttcggata cctctaccag cactgcctat      240
atggaaatca gcagcctcag aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt      300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcacctgc      360
tcctcagggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccgggtg gtggtggttc tgacatcgtg      420
atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggag agaggaccac catcaactgc      480
aagtcacagg agagtgtttt agacagctcc aagaataaga actccttagc ttggtaccag      540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttcctggg catctacgcg ggaatccggg      600
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc      660
ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgcccactt cccgatcacc      720
tttggccaag ggacacgact ggagattaaa tccggagggtg gtggctccga ggtgcagctg      780
gtcgagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggagggtcat tgaaactctc atgtgcagcc      840
tctggattca ccttcaatag ctacgccatg aactgggtcc gccaggctcc aggaaagggt      900
ttggaatggg ttgctcgcat aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat      960
tcagtgaag gcagggtcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa     1020
atgaacaact tgaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc     1080
ggtaatatag acgtttcctg gtgggcttac tggggccaag ggactctggt caccgtctcc     1140
tcagggtggtg gtggttcttg cggcggcggc tccggtggtg gtggttctca gactgttgtg     1200
actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc     1260
tcgactgggg ctgttacatc tggcaactac ccaaactggg tccaacaaaa accaggctcag     1320
gcaccccgctg gtctaatagg tgggactaag ttctctgccc ccggtactcc tgccagattc     1380
tcaggctccc tgcttggagg caaggtgcc ctcacctctc caggggtaca gccagaggat     1440
gaggcagaat attactgtgt tctatggtac agcaaccgct ggggtgttcg tggaggaacc     1500
aaactgactg tccta                                           1515

```

<210> 71

<211> 505

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CD33 AH11 HL x I2C HL

<400> 71

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1

5

10

15

Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
20				25				30							
Gly	Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Lys	Trp	Met
35				40				45							
Gly	Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Asp	Asp	Phe
50				55				60							
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Ser	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65				70				75				80			
Met	Glu	Ile	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
85				90				95							
Ala	Arg	Trp	Ser	Trp	Ser	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Val	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp
100				105				110							
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
115				120				125							
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser
130				135				140							
Pro	Asp	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Thr	Thr	Ile	Asn	Cys
145				150				155				160			
Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Asp	Ser	Ser	Lys	Asn	Lys	Asn	Ser	Leu
165				170				175							
Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Leu	Ser
180				185				190							
Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
195				200				205							
Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu
210				215				220							
Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ala	His	Phe	Pro	Ile	Thr
225				230				235				240			
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
245				250				255							
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
260				265				270							
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Lys	Tyr
275				280				285							
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
290				295				300							
Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp
305				310				315				320			
Ser	Val	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr

325	330	335
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
340	345	350
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp		
355	360	365
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly		
370	375	380
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val		
385	390	395
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu		
405	410	415
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn		
420	425	430
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly		
435	440	445
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu		
450	455	460
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp		
465	470	475
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe		
485	490	495
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu		
500	505	

<210> 72

<211> 1515

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> CD33 AH11 HL x I2C HL

<400> 72

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggtc	60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct	120
ccaggacagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat	180
gctgatgact tcaagggacg ggttaccatg acttcggata cctctaccag cactgcctat	240
atggaaatca gcagcctcag aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt	300
tggagtgatg gtactactg ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc	360
tcctcaggtg gtgggtggtc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggtc tgacatcgtg	420
atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc	480
aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc aagaataaga actccttagc ttggtaccag	540

```

cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttcctggg catctacgcg ggaatccggg      600
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc      660
ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgccactt cccgatcacc      720
tttggccaag ggacacgact ggagattaaa tccggagggtg gtggctccga ggtgcagctg      780
gtcgagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggagggtcat tgaaactctc atgtgcagcc      840
tctggattca ccttcaataa gtacgccatg aactgggtcc gccaggctcc aggaaagggt      900
ttggaatggg ttgctcgcat aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat      960
tcagtgaaaag acaggttcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa     1020
atgaacaact tgaaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc     1080
ggtaatagct acatataccta ctgggcttac tggggccaag ggactctggt caccgtctcc     1140
tcaggtggtg gtggttctgg cggcggcggc tccggtggtg gtggttctca gactgttgtg     1200
actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc     1260
tcgactgggg ctgttacatc tggcaactac ccaaactggg tccaacaaaa accaggtcag     1320
gcaccccggt gtctaatagg tgggactaag ttctcgcgcc ccggtactcc tgccagattc     1380
tcaggctccc tgcttgagg caaggtgcc ctcacctct caggggtaca gccagaggat     1440
gaggcagaat attactgtgt tctatggtac agcaaccgt gggtgttcgg tggaggaacc     1500
aaactgactg tccta

```

<210> 73

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> B3的CD33 VH

<400> 73

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1           5           10           15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
           20           25           30
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
           35           40           45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Asp Lys Phe
           50           55           60
Gln Gly Arg Val Thr Phe Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65           70           75           80
Met Glu Leu Arg Asn Leu Lys Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
           85           90           95
Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
           100          105          110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

```

115	120
<210> 74	
<211> 5	
<212> PRT	
<213> 人工	
<220>	
<223> B3的CD33 HCDR1	
<400> 74	
Asn Tyr Gly Met Asn	
1 5	
<210> 75	
<211> 17	
<212> PRT	
<213> 人工	
<220>	
<223> B3的CD33 HCDR2	
<400> 75	
Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Asp Lys Phe Gln	
1 5 10 15	
Gly	
<210> 76	
<211> 13	
<212> PRT	
<213> 人工	
<220>	
<223> B3的CD33 HCDR3	
<400> 76	
Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr	
1 5 10	
<210> 77	
<211> 366	
<212> DNA	
<213> 人工	
<220>	
<223> B3的CD33 VH	
<400> 77	
cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggtc	60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct	120
ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gacaaactat	180

gctgataagt tccagggacg cgttaccttc acttcggata cctctaccag cactgcctat 240
 atggaactcc gcaacctcaa aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300
 tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

<210> 78

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> B3的CD33 VL

<400> 78

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

Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser
 20 25 30

Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

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

Ser Ala His Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Asp Ile
 100 105 110

Lys

<210> 79

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> B3的CD33 LCDR1

<400> 79

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu
 1 5 10 15

Ala

<210> 80

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> B3的CD33 LCDR2

<400> 80

Trp Ala Ser Thr Arg Glu

1 5

<210> 81

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> B3的CD33LCDR3

<400> 81

Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr

1 5

<210> 82

<211> 339

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> B3的CD33 VL

<400> 82

gacatcgtga tgacacagtc tccagactcc atgactgtgt ctctgggcga gaggaccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta gacagctcca cgaataagaa ctccttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aaattactcc tttcctgggc atctacgcgg 180

gaatccggga tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcact 240

attgacagcc tgcagcctga agattctgca acttactatt gtcaacagtc tgcccacttc 300

ccgatcacct ttggccaagg gacacgactg gacattaaa 339

<210> 83

<211> 250

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> B3的CD33 HL

<400> 83

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Asp Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Phe Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Asn Leu Lys Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser
 130 135 140
 Pro Asp Ser Met Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
 145 150 155 160
 Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu
 165 170 175
 Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
 180 185 190
 Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 195 200 205
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Leu Gln Pro Glu
 210 215 220
 Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
 225 230 235 240
 Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Asp Ile Lys
 245 250

<210> 84

<211> 750

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> B3的CD33 HL

<400> 84

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggctc 60
 tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120
 ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gacaaactat 180
 gctgataagt tccagggacg cgttaccttc acttcgata cctctaccag cactgcctat 240

```

atggaactcc gcaacctcaa aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt    300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc    360
tcctcaggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tgacatcgtg    420
atgacacagt ctccagactc catgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc    480
aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc acgaataaga actccttagc ttggtaccag    540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttctggg catctacgcg ggaatccggg    600
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc    660
ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgcccactt cccgatcacc    720
tttggccaag ggacacgact ggacattaa                                     750

```

<210> 85

<211> 505

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CD33 B3 HL x H2C HL

<400> 85

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1           5           10           15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
           20           25           30
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
           35           40           45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Asp Lys Phe
           50           55           60
Gln Gly Arg Val Thr Phe Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65           70           75           80
Met Glu Leu Arg Asn Leu Lys Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
           85           90           95
Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
           100          105          110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
           115          120          125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser
           130          135          140
Pro Asp Ser Met Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
145          150          155          160
Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu
           165          170          175
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser

```

	180						185						190					
Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser			
	195						200						205					
Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu			
	210						215						220					
Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ala	His	Phe	Pro	Ile	Thr			
225					230					235					240			
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Asp	Ile	Lys	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser			
	245						250						255					
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly			
	260						265						270					
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Lys	Tyr			
	275						280						285					
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val			
	290						295						300					
Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp			
305					310					315					320			
Ser	Val	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr			
	325						330						335					
Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr			
	340						345						350					
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Trp			
	355						360						365					
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly			
	370						375						380					
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Thr	Val	Val			
385					390					395					400			
Thr	Gln	Glu	Pro	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Pro	Gly	Gly	Thr	Val	Thr	Leu			
	405						410						415					
Thr	Cys	Gly	Ser	Ser	Thr	Gly	Ala	Val	Thr	Ser	Gly	Tyr	Tyr	Pro	Asn			
	420						425						430					
Trp	Val	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Gly	Leu	Ile	Gly	Gly			
	435						440						445					
Thr	Lys	Phe	Leu	Ala	Pro	Gly	Thr	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Leu			
	450						455						460					
Leu	Gly	Gly	Lys	Ala	Ala	Leu	Thr	Leu	Ser	Gly	Val	Gln	Pro	Glu	Asp			
465					470					475					480			
Glu	Ala	Glu	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Leu	Trp	Tyr	Ser	Asn	Arg	Trp	Val	Phe			
	485						490						495					

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

500

505

<210> 86

<211> 1515

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> CD33 B3 HL x H2C HL

<400> 86

```

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggct      60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct      120
ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gacaaactat      180
gctgataagt tccagggacg cgttacette acttcggata cctctaccag cactgcctat      240
atggaactcc gcaacctcaa aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt      300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc      360
tcctcagggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tgacatcgtg      420
atgacacagt ctccagactc catgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc      480
aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc acgaataaga actccttagc ttggtaccag      540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttcctggg catctacgcg ggaatccggg      600
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc      660
ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgcccactt cccgatcacc      720
tttggccaag ggacacgact ggacattaaa tccggaggtg gtggctccga ggtgcagctg      780
gtcagagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggagggtcat tgaaactctc atgtgcagcc      840
tctggattca ccttcaataa gtacgccatg aactgggtcc gccaggctcc aggaaagggt      900
ttggaatggg ttgctcgcag aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat      960
tcagtgaaag acaggttcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa     1020
atgaacaact tgaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc     1080
ggtaatagct acatatccta ctgggcttac tggggccaag ggactctggt caccgtctcc     1140
tcagggtggtg gtggttcttg cggcggcggc tccggtggtg gtggttctca gactgttgtg     1200
actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc     1260
tcgactgggg ctgttacatc tggctactac ccaaactggg tccaacaaaa accaggctcag     1320
gcaccccggtg gtctaatagg tgggactaag ttctctgccc ccggtactcc tgccagattc     1380
tcaggctccc tgcttgagg caaggetgcc ctcacctct caggggtaca gccagaggat     1440
gaggcagaat attactgtgc tctatggtac agcaaccgct ggggtgttcg tggaggaacc     1500
aaactgactg tccta                                     1515

```

<210> 87

<211> 505

<212> PRT

<213> 人工

275 280 285

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
290	300
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp	
305	320
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr	
325	335
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr	
340	350
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp	
355	365
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly	
370	380
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val	
385	400
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu	
405	415
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn	
420	430
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly	
435	445
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu	
450	460
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp	
465	480
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe	
485	495
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu	
500	505

<210> 88

<211> 1515

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> CD33 B3 HL x F12Q HL

<400> 88

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggct	60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct	120
ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gacaaactat	180
gctgataagt tccagggacg cgttaccttc acttcgata cctctaccag cactgcctat	240

```

atggaactcc gcaacctcaa aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc 360
tcctcagggtg gtgggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tgacatcgtg 420
atgacacagt ctccagactc catgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc 480
aagtcacagc agagtgtttt agacagctcc acgaataaga actccttagc ttggtaccag 540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttcctggg catctacgcg ggaatccggg 600
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc 660
ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgcccactt cccgatcacc 720
tttggccaag ggacacgact ggacattaaa tccggagggtg gtggctccga ggtgcagctg 780
gtcgagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggagggtcat tgaaactctc atgtgcagcc 840
tctggattca ccttcaatag ctacgccatg aactgggtcc gccaggctcc aggaaagggt 900
ttggaatggg ttgctcgcat aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat 960
tcagtgaag gcaggttcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa 1020
atgaacaact tgaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc 1080
ggtaatagct acgtttcctg gtgggcttac tggggccaag ggactctggt caccgtctcc 1140
tcaggtggtg gtggttctgg cggcggcggc tccggtggtg gtggttctca gactgttgtg 1200
actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc 1260
tcgactgggg ctgttacatc tggcaactac ccaaactggg tccaacaaaa accaggtcag 1320
gcaccccggt gtctaatagg tgggactaag ttctctgccc ccggtactcc tgccagattc 1380
tcaggctccc tgcttgagg caaggctgcc ctcacctct caggggtaca gccagaggat 1440
gaggcagaat attactgtgt tctatggtac agcaaccgct ggggtgttcgg tggaggaacc 1500
aaactgactg tccta 1515

```

<210> 89

<211> 505

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CD33 B3 HL x I2C HL

<400> 89

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Asp Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Phe Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met	Glu	Leu	Arg	Asn	Leu	Lys	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85					90					95		
Ala	Arg	Trp	Ser	Trp	Ser	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Val	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	
				100					105					110		
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
				115					120					125		
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	
				130					135					140		
Pro	Asp	Ser	Met	Thr	Val	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Thr	Thr	Ile	Asn	Cys	
				145					150					155		
Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Asp	Ser	Ser	Thr	Asn	Lys	Asn	Ser	Leu	
				165					170					175		
Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Leu	Ser	
				180					185					190		
Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	
				195					200					205		
Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	
				210					215					220		
Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ala	His	Phe	Pro	Ile	Thr	
				225					230					235		
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Asp	Ile	Lys	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	
				245					250					255		
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
				260					265					270		
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Lys	Tyr	
				275					280					285		
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
				290					295					300		
Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	
				305					310					315		
Ser	Val	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr	
				325					330					335		
Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	
				340					345					350		
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Trp	
				355					360					365		
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	
				370					375					380		
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Thr	Val	Val	

385	390	395	400
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu			
	405	410	415
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn			
	420	425	430
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly			
	435	440	445
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu			
	450	455	460
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp			
465	470	475	480
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe			
	485	490	495
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu			
	500	505	

<210> 90

<211> 1515

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> CD33 B3 HL x I2C HL

<400> 90

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggtc	60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct	120
ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gacaaactat	180
gctgataagt tccagggacg cgttacctic acttcggata cctctaccag cactgcctat	240
atggaactcc gcaacctcaa aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt	300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc	360
tcctcagggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tgacatcgtg	420
atgacacagt ctccagactc catgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc	480
aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc acgaataaga actccttagc ttggtaccag	540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttctgagg catctacgcg ggaatccggg	600
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc	660
ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgccactt cccgatcacc	720
tttggccaag ggacacgact ggacattaaa tccggaggtg gtggctccga ggtgcagctg	780
gtcgagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggagggtcat tgaaactctc atgtgcagcc	840
tctggattca ccttcaataa gtacgccatg aactgggtcc gccaggctcc aggaaagggt	900
ttggaatggg ttgctcgcat aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat	960
tcagtgaaag acaggttcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa	1020

```

atgaacaact tgaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc 1080
ggtaatagct acatatccta ctgggcttac tggggccaag ggactctggt caccgtctcc 1140
tcaggtgggtg gtggttctgg cggcggcggc tccggtgggtg gtggttctca gactgttggtg 1200
actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc 1260
tcgactggggg ctgttacatc tggcaactac ccaaactggg tccaacaaaa accaggtcag 1320
gcacccccgtg gtctaataagg tgggactaag ttctctgccc ccggtactcc tgccagattc 1380
tcaggctccc tgcttggagg caaggtgcc ctcacctct caggggtaca gccagaggat 1440
gaggcagaat attactgtgt tctatggtac agcaaccgct ggggtgttcgg tggaggaacc 1500
aaactgactg tccta 1515

```

<210> 91

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> F2的CD33 VH

<400> 91

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1           5           10           15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
          20           25           30
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
          35           40           45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Asp Lys Phe
          50           55           60
Gln Gly Arg Val Thr Phe Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65           70           75           80
Met Glu Leu Arg Asn Leu Lys Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85           90           95
Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
          100          105          110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
          115          120

```

<210> 92

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> F2的CD33 HCDR1

<400> 92

Asn Tyr Gly Met Asn

1 5

<210> 93

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> F2的CD33 HCDR2

<400> 93

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Asp Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 94

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> F2的CD33 HCDR3

<400> 94

Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 95

<211> 366

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> F2的CD33 VH

<400> 95

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggct 60

tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120

ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gacaaactat 180

gctgataagt tccagggacg cgttacette acttcggata cctctaccag cactgcctat 240

atggaactcc gcaacctcaa aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300

tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 96

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> F2的CD33 VL

<400> 96

```

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1           5           10           15
Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser
           20           25           30
Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
           35           40           45
Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
           50           55           60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65           70           75           80
Ile Asp Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
           85           90           95
Ser Ala His Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile
           100          105          110

```

Lys

<210> 97

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> F2的CD33 LCDR1

<400> 97

```

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu
1           5           10           15

```

Ala

<210> 98

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> F2的CD33 LCDR2

<400> 98

```

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1           5

```

<210> 99

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> F2的CD33 LCDR3

<400> 99

Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr

1

5

<210> 100

<211> 339

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> F2的CD33 VL

<400> 100

gacatcgtga	tgacacagtc	tccagactcc	ctgtctgtgt	ctctgggcga	gaggaccacc	60
atcaactgca	agtccagcca	gagtgtttta	gacagctcca	cgaataagaa	ctccttagct	120
tggtaccagc	agaaaccagg	acagcctcct	aaattactcc	tttctgggc	atctacgcgg	180
gaatccggga	tccctgaccg	attcagtggc	agcgggtctg	ggacagattt	cactctcact	240
attgacagcc	tcgagcctga	agattctgca	acttactatt	gtcaacagtc	tgcccacttc	300
ccgatcacct	ttggccaagg	gacacgactg	gagattaaa			339

<210> 101

<211> 250

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> F2的CD33 HL

<400> 101

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20

25

30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35

40

45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Asp Lys Phe

50

55

60

Gln Gly Arg Val Thr Phe Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65

70

75

80

Met Glu Leu Arg Asn Leu Lys Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp	
100	105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly	
115	120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser	
130	135 140
Pro Asp Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys	
145	150 155 160
Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu	
165	170 175
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser	
180	185 190
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser	
195	200 205
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Leu Gln Pro Glu	
210	215 220
Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr	
225	230 235 240
Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys	
245	250

<210> 102

<211> 750

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> F2的CD33 HL

<400> 102

caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggtc	60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct	120
ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gacaaactat	180
gctgataagt tccagggacg cgttacctic acttcggata cctctaccag cactgcctat	240
atggaactcc gcaacctcaa aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt	300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc	360
tcctcaggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tgacatcgtg	420
atgacacagt ctccagactc cctgtctgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc	480
aagtcagcc agagtgtttt agacagctcc acgaataaga actccttagc ttggtaccag	540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttcctggg catctacgcg ggaatccggg	600
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc	660
ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgcccactt cccgatcacc	720

tttggccaag ggacacgact ggagattaaa

750

<210> 103

<211> 505

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CD33 F2 HL x H2C HL

<400> 103

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
			20					25					30		
Gly	Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Thr	Asn	Tyr	Ala	Asp	Lys	Phe
	50					55				60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70				75					80	
Met	Glu	Leu	Arg	Asn	Leu	Lys	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90				95		
Ala	Arg	Trp	Ser	Trp	Ser	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Val	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp
			100					105					110		
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
		115					120					125			
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser
	130					135				140					
Pro	Asp	Ser	Leu	Ser	Val	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Thr	Thr	Ile	Asn	Cys
145					150				155					160	
Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Asp	Ser	Ser	Thr	Asn	Lys	Asn	Ser	Leu
			165					170				175			
Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Leu	Ser
			180					185				190			
Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
		195					200				205				
Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu
	210					215				220					
Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ala	His	Phe	Pro	Ile	Thr
225					230				235				240		
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser

	245		250		255
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly					
	260		265		270
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr					
	275		280		285
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val					
	290		295		300
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp					
305		310		315	320
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr					
	325		330		335
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr					
	340		345		350
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp					
	355		360		365
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly					
	370		375		380
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val					
385		390		395	400
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu					
	405		410		415
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn					
	420		425		430
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly					
	435		440		445
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu					
	450		455		460
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp					
465		470		475	480
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe					
	485		490		495
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu					
	500		505		

<210> 104

<211> 1515

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> CD33 F2 HL x H2C HL

<400> 104

```

cagggtgcagc tggtagcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggtc      60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct      120
ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gacaaactat      180
gctgataagt tccagggacg cgttaccttc acttcggata cctctaccag cactgcctat      240
atggaaactcc gcaacctcaa aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt      300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc      360
tcctcagggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccgggtg gtggtggttc tgacatcgtg      420
atgacacagt ctccagactc cctgtctgtg tctctggcg agaggaccac catcaactgc      480
aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc acgaataaga actccttagc ttggtaccag      540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttctggg catctacgcg ggaatccggg      600
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc      660
ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgccactt cccgatcacc      720
tttggccaag ggacacgact ggagattaaa tccggaggtg gtggctccga ggtgcagctg      780
gtcgagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggagggtcat tgaaactctc atgtgcagcc      840
tctggattca ccttcaataa gtacgccatg aactgggtcc gccaggctcc aggaaagggt      900
ttggaatggg ttgctcgcat aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat      960
tcagtgaaag acagggtcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa     1020
atgaacaact tgaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc     1080
ggtaatagct acatatccta ctgggcttac tggggccaag ggactctggt caccgtctcc     1140
tcagggtggtg gtggttctgg cggcggcggc tccggtggtg gtggttctca gactgttgtg     1200
actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc     1260
tcgactgggg ctgttacatc tggctactac ccaaactggg tccaacaaaa accaggtcag     1320
gcaccccgctg gtctaatagg tgggactaag ttctcgcgcc ccggtactcc tgccagattc     1380
tcaggctccc tgcttgagg caaggctgcc ctcaccctct caggggtaca gccagaggat     1440
gaggcagaat attactgtgc tctatggtac agcaaccgct ggggtgttcgg tggaggaacc     1500
aaactgactg tccta

```

<210> 105

<211> 505

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CD33 F2 HL x F12Q HL

<400> 105

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1           5           10           15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
           20           25           30
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

```

35	40	45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr	Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Asp Lys Phe	
50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Phe Thr	Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
65	70	75
Met Glu Leu Arg Asn Leu Lys	Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
85	90	95
Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp	Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp	
100	105	110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr	Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly	
115	120	125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly	Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser	
130	135	140
Pro Asp Ser Leu Ser Val Ser	Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys	
145	150	155
Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu	Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu	
165	170	175
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro	Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser	
180	185	190
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser	Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser	
195	200	205
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr	Leu Thr Ile Asp Ser Leu Gln Pro Glu	
210	215	220
Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys	Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr	
225	230	235
Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu	Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser	
245	250	255
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser	Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
260	265	270
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala	Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr	
275	280	285
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln	Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
290	295	300
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr	Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp	
305	310	315
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr	Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr	
325	330	335
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn	Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr	
340	345	350

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp
 355 360 365
 Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 370 375 380
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
 385 390 395 400
 Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
 405 410 415
 Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
 420 425 430
 Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
 435 440 445
 Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
 450 455 460
 Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
 465 470 475 480
 Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
 485 490 495
 Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 500 505

<210> 106

<211> 1515

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> CD33 F2 HL x F12Q HL

<400> 106

caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggtc 60
 tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120
 ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gacaaactat 180
 gctgataagt tccagggacg cgttacctic acttcggata cctctaccag cactgcctat 240
 atggaactcc gcaacctcaa aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300
 tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcacccgtc 360
 tcctcaggtg gtggtgggtc tggcgggcggc ggctccggtg gtggtgggtc tgacatcgtg 420
 atgacacagt ctccagactc cctgtctgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc 480
 aagtcagcc agagtgtttt agacagctcc acgaataaga actccttagc ttggtaccag 540
 cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttcctggg catctacgcg ggaatccggg 600
 atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc 660
 ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgcccactt cccgatcacc 720

```

tttggccaag ggacacgact ggagattaaa tccggagggtg gtggctccga ggtgcagctg      780
gtcagagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggagggtcat tgaaactctc atgtgcagcc      840
tctggattca ccttcaatag ctacgccatg aactgggtcc gccaggctcc aggaaagggt      900
ttggaatggg ttgctcgcac aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat      960
tcagtgaaag gcaggttcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa    1020
atgaacaact tgaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc    1080
ggtaatagct acgtttcctg gtgggcttac tggggccaag ggactctggt caccgtctcc    1140
tcaggtgggtg gtggttctgg cggcggcggc tccggtgggt gtggttctca gactgttggt    1200
actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc    1260
tcgactgggg ctgttacatc tggcaactac caaactggg tccaacaaaa accaggtcag    1320
gcaccccggtg gtctaatagg tgggactaag ttctctgccc ccggtactcc tgccagattc    1380
tcaggtctcc tgcttgagg caaggtgcc ctcacctct caggggtaca gccagaggat    1440
gaggcagaat attactgtgt tctatggtac agcaaccgt gggtgttcgg tggaggaacc    1500
aaactgactg tccta                                     1515

```

<210> 107

<211> 505

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CD33 F2 HL x I2C HL

<400> 107

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Asp Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Phe Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Asn Leu Lys Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser

130 135 140

Pro	Asp	Ser	Leu	Ser	Val	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Thr	Thr	Ile	Asn	Cys
145						150				155					160
Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Asp	Ser	Ser	Thr	Asn	Lys	Asn	Ser	Leu
					165					170					175
Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Leu	Ser
					180					185					190
Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
					195					200					205
Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu
210															
215															
220															
Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ala	His	Phe	Pro	Ile	Thr
225															
230															
235															
240															
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
245															
250															
255															
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
260															
265															
270															
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Lys	Tyr
275															
280															
285															
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
290															
295															
300															
Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp
305															
310															
315															
320															
Ser	Val	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr
325															
330															
335															
Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
340															
345															
350															
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Trp
355															
360															
365															
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly
370															
375															
380															
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Thr	Val	Val
385															
390															
395															
400															
Thr	Gln	Glu	Pro	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Pro	Gly	Gly	Thr	Val	Thr	Leu
405															
410															
415															
Thr	Cys	Gly	Ser	Ser	Thr	Gly	Ala	Val	Thr	Ser	Gly	Asn	Tyr	Pro	Asn
420															
425															
430															
Trp	Val	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Gly	Leu	Ile	Gly	Gly
435															
440															
445															
Thr	Lys	Phe	Leu	Ala	Pro	Gly	Thr	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Leu

450	455	460	
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp			
465	470	475	480
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe			
	485	490	495
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu			
	500	505	
<210>	108		
<211>	1515		
<212>	DNA		
<213>	人工		
<220>			
<223>	CD33 F2 HL x I2C HL		
<400>	108		
cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggct			60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct			120
ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aacttgaga gacaaactat			180
gctgataagt tccagggacg cgttaccttc acttcggata cctctaccag cactgcctat			240
atggaactcc gcaacctcaa aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt			300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc			360
tcctcagggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tgacatcgtg			420
atgacacagt ctccagactc cctgtctgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc			480
aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc acgaataaga actccttagc ttggtaccag			540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttctggg catctacgcg ggaatccggg			600
atccctgacc gattcagtg gacgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc			660
ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgcccactt cccgatcacc			720
tttggccaag ggacacgact ggagattaaa tccggagggtg gtggctccga ggtgcagctg			780
gtcgagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggagggtcat tgaaactctc atgtgcagcc			840
tctggattca cttcaataa gtacgccatg aactgggtcc gccaggctcc aggaaagggt			900
ttggaatggg ttgctcgcat aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat			960
tcagtgaaaag acaggttcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa			1020
atgaacaact tgaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc			1080
ggtaatagct acatataccta ctgggcttac tggggccaag ggactctggt caccgtctcc			1140
tcaggtagtg gtggttctgg cggcggcggc tccggtggtg gtggttctca gactgttgtg			1200
actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc			1260
tcgactgggg ctgttacatc tggcaactac ccaactggg tccaacaaaa accaggtcag			1320
gcaccccgtg gtctaataagg tgggactaag ttctctgccc ccggtactcc tgccagattc			1380
tcaggctccc tgcttggagg caaggctgcc ctacacctct cagggttaca gccagaggat			1440
gaggcagaat attactgtgt tctatggtac agcaaccgct gggtgttcgg tggaggaacc			1500

aaactgactg tccta

1515

<210> 109

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> B10的CD33 VH

<400> 109

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Ile Arg Asn Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 110

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> B10的CD33 HCDR1

<400> 110

Asn Tyr Gly Met Asn

1 5

<210> 111

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> B10的CD33HCDR2

<400> 111

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe Gln

1

5

10

15

Gly

<210> 112

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> B10的CD33 HCDR3

<400> 112

Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr

1

5

10

<210> 113

<211> 366

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> B10的CD33 VH

<400> 113

caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggtgagtc agtcaaggct 60

tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120

ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacctat 180

gctgataagt tccagggacg cgttaccatg actacggata cctctaccag cactgcctat 240

atggaaatcc gcaacctcag aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300

tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgctc 360

tcctca

366

<210> 114

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> B10的CD33 VL

<400> 114

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly

1

5

10

15

Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser

20

25

30

Ser Asn Asn Lys Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

<210> 118

<211>	339	
<212>	DNA	
<213>	人工	
<220>		
<223>	B10的CD33 VL	
<400>	118	
gacatcgtga tgacacagtc tccagactcc ctgactgtgt ctctgggcga gaggaccacc		60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta gacagctcca acaataagaa ctccttagct		120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aaattactcc tttcctgggc atctacgcgg		180
gaatccggga tccctgaccg attcagtggc agcggttctg ggacagattt cactctcact		240
attgacggcc tgcagcctga agattctgca acttactatt gtcaacagtc tgcccacttc		300
ccgatcacct ttggccaagg gacacgactg gagattaa		339
<210>	119	
<211>	250	
<212>	PRT	
<213>	人工	
<220>		
<223>	B10的CD33 HL	
<400>	119	
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu		
1 5 10 15		
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr		
20 25 30		
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
35 40 45		
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe		
50 55 60		
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
65 70 75 80		
Met Glu Ile Arg Asn Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85 90 95		
Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp		
100 105 110		
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly		
115 120 125		
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser		
130 135 140		
Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys		
145 150 155 160		

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Asn Asn Lys Asn Ser Leu
 165 170 175
 Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
 180 185 190
 Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 195 200 205
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Gly Leu Gln Pro Glu
 210 215 220
 Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
 225 230 235 240
 Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 245 250

<210> 120

<211> 750

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> B10的CD33 HL

<400> 120

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggtgagtc agtcaaggtc 60
 tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120
 ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacctat 180
 gctgataagt tccagggacg cgttaccatg actacggata cctctaccag cactgcctat 240
 atggaaatcc gcaacctcag aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt 300
 tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc 360
 tcctcagggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tgacatcgtg 420
 atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc 480
 aagtcacagg agagtgtttt agacagctcc aacaataaga actccttagc ttggtaccag 540
 cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttctgagg catctacgcg ggaatccggg 600
 atccctgacc gattcagtgg cagcggttct gggacagatt tcaactctac tattgacggc 660
 ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgcccactt cccgatcacc 720
 tttggccaag ggacacgact ggagattaaa 750

<210> 121

<211> 505

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CD33 B10 HL x H2C HL

<400> 121

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	
1				5					10					15		
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr	
			20					25						30		
Gly	Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	
		35					40						45			
Gly	Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Asp	Lys	Phe	
	50					55					60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	
65					70					75					80	
Met	Glu	Ile	Arg	Asn	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85					90					95		
Ala	Arg	Trp	Ser	Trp	Ser	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Val	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	
			100					105						110		
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
		115					120						125			
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	
	130						135					140				
Pro	Asp	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Thr	Thr	Ile	Asn	Cys	
145					150					155					160	
Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Asp	Ser	Ser	Asn	Asn	Lys	Asn	Ser	Leu	
				165					170					175		
Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Leu	Ser	
			180					185						190		
Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	
	195						200					205				
Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Gly	Leu	Gln	Pro	Glu	
	210					215					220					
Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ala	His	Phe	Pro	Ile	Thr	
225					230					235					240	
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	
			245						250					255		
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
		260					265						270			
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Lys	Tyr	
		275					280					285				
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
	290					295						300				
Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	

305	310	315	320
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr			
	325	330	335
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr			
	340	345	350
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp			
	355	360	365
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly			
	370	375	380
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val			
385	390	395	400
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu			
	405	410	415
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn			
	420	425	430
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly			
	435	440	445
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu			
	450	455	460
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp			
465	470	475	480
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe			
	485	490	495
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu			
	500	505	

<210> 122

<211> 1515

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> CD33 B10 HL x H2C HL

<400> 122

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggtgagtc agtcaaggtc	60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct	120
ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacctat	180
gctgataagt tccagggacg cgttaccatg actacggata cctctaccag cactgcctat	240
atggaaatcc gcaacctcag aagtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt	300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcactac ggtcaccgtc	360
tcctcaggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tgacatcgtg	420

```

atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc      480
aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc aacaataaga actccttagc ttggtaccag      540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttcctggg catctacgcg ggaatccggg      600
atccctgacc gattcagtgg cagcggttct gggacagatt tcactctcac tattgacggc      660
ctgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgcccactt cccgatcacc      720
tttggccaag ggacacgact ggagattaaa tccggagggtg gtggctccga ggtgcagctg      780
gtcgagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggagggtcat tgaaactctc atgtgcagcc      840
tctggattca cttcaataa gtacgccatg aactgggtcc gccaggctcc aggaaagggt      900
ttggaatggg ttgctcgcat aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat      960
tcagtgaag acaggttcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa     1020
atgaacaact tgaaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc     1080
ggtaatagct acatatccta ctgggcttac tggggccaag ggactctggg caccgtctcc     1140
tcaggtgggtg gtggttctgg cggcggcggc tccggtgggtg gtggttctca gactgttggtg     1200
actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc     1260
tcgactgggg ctgttacatc tggctactac ccaaactggg tccaacaaaa accaggtcag     1320
gcaccccggtg gtctaataagg tgggactaag ttctcgccc ccggtactcc tgccagattc     1380
tcaggctccc tgcttgagg caagctgcc ctcaccctct caggggtaca gccagaggat     1440
gaggcagaat attactgtgc tctatggtac agcaaccgt gggtgttcgg tggaggaacc     1500
aaactgactg tccta

```

<210> 123

<211> 505

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CD33 B10 HL x F12Q HL

<400> 123

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Ile Arg Asn Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp

			100				105				110					
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
			115				120				125					
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	
			130				135				140					
Pro	Asp	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Thr	Thr	Ile	Asn	Cys	
145							150				155				160	
Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Asp	Ser	Ser	Asn	Asn	Lys	Asn	Ser	Leu	
			165				170				175					
Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Leu	Ser	
			180				185				190					
Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	
			195				200				205					
Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Gly	Leu	Gln	Pro	Glu	
			210				215				220					
Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ala	His	Phe	Pro	Ile	Thr	
225							230				235				240	
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	
			245				250				255					
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
			260				265				270					
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Ser	Tyr	
			275				280				285					
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
290							295				300					
Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	
305							310				315				320	
Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr	
			325				330				335					
Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	
			340				345				350					
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Val	Ser	Trp	Trp	
			355				360				365					
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	
370							375				380					
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Thr	Val	Val	
385							390				395				400	
Thr	Gln	Glu	Pro	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Pro	Gly	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	
			405				410				415					

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
 420 425 430
 Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
 435 440 445
 Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
 450 455 460
 Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
 465 470 475 480
 Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
 485 490 495
 Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 500 505

<210> 124

<211> 1515

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> CD33 B10 HL x F12Q HL

<400> 124

cagggtgcagc	tggtgcagtc	tggagctgag	gtgaagaagc	ctggtgagtc	agtcaaggtc	60
tcctgcaagg	ctagcgggta	taccttcaca	aactatggaa	tgaactgggt	gaagcaggct	120
ccaggacagg	gtttagagtg	gatgggctgg	ataaacacct	acactggaga	gccaacctat	180
gctgataagt	tccagggacg	cgttaccatg	actacggata	cctctaccag	cactgcctat	240
atggaaatcc	gcaacctcag	aagtgatgac	acggctgtat	attactgtgc	gcgctggagt	300
tggagtgatg	gttactacgt	ttactttgac	tactggggcc	aaggcactac	ggtcaccgtc	360
tcctcagggtg	gtggtgggtc	tggcggcggc	ggctccgggtg	gtggtgggtc	tgacatcgtg	420
atgacacagt	ctccagactc	cctgactgtg	tctctgggcg	agaggaccac	catcaactgc	480
aagtcacagg	agagtgtttt	agacagctcc	aacaataaga	actccttagc	ttggtaccag	540
cagaaaccag	gacagcctcc	taaattactc	ctttcctggg	catctacgcg	ggaatccggg	600
atccctgacc	gattcagtgg	cagcggttct	gggacagatt	tcactctcac	tattgacggc	660
ctgcagcctg	aagattctgc	aacttactat	tgtcaacagt	ctgcccactt	cccgatcacc	720
tttggccaag	ggacacgact	ggagattaaa	tccggagggtg	gtggctccga	ggtgcagctg	780
gtcgagtctg	gaggaggatt	ggtgcagcct	ggagggtcat	tgaaactctc	atgtgcagcc	840
tctggattca	ccttcaatag	ctacgccatg	aactgggtcc	gccaggctcc	aggaaagggt	900
ttggaatggg	ttgctcgcat	aagaagtaaa	tataataatt	atgcaacata	ttatgccgat	960
tcagtgaag	gcaggttcac	catctccaga	gatgattcaa	aaaacactgc	ctatctacaa	1020
atgaacaact	tgaaaactga	ggacactgcc	gtgtactact	gtgtgagaca	tggaacttc	1080
ggtaatagct	acgtttcctg	gtgggcttac	tggggccaag	ggactctggt	caccgtctcc	1140
tcaggtggtg	gtggttctgg	cggcggcggc	tccggtggtg	gtggttctca	gactgttgtg	1200

actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc 1260
 tcgactgggg ctgttacatc tggcaactac ccaaactggg tccaacaaaa accaggtcag 1320
 gcacccccgtg gtctaataagg tgggactaag ttcctcgccc ccggtactcc tgccagattc 1380
 tcaggctccc tgcttggagg caaggctgcc ctcaccctct caggggtaca gccagaggat 1440
 gaggcagaat attactgtgt tctatggtac agcaaccgct ggggtgttcgg tggaggaacc 1500
 aaactgactg tccta 1515

<210> 125

<211> 505

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CD33 B10 HL x I2C HL

<400> 125

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Ile Arg Asn Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser
 130 135 140
 Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
 145 150 155 160
 Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Asn Asn Lys Asn Ser Leu
 165 170 175
 Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
 180 185 190
 Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 195 200 205

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Gly Leu Gln Pro Glu		
210	215	220
Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr		
225	230	235 240
Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
	245	250 255
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
	260	265 270
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr		
	275	280 285
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
	290	295 300
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp		
305	310	315 320
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr		
	325	330 335
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
	340	345 350
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp		
	355	360 365
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly		
	370	375 380
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val		
385	390	395 400
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu		
	405	410 415
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn		
	420	425 430
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly		
	435	440 445
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu		
	450	455 460
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp		
465	470	475 480
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe		
	485	490 495
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu		
	500	505

<210> 126

<211>	1515					
<212>	DNA					
<213>	人工					
<220>						
<223>	CD33 B10 HL x I2C HL					
<400>	126					
caggtgcagc	tgggtgcagtc	tggagctgag	gtgaagaagc	ctggtgagtc	agtcaaggctc	60
tcctgcaagg	ctagcgggta	taccttcaca	aactatggaa	tgaactgggt	gaagcaggct	120
ccaggacagg	gttttagagt	gatgggctgg	ataaacacct	acactggaga	gccaacctat	180
gctgataagt	tccagggacg	cgttaccatg	actacggata	cctctaccag	cactgcctat	240
atggaaatcc	gcaacctcag	aagtgatgac	acggctgtat	attactgtgc	gcgctggagt	300
tggagtgatg	gttactacgt	ttactttgac	tactggggcc	aaggcactac	ggtcaccgtc	360
tcctcagggt	gtggtggttc	tggcggcggc	ggctccgggtg	gtggtggttc	tgacatcgctg	420
atgacacagt	ctccagactc	cctgactgtg	tctctgggcg	agaggaccac	catcaactgc	480
aagtccagcc	agagtgtttt	agacagctcc	aacaataaga	actccttagc	ttggtaccag	540
cagaaaccag	gacagcctcc	taaattactc	ctttcctggg	catctacgcg	ggaatccggg	600
atccctgacc	gattcagtgg	cagcggttct	gggacagatt	tcactctcac	tattgacggc	660
ctgcagcctg	aagattctgc	aacttactat	tgtcaacagt	ctgcccactt	cccgatcacc	720
tttggccaag	ggacacgact	ggagattaaa	tccggagggtg	gtggctccga	ggtgcagctg	780
gtcgagtctg	gaggaggatt	ggtgcagcct	ggagggtcat	tgaaactctc	atgtgcagcc	840
tctggattca	ccttcaataa	gtacgccatg	aactgggtcc	gccaggctcc	aggaaagggt	900
ttggaatggg	ttgctcgcat	aagaagtaaa	tataataatt	atgcaacata	ttatgccgat	960
tcagtgaag	acaggttcac	catctccaga	gatgattcaa	aaaacactgc	ctatctacaa	1020
atgaacaact	tgaaaactga	ggacactgcc	gtgtactact	gtgtgagaca	tgggaacttc	1080
ggtaatagct	acatatccta	ctgggcttac	tggggccaag	ggactctggt	caccgtctcc	1140
tcagggtggtg	gtggttctgg	cggcggcggc	tccggtggtg	gtggttctca	gactgttgtg	1200
actcaggaac	cttcactcac	cgtatcacct	ggtggaacag	tcacactcac	ttgtggctcc	1260
tcgactgggg	ctgttacatc	tggcaactac	ccaaactggg	tccaacaaaa	accaggtcag	1320
gcaccccgtg	gtctaatagg	tgggactaag	ttcctcgccc	ccggtactcc	tgccagattc	1380
tcaggctccc	tgcttggagg	caaggtgcc	ctcacctct	caggggtaca	gccagaggat	1440
gaggcagaat	attactgtgt	tctatggtac	agcaaccgct	gggtgttcgg	tggaggaacc	1500
aaactgactg	tccta					1515
<210>	127					
<211>	122					
<212>	PRT					
<213>	人工					
<220>						
<223>	E11的CD33 VH					
<400>	127					

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 128

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> E11的CD33 HCDR1

<400> 128

Asn Tyr Gly Met Asn

1 5

<210> 129

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> E11的CD33 HCDR2

<400> 129

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 130

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> E11的CD33 HCDR3

<400> 130

Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 131

<211> 366

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> E11的CD33 VH

<400> 131

cagggtgcagc	tggtgcagtc	tggagctgag	gtgaagaagc	ctggagagtc	agtcaaggtc	60
tcctgcaagg	ctagcgggta	taccttcaca	aactatggaa	tgaactgggt	gaagcaggct	120
ccaggacagg	gtttagagtg	gatgggctgg	ataaacacct	acactggaga	gccaacctat	180
gctgataagt	tccagggacg	cgttaccatg	actacggata	cctctaccag	cactgcctat	240
atggaaatcc	gcaacctcgg	aggtgatgac	acggctgtat	attactgtgc	gcgctggagt	300
tggagtgatg	gttactacgt	ttactttgac	tactggggcc	aaggcacttc	ggtcaccgtc	360
tcctca						366

<210> 132

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> E11的CD33 VL

<400> 132

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly	
1 5 10 15	
Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser	
20 25 30	
Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln	
35 40 45	
Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile	
50 55 60	
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr	
65 70 75 80	
Ile Asp Ser Pro Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln	
85 90 95	
Ser Ala His Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile	

	100	105	110
Lys			
<210>	133		
<211>	17		
<212>	PRT		
<213>	人工		
<220>			
<223>	E11的CD33 LCDR1		
<400>	133		
Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu			
1	5	10	15
Ala			
<210>	134		
<211>	7		
<212>	PRT		
<213>	人工		
<220>			
<223>	E11的CD33 LCDR2		
<400>	134		
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser			
1	5		
<210>	135		
<211>	9		
<212>	PRT		
<213>	人工		
<220>			
<223>	E11的CD33 LCDR3		
<400>	135		
Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr			
1	5		
<210>	136		
<211>	339		
<212>	DNA		
<213>	人工		
<220>			
<223>	E11的CD33 VL		
<400>	136		
gacatcgtga tgacacagtc tccagactcc ctgactgtgt ctctgggcga gaggaccacc			60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta gacagctcca cgaataagaa ctccttagct			120

```

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aaattactcc tttcctgggc atctacgcgg      180
gaatccggga tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcact      240
attgacagcc cgcagcctga agattctgca acttactatt gtcaacagtc tgcccacttc      300
ccgatcacct ttggccaagg gacacgactg gagattaa      339
<210> 137
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工
<220>
<223> E11的CD33 HL
<400> 137
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
          20          25          30
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
          35          40          45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe
          50          55          60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65          70          75          80
Met Glu Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95
Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
          100          105          110
Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
          115          120          125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser
          130          135          140
Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
145          150          155          160
Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu
          165          170          175
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
          180          185          190
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
          195          200          205
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Pro Gln Pro Glu
          210          215          220

```

Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 138

<211> 750

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> E11的CD33 HL

<400> 138

```
cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggtc      60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct      120
ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacctat      180
gctgataagt tccagggacg cgttaccatg actacggata cctctaccag cactgcctat      240
atggaaatcc gcaacctcgg aggtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt      300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcacttc ggtcaccgtc      360
tcctcagggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tgacatcgtg      420
atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc      480
aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc acgaataaga actccttagc ttggtaccag      540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttctgagg catctacgcg ggaatccggg      600
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc      660
ccgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgcccactt cccgatcacc      720
tttggccaag ggacacgact ggagattaaa      750
```

<210> 139

<211> 505

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CD33 E11 HL x H2C HL

<400> 139

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
          20          25          30
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
          35          40          45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe
          50          55          60
```

Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Ile	Arg	Asn	Leu	Gly	Gly	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90						95
Ala	Arg	Trp	Ser	Trp	Ser	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Val	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp
				100					105					110	
Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
				115					120					125	
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser
				130					135					140	
Pro	Asp	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Thr	Thr	Ile	Asn	Cys
145					150					155					160
Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Asp	Ser	Ser	Thr	Asn	Lys	Asn	Ser	Leu
				165						170					175
Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Leu	Ser
				180					185					190	
Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
				195					200					205	
Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Ser	Pro	Gln	Pro	Glu
				210					215					220	
Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ala	His	Phe	Pro	Ile	Thr
225					230					235					240
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
				245						250					255
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
				260					265					270	
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Lys	Tyr
				275					280					285	
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
				290					295					300	
Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp
305					310					315					320
Ser	Val	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr
				325						330					335
Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
				340					345					350	
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Trp
				355					360					365	
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly

370	375	380
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val		
385	390	395
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu		400
	405	410
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn		415
	420	425
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly		430
	435	440
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu		445
	450	455
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp		460
465	470	475
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe		480
	485	490
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu		495
	500	505

<210> 140

<211> 1515

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> CD33 E11 HL x H2C HL

<400> 140

```

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggtc      60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct      120
ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacctat      180
gctgataagt tccagggacg cgttaccatg actacggata cctctaccag cactgcctat      240
atggaaatcc gcaacctcgg aggtgatgac acggetgtat attactgtgc gcgctggagt      300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcacttc ggtcacgctc      360
tcctcaggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tgacatcgtg      420
atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc      480
aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc acgaataaga actccttagc ttggtaccag      540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttctgagg catctacgcg ggaatccggg      600
atccctgacc gattcagtg gacgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc      660
ccgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgccactt cccgateacc      720
tttggccaag ggacacgact ggagattaaa tccggaggtg gtggctccga ggtgcagctg      780
gtcgagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggagggtcat tgaaactctc atgtgcagcc      840
tctggattca ccttcaataa gtacgcatg aactgggtcc gccaggctcc aggaaagggt      900

```

ttggaatggg ttgctcgcat aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat	960
tcagtgaaag acagggtcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa	1020
atgaacaact tgaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc	1080
ggtaatagct acatatccta ctgggcttac tggggccaag ggactctggt caccgtctcc	1140
tcaggtagtg gtggttctgg cggcggcggc tccggtagtg gtggttctca gactgttggtg	1200
actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc	1260
tcgactgggg ctgttacatc tggctactac ccaaactggg tccaacaaaa accaggtcag	1320
gcaccccggtg gtctaataagg tgggactaag ttctctgccc ccggtactcc tgccagattc	1380
tcaggctccc tgcttgagg caaggtgcc ctcacctct caggggtaca gccagaggat	1440
gaggcagaat attactgtgc tctatggtac agcaaccgt gggtgttcgg tggaggaacc	1500
aaactgactg tccta	1515
<210> 141	
<211> 505	
<212> PRT	
<213> 人工	
<220>	
<223> CD33 E11 HL x F12Q HL	
<400> 141	
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu	
1 5 10 15	
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr	
20 25 30	
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
35 40 45	
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe	
50 55 60	
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
65 70 75 80	
Met Glu Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
85 90 95	
Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp	
100 105 110	
Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly	
115 120 125	
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser	
130 135 140	
Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys	
145 150 155 160	
Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu	

																165						170						175					
Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Leu	Ser																		
																180						185						190					
Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser																		
																195						200						205					
Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Ser	Pro	Gln	Pro	Glu																		
																210						215						220					
Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ala	His	Phe	Pro	Ile	Thr																		
225																230						235						240					
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser																		
																245						250						255					
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly																		
																260						265						270					
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Ser	Tyr																		
																275						280						285					
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val																		
																290						295						300					
Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp																		
305																310						315						320					
Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr																		
																325						330						335					
Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr																		
																340						345						350					
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Val	Ser	Trp	Trp																		
																355						360						365					
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly																		
																370						375						380					
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Thr	Val	Val																		
385																390						395						400					
Thr	Gln	Glu	Pro	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Pro	Gly	Gly	Thr	Val	Thr	Leu																		
																405						410						415					
Thr	Cys	Gly	Ser	Ser	Thr	Gly	Ala	Val	Thr	Ser	Gly	Asn	Tyr	Pro	Asn																		
																420						425						430					
Trp	Val	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Gly	Leu	Ile	Gly	Gly																		
																435						440						445					
Thr	Lys	Phe	Leu	Ala	Pro	Gly	Thr	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Leu																		
																450						455						460					
Leu	Gly	Gly	Lys	Ala	Ala	Leu	Thr	Leu	Ser	Gly	Val	Gln	Pro	Glu	Asp																		
465																470						475						480					

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
 485 490 495
 Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 500 505

<210> 142

<211> 1515

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> CD33 E11 HL x F12Q HL

<400> 142

```
cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggtc      60
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct      120
ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aacttgaga gccaacctat      180
gctgataagt tccagggacg cgttaccatg actacggata cctctaccag cactgcctat      240
atggaaatcc gcaacctcgg aggtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt      300
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcacttc ggtcacgcgc      360
tcctcagggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tgacatcgtg      420
atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc      480
aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc acgaataaga actccttagc ttggtaccag      540
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttctgagg catctacgcg ggaatccggg      600
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc      660
ccgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgcccactt cccgatcacc      720
tttggccaag ggacacgact ggagattaaa tccggagggtg gtggctccga ggtgcagctg      780
gtcagagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggagggtcat tgaaactctc atgtgcagcc      840
tctggattca ccttcaatag ctacgccatg aactgggtcc gccaggctcc aggaaagggt      900
ttggaatggg ttgctcgcag aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat      960
tcagtgaaag gcaggttcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa     1020
atgaacaact tgaaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc     1080
ggtaatagct acgtttcctg gtgggcttac tggggccaag ggactctggt caccgtctcc     1140
tcagggtggtg gtggttcttg cggcggcggc tccggtggtg gtggttctca gactgttgtg     1200
actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc     1260
tcgactgggg ctgttacatc tggcaactac ccaaactggg tccaacaaaa accaggtcag     1320
gcaccccggtg gtctaatagg tgggactaag ttctctgccc ccggtactcc tgccagattc     1380
tcaggctccc tgcttgagg caaggetgcc ctcacctctc caggggtaca gccagaggat     1440
gaggcagaat attactgtgt tctatggtac agcaaccgct ggggtgttcgg tggaggaacc     1500
aaactgactg tccta                                     1515
```

<210> 143

<211> 505

<212> PRT
 <213> 人工
 <220>
 <223> CD33 E11 HL x I2C HL
 <400> 143
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser
 130 135 140
 Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
 145 150 155 160
 Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu
 165 170 175
 Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
 180 185 190
 Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 195 200 205
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Pro Gln Pro Glu
 210 215 220
 Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
 225 230 235 240
 Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 245 250 255
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 260 265 270

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
 275 280 285
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 290 295 300
 Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 305 310 315 320
 Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 325 330 335
 Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 340 345 350
 Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
 355 360 365
 Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 370 375 380
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
 385 390 395 400
 Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
 405 410 415
 Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
 420 425 430
 Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
 435 440 445
 Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
 450 455 460
 Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
 465 470 475 480
 Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
 485 490 495
 Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 500 505

<210> 144

<211> 1515

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> CD33 E11 HL x I2C HL

<400> 144

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggctc 60

tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120

ccaggacagg	gtttagagt	gatgggctgg	ataaacacct	acactggaga	gccaacctat	180
gctgataagt	tccagggacg	cgttaccatg	actacggata	cctctaccag	cactgcctat	240
atggaaatcc	gcaacctcgg	aggtgatgac	acggctgtat	attactgtgc	gcgctggagt	300
tggagtgatg	gttactacgt	ttactttgac	tactggggcc	aaggcacttc	ggtcaccgtc	360
tcctcaggtg	gtggtggttc	tggcggcggc	ggctccgggtg	gtggtggttc	tgacatcgtg	420
atgacacagt	ctccagactc	cctgactgtg	tctctgggcg	agaggaccac	catcaactgc	480
aagtcagccc	agagtgtttt	agacagctcc	acgaataaga	actccttagc	ttggtaccag	540
cagaaaccag	gacagcctcc	taaattactc	ctttcctggg	catctacgcg	ggaatccggg	600
atccctgacc	gattcagtgg	cagcgggtct	gggacagatt	tcactctcac	tattgacagc	660
ccgcagcctg	aagattctgc	aacttactat	tgtcaacagt	ctgcccactt	cccgatcacc	720
tttggccaaag	ggacacgact	ggagattaaa	tccggaggtg	gtggctccga	ggtgcagctg	780
gtcgagtctg	gaggaggatt	ggtgcagcct	ggagggtcat	tgaaactctc	atgtgcagcc	840
tctggattca	ccttcaataa	gtacgccatg	aactgggtcc	gccaggctcc	aggaaagggt	900
ttggaatggg	ttgctcgcat	aagaagtaaa	tataataatt	atgcaacata	ttatgccgat	960
tcagtgaag	acaggttcac	catctccaga	gatgattcaa	aaaacactgc	ctatctacaa	1020
atgaacaact	tgaaaactga	ggacactgcc	gtgtactact	gtgtgagaca	tgggaacttc	1080
ggtaatagct	acatatccta	ctgggcttac	tggggccaag	ggactctggt	caccgtctcc	1140
tcaggtggtg	gtggttctgg	cggcggcggc	tccggtggtg	gtggttctca	gactgttgtg	1200
actcaggaac	cttcactcac	cgtatcacct	ggtggaacag	tcacactcac	ttgtggctcc	1260
tcgactgggg	ctgttacatc	tggcaactac	ccaaactggg	tccaacaaaa	accaggtcag	1320
gcaccccgctg	gtctaatagg	tgggactaag	ttcctcgccc	ccggtactcc	tgccagattc	1380
tcaggctccc	tgcttggagg	caaggctgcc	ctcacctctc	cagggttaca	gccagaggat	1440
gaggcagaat	attactgtgt	tctatggtac	agcaaccgct	gggtgttcgg	tggaggaacc	1500
aaactgactg	tccta					1515
<210>	145					
<211>	1125					
<212>	DNA					
<213>	人					
<400>	145					
atgggatgga	gctgtatcat	cctcttcttg	gtagcaacag	ctacaggtgt	acactccgat	60
ccaaatttct	ggctgcaagt	gcaggagtca	gtgacggtac	aggagggttt	gtgcgtcctc	120
gtgccctgca	ctttcttcca	tcccataccc	tactacgaca	agaactcccc	agttcatggt	180
tactggttcc	gggaaggagc	cattatatcc	ggggactctc	cagtggccac	aaacaagcta	240
gatcaagaag	tacaggagga	gactcagggc	agattccgcc	tccttgggga	tcccagtagg	300
aacaactgct	ccctgagcat	cgtagacgcc	aggaggaggg	ataatggttc	atacttcttt	360
cggatggaga	gaggaagtac	caaatacagt	tacaaatctc	cccagctctc	tgtgcatgtg	420
acagacttga	cccacaggcc	caaaatcctc	atccctggca	ctctagaacc	cggccactcc	480
aaaaacctga	cctgctctgt	gtcctgggcc	tgtgagcagg	gaacaccccc	gatcttctcc	540
tggttgtcag	ctgccccac	ctccctgggc	cccaggacta	ctcactcctc	ggtgctcata	600

atcacccac ggccccagga ccacggcacc aacctgacct gtcaggtgaa gttcgctgga 660
 gctggtgtga ctacggagag aaccatccag ctcaacgtca cctatgttcc acagaaccca 720
 acaactggta tctttccagg agatggctca gggaaacaag agaccagagc aggagtggtt 780
 catggggcca ttggaggagc tgggtgtaca gccctgctcg ctctttgtct ctgcctcatc 840
 ttcttcatag tgaagaccca caggaggaaa gcagccagga cagcagtggg caggaatgac 900
 acccacccta ccacagggtc agcctccccg aaacaccaga agaagtccaa gttacatggc 960
 cccactgaaa cctcaagctg ttcaggtgcc gccctactg tggagatgga tgaggagctg 1020
 cattatgctt ccctcaactt tcatgggatg aatccttcca aggacacctc caccgaatac 1080
 tcagaggtca ggacccagtc cgggcatcat caccatcatc attga 1125

<210> 146

<211> 374

<212> PRT

<213> 人

<400> 146

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 Val His Ser Asp Pro Asn Phe Trp Leu Gln Val Gln Glu Ser Val Thr
 20 25 30
 Val Gln Glu Gly Leu Cys Val Leu Val Pro Cys Thr Phe Phe His Pro
 35 40 45
 Ile Pro Tyr Tyr Asp Lys Asn Ser Pro Val His Gly Tyr Trp Phe Arg
 50 55 60
 Glu Gly Ala Ile Ile Ser Gly Asp Ser Pro Val Ala Thr Asn Lys Leu
 65 70 75 80
 Asp Gln Glu Val Gln Glu Glu Thr Gln Gly Arg Phe Arg Leu Leu Gly
 85 90 95
 Asp Pro Ser Arg Asn Asn Cys Ser Leu Ser Ile Val Asp Ala Arg Arg
 100 105 110
 Arg Asp Asn Gly Ser Tyr Phe Phe Arg Met Glu Arg Gly Ser Thr Lys
 115 120 125
 Tyr Ser Tyr Lys Ser Pro Gln Leu Ser Val His Val Thr Asp Leu Thr
 130 135 140
 His Arg Pro Lys Ile Leu Ile Pro Gly Thr Leu Glu Pro Gly His Ser
 145 150 155 160
 Lys Asn Leu Thr Cys Ser Val Ser Trp Ala Cys Glu Gln Gly Thr Pro
 165 170 175
 Pro Ile Phe Ser Trp Leu Ser Ala Ala Pro Thr Ser Leu Gly Pro Arg
 180 185 190
 Thr Thr His Ser Ser Val Leu Ile Ile Thr Pro Arg Pro Gln Asp His

195	200	205
Gly Thr Asn Leu Thr Cys Gln Val Lys Phe Ala Gly Ala Gly Val Thr		
210	215	220
Thr Glu Arg Thr Ile Gln Leu Asn Val Thr Tyr Val Pro Gln Asn Pro		
225	230	235
Thr Thr Gly Ile Phe Pro Gly Asp Gly Ser Gly Lys Gln Glu Thr Arg		
245	250	255
Ala Gly Val Val His Gly Ala Ile Gly Gly Ala Gly Val Thr Ala Leu		
260	265	270
Leu Ala Leu Cys Leu Cys Leu Ile Phe Phe Ile Val Lys Thr His Arg		
275	280	285
Arg Lys Ala Ala Arg Thr Ala Val Gly Arg Asn Asp Thr His Pro Thr		
290	295	300
Thr Gly Ser Ala Ser Pro Lys His Gln Lys Lys Ser Lys Leu His Gly		
305	310	315
Pro Thr Glu Thr Ser Ser Cys Ser Gly Ala Ala Pro Thr Val Glu Met		
325	330	335
Asp Glu Glu Leu His Tyr Ala Ser Leu Asn Phe His Gly Met Asn Pro		
340	345	350
Ser Lys Asp Thr Ser Thr Glu Tyr Ser Glu Val Arg Thr Gln Ser Gly		
355	360	365
His His His His His His		
370		

<210> 147

<211> 1083

<212> DNA

<213> 猕猴

<400> 147

atgccgctgc tgctactgct gcccctgctg tgggcagggg ccctggctat ggatccaaga	60
gtcaggctgg aagtgcagga gtcagtgaca gtacaggagg gtttgtgctg ctttgtgccc	120
tgcactttct tccatcccgt accctaccac accaggaatt cccagttca tggttactgg	180
ttccgggaag gagccattgt atccttggac tctccagtgg ccacaaacaa gctagatcaa	240
gaagtacagg aggagaccca gggccgattc cgctccttg gggatcccag taggaacaac	300
tgctccctga gcatcgtaga tgccaggagg agggataacg gttcactactt ctttcggatg	360
gagaaaggaa gtaccaaata cagttacaaa tctaccagc tctctgtgca tgtgacagac	420
ttgaccacaca ggccccaaat cctcatccct ggagccctag accctgacca ctccaaaaac	480
ctgacctgct ctgtgccctg ggccctgtgag cagggaacac ctccaatctt ctctggatg	540
tcagctgccc ccacctccct gggcctcagg accactcact cctcggtgct cataatcacc	600
ccacggcccc aggaccacgg caccaacctc acctgtcagg tgaagttccc tggagctggc	660

```

gtgaccacgg agagaacccat ccagctcaat gtctcctatg cttcacagaa cccaagaact    720
gatatctttc taggagacgg ctcagggaaa caaggagtgg ttcagggagc catcggggga    780
gctgggtgtca cagtcctgct cgctctttgt ctctgcctca tcttcttcac agtgaagact    840
cacaggagga aagcagccag gacagcagtg ggcaggatcg acaccacccc cgccacaggg    900
ccaacatcct cgaaacacca gaagaagtcc aagttacatg gcgccactga aacctcaggc    960
tgttcaggta ccacccttac tgtggagatg gatgaggagc tgcactacgc ttccctcaac   1020
tttcatggga tgaatccttc tgaggacacc tccaccgaat actcagaggt caggaccag    1080
tga                                                                    1083

```

<210> 148

<211> 505

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CD33 UD H2C HL x AF5 HL

<400> 148

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100          105          110

```

```

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

```

```

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130          135          140

```

```

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145          150          155          160

```

```

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165          170          175

```

```

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180          185          190

```

Thr	Lys	Phe	Leu	Ala	Pro	Gly	Thr	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Leu	195	200	205
Leu	Gly	Gly	Lys	Ala	Ala	Leu	Thr	Leu	Ser	Gly	Val	Gln	Pro	Glu	Asp	210	215	220
Glu	Ala	Glu	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Leu	Trp	Tyr	Ser	Asn	Arg	Trp	Val	Phe	225	230	235
Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	245	250	255
Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	260	265	270
Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr	Gly	275	280	285
Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Lys	Trp	Met	Gly	290	295	300
Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Asp	Asp	Phe	Lys	305	310	315
Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Ser	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	325	330	335
Glu	Leu	His	Asn	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	340	345	350
Arg	Trp	Ser	Trp	Ser	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Val	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	355	360	365
Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	370	375	380
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	385	390	395
Asp	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Thr	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys	405	410	415
Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Asp	Ser	Ser	Lys	Asn	Lys	Asn	Ser	Leu	Ala	420	425	430
Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Leu	Ser	Trp	435	440	445
Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	450	455	460
Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	465	470	475
Ser	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ala	His	Phe	Pro	Ile	Thr	Phe	485	490	495
Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys										

500	505
<210> 149	
<211> 1515	
<212> DNA	
<213> 人工	
<220>	
<223> CD33 UD H2C HL x AF5 HL	
<400> 149	
gaggtgcagc tggtcgagtc tggaggagga ttggtgcagc ctggagggtc attgaaactc	60
tcatgtgcag cctctggatt caccttcaat aagtacgcca tgaactgggt ccgccaggct	120
ccaggaaagg gtttggaatg ggttgctcgc ataagaagta aatataataa ttatgcaaca	180
tattatgccg attcagtgaag agacagggtc accatctcca gagatgattc aaaaaaact	240
gcctatctac aaatgaacaa cttgaaaact gaggacactg ccgtgtacta ctgtgtgaga	300
catgggaact tcgtaatatg ctacatatcc tactgggctt actggggcca agggactctg	360
gtcaccgtct cctcagggtg tgggtggttct ggcgggcgcg gctccgggtg tgggtggttct	420
cagactgttg tgactcagga accttcactc accgtatcac ctggtggaac agtcacactc	480
acttgtggct cctcgactgg ggctgttaca tctggctact acccaaactg ggtccaacaa	540
aaaccagggtc aggcaccccg tggcttaata ggtgggacta agttcctcgc ccccggtact	600
cctgccagat tctcaggctc cctgcttgga ggcaaggctg ccctcaccct ctcaggggta	660
cagccagagg atgaggcaga atattactgt gctctatggt acagcaaccg ctgggtgttc	720
ggtggaggaa ccaaactgac tgtcctatcc ggaggtggtg gctcccagggt gcagctggtc	780
cagtctggag ctgagggtga gaagcctgga gcgtcagtc aggtctcctg caaggctagc	840
gggtatacct tcacaaacta tggatgaac tgggtgaagc aggtccagg acagggttta	900
aagtggatgg gctggataaa cacctacact ggagagccaa catatgctga tgacttcaag	960
ggacgggtta ccatgacttc ggatacctct accagcactg cctatttgga actccacaac	1020
ctcagaagtg atgacacggc tgtatattac tgtgcgcgct ggagttggag tgatggttac	1080
tacgtttact ttgactactg gggccaaggc actacggtca ccgtctcctc aggtggtggt	1140
ggttctggcg gcggcggctc cgggtggtgt ggttctgaca tcgtgatgac acagtctcca	1200
gactccctga ctgtgtctct gggcgagagg accaccatca actgcaagtc cagccagagt	1260
gttttagaca gctccaagaa taagaactcc ttagcttggt accagcagaa accaggacag	1320
cctcctaaat tactccttct ctgggcatct acgcgggaat ccgggatccc tgaccgattc	1380
agtggcagcg ggtctgggac agatttcaact ctactattg acagcctgca gcctgaagat	1440
tctgcaactt actattgtca acagtctgcc cacttcccga tcacctttgg ccaagggaca	1500
cgactggaga ttaaa	1515
<210> 150	
<211> 505	
<212> PRT	
<213> 人工	
<220>	

<223> CD33 UD F12Q HL x AF5 HL

<400> 150

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Ser	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp
	50					55				60					
Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr
65				70					75					80	
Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
				85				90						95	
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Val	Ser	Trp	Trp
			100					105					110		
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly
		115					120						125		
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Thr	Val	Val
	130					135					140				
Thr	Gln	Glu	Pro	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Pro	Gly	Gly	Thr	Val	Thr	Leu
145				150					155					160	
Thr	Cys	Gly	Ser	Ser	Thr	Gly	Ala	Val	Thr	Ser	Gly	Asn	Tyr	Pro	Asn
				165					170				175		
Trp	Val	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Gly	Leu	Ile	Gly	Gly
		180					185					190			
Thr	Lys	Phe	Leu	Ala	Pro	Gly	Thr	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Leu
		195					200					205			
Leu	Gly	Gly	Lys	Ala	Ala	Leu	Thr	Leu	Ser	Gly	Val	Gln	Pro	Glu	Asp
	210					215				220					
Glu	Ala	Glu	Tyr	Tyr	Cys	Val	Leu	Trp	Tyr	Ser	Asn	Arg	Trp	Val	Phe
225				230					235					240	
Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln
			245					250					255		
Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser
		260					265						270		
Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr	Gly
	275					280						285			
Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Lys	Trp	Met	Gly

290	295	300	
Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys			
305	310	315	320
Gly Arg Val Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu			
	325	330	335
Glu Leu His Asn Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala			
	340	345	350
Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly			
	355	360	365
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly			
370	375	380	
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro			
385	390	395	400
Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys Lys			
	405	410	415
Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu Ala			
	420	425	430
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser Trp			
	435	440	445
Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly			
	450	455	460
Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Leu Gln Pro Glu Asp			
465	470	475	480
Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr Phe			
	485	490	495
Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys			
	500	505	
<210> 151			
<211> 1515			
<212> DNA			
<213> 人工			
<220>			
<223> CD33 UD F12Q HL x AF5 HL			
<400> 151			
gaggtgcagc tggctcgagtc tggaggagga ttggtgcagc ctggagggtc attgaaactc			60
tcatgtgcag cctctggatt caccttcaat agctacgcc tgaactgggt ccgccaggt			120
ccaggaaagg gtttggaatg ggttgctcgc ataagaagta aatataataa ttatgcaaca			180
tattatgccg attcagtgaaggcaggtt accatctcca gagatgattc aaaaaacact			240
gcctatctac aaatgaacaa cttgaaaact gaggacactg ccgtgtacta ctgtgtgaga			300

```

catgggaact tccgtaatag ctacgtttcc tgggtgggctt actggggcca agggactctg      360
gtcaccgtct cctcagggtg tgggtggttct ggcggcggcg gctccgggtg tgggtggttct      420
cagactgttg tgactcagga accttcactc accgtatcac ctggtggaac agtcacactc      480
acttgtggct cctcgactgg ggctgttaca tctggcaact acccaaactg ggtccaacaa      540
aaaccagggtc aggcaccccc tgggtctaata ggtgggacta agttcctcgc ccccggtact      600
cctgccagat tctcaggctc cctgcttgga ggcaaggctg ccctcaccct ctcaggggta      660
cagccagagg atgaggcaga atattactgt gttctatggt acagcaaccg ctgggtgttc      720
ggtggaggaa ccaaactgac tgtcctatcc ggaggtgggt gctcccaggt gcagctggtc      780
cagtctggag ctgaggtgaa gaagcctgga gcgtcagtca aggtctcctg caaggctagc      840
gggtatacct tcacaaacta tggaatgaac tgggtgaagc aggtccagg acagggttta      900
aagtggatgg gctggataaa cacctacact ggagagccaa catatgctga tgacttcaag      960
ggacgggtta ccatgacttc ggatacctct accagcactg cctatttgga actccacaac     1020
ctcagaagtg atgacacggc tgtatattac tgtgcgcgct ggagttggag tgatggttac     1080
tacgtttact ttgactactg gggccaaggc actacggtca ccgtctctc aggtggtggt     1140
ggttctggcg gcggcggctc cgggtggtggt ggttctgaca tcgtgatgac acagtctcca     1200
gactccctga ctgtgtctct gggcgagagg accaccatca actgcaagtc cagccagagt     1260
gttttagaca gtcceaagaa taagaactcc ttagcttggt accagcagaa accaggacag     1320
cctcctaaat tactcctttc ctgggcatct acgcgggaat ccgggatccc tgaccgattc     1380
agtggcagcg ggtctgggac agatttcact ctactattg acagcctgca gcctgaagat     1440
tctgcaactt actattgtca acagtctgcc cacttcccga tcacctttgg ccaagggaca     1500
cgactggaga ttaaa

```

<210> 152

<211> 505

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CD33 UD I2C HL x AF5 HL

<400> 152

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1           5           10           15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
          20           25           30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35           40           45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
          50           55           60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65           70           75           80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

```

				85					90					95			
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Trp		
				100					105					110			
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly		
				115					120					125			
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Thr	Val	Val		
				130					135					140			
Thr	Gln	Glu	Pro	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Pro	Gly	Gly	Thr	Val	Thr	Leu		
145					150				155					160			
Thr	Cys	Gly	Ser	Ser	Thr	Gly	Ala	Val	Thr	Ser	Gly	Asn	Tyr	Pro	Asn		
				165					170					175			
Trp	Val	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Gly	Leu	Ile	Gly	Gly		
				180					185					190			
Thr	Lys	Phe	Leu	Ala	Pro	Gly	Thr	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Leu		
				195					200					205			
Leu	Gly	Gly	Lys	Ala	Ala	Leu	Thr	Leu	Ser	Gly	Val	Gln	Pro	Glu	Asp		
				210					215					220			
Glu	Ala	Glu	Tyr	Tyr	Cys	Val	Leu	Trp	Tyr	Ser	Asn	Arg	Trp	Val	Phe		
225					230				235					240			
Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln		
				245					250					255			
Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser		
				260					265					270			
Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr	Gly		
				275					280					285			
Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Lys	Trp	Met	Gly		
				290					295					300			
Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Asp	Asp	Phe	Lys		
305					310				315					320			
Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Ser	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu		
				325					330					335			
Glu	Leu	His	Asn	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala		
				340					345					350			
Arg	Trp	Ser	Trp	Ser	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Val	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly		
				355					360					365			
Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly		
				370					375					380			
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro		
385					390				395					400			

Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys Lys
 405 410 415
 Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Lys Asn Lys Asn Ser Leu Ala
 420 425 430
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser Trp
 435 440 445
 Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 450 455 460
 Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Leu Gln Pro Glu Asp
 465 470 475 480
 Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr Phe
 485 490 495
 Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 500 505

<210> 153

<211> 1515

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> CD33 UD I2C HL x AF5 HL

<400> 153

gaggtgcagc tggctcagtc tggaggagga ttggtgcagc ctggagggtc attgaaactc 60
 tcatgtgcag cctctggatt caccttcaat aagtacgcc tgaactgggt ccgccaggct 120
 ccaggaaagg gtttgaatg ggttgctcgc ataagaagta aatataataa ttatgcaaca 180
 tattatgccg attcagtga agacagggtc accatctcca gagatgattc aaaaaact 240
 gcctatctac aaatgaacaa cttgaaaact gaggacactg ccgtgtacta ctgtgtgaga 300
 catgggaact tcggtaatag ctacatatcc tactgggctt actggggcca agggactctg 360
 gtcaccgtct cctcagggtg tgggtggttct ggcggcggcg gctccgggtg tgggtggttct 420
 cagactgttg tgactcagga accttcaact accgtatcac ctggtggaac agtcacactc 480
 acttgtggct cctcgactgg ggctgttaca tctggcaact acccaaactg ggtccaacaa 540
 aaaccaggctc aggcaccccg tggctctaata ggtgggacta agttcctcgc ccccggtact 600
 cctgccagat tctcaggctc cctgcttga ggcaaggctg cctcaccct ctcaggggta 660
 cagccagagg atgaggcaga atattactgt gttctatggt acagcaaccg ctgggtgttc 720
 ggtggaggaa ccaaactgac tgtcctatcc ggaggtggtg gctcccagggt gcagctggtc 780
 cagtctggag ctgaggtgaa gaagcctgga gcgtcagtc aggtctcctg caaggctagc 840
 gggataacct tcacaaacta tggaatgaac tgggtgaagc aggtccagg acagggttta 900
 aagtggatgg gctggataaa cacctacact ggagagccaa catatgctga tgacttcaag 960
 ggacgggtta ccatgacttc ggatacctct accagcactg cctatttgga actccacaac 1020
 ctcagaagtg atgacacggc tgtatattac tgtgcgcgct ggagttggag tgatggttac 1080

tacgtttact ttgactactg gggccaaggc actacggtca cegtctcctc aggtggtggt 1140
 ggttctggcg gcggcggctc cggtggtggt ggttctgaca tcgtgatgac acagtctcca 1200
 gactccctga ctgtgtctct gggcgagagg accaccatca actgcaagtc cagccagagt 1260
 gtttttagaca gctccaagaa taagaactcc ttagcttggt accagcagaa accaggacag 1320
 cctcctaaat tactcctttc ctgggcatct acgcgggaat ccgggatccc tgaccgattc 1380
 agtggcagcg ggtctgggac agatttcact ctactattg acagcctgca gcctgaagat 1440
 tctgcaactt actattgtca acagtctgcc cacttcccga tcacctttgg ccaagggaca 1500
 cgactggaga ttaaa 1515

<210> 154

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> F6A的VL

<400> 154

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
 20 25 30
 Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
 35 40 45
 Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
 65 70 75 80
 Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
 85 90 95
 Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 155

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> F6A的VH

<400> 155

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ile Tyr

			20				25				30					
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
			35					40					45			
Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	
			50					55					60			
Ser	Val	Lys	Ser	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr	
65					70						75		80			
Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	
			85					90					95			
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Val	Ser	Phe	Phe	
			100					105					110			
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser				
			115					120					125			
<210>	156															
<211>	249															
<212>	PRT															
<213>	人工															
<220>																
<223>	F6A的VH-VL															
<400>	156															
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
1				5					10					15		
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Ile	Tyr	
			20					25					30			
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
			35					40					45			
Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	
			50					55					60			
Ser	Val	Lys	Ser	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr	
65					70						75		80			
Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	
			85					90					95			
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Val	Ser	Phe	Phe	
			100					105					110			
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	
			115					120					125			
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Thr	Val	Val	
			130					135					140			
Thr	Gln	Glu	Pro	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Pro	Gly	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	

145	150	155	160
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn			
	165	170	175
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly			
	180	185	190
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu			
	195	200	205
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp			
	210	215	220
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe			
225	230	235	240
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu			
	245		

<210> 157

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> F6A的VL-P

<400> 157

Glu Leu Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly			
1	5	10	15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly			
	20	25	30
Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly			
	35	40	45
Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe			
	50	55	60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val			
65	70	75	80
Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn			
	85	90	95
Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu			
	100	105	

<210> 158

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> F6A的VH-P

<400> 158

Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Ile	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp
	50					55				60					
Ser	Val	Lys	Ser	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr
65				70					75					80	
Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
				85				90						95	
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Val	Ser	Phe	Phe
			100					105					110		
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
			115				120					125			

<210> 159

<211> 249

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> F6A的VH-VL-P

<400> 159

Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Ile	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp
	50					55				60					
Ser	Val	Lys	Ser	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr
65				70					75					80	
Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
				85				90						95	
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Val	Ser	Phe	Phe
			100					105					110		

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly		
115	120	125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val		
130	135	140
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu		
145	150	155
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn		
165	170	175
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly		
180	185	190
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu		
195	200	205
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp		
210	215	220
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe		
225	230	235
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu		
245		

<210> 160

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> H2C的VL

<400> 160

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly		
1	5	10
Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly		
20	25	30
Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly		
35	40	45
Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe		
50	55	60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val		
65	70	75
Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn		
85	90	95
Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu		
100	105	

<210> 161

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> H2C的VH

<400> 161

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 162

<211> 249

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> H2C的VH-VL

<400> 162

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65	70	75	80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr			
	85	90	95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp			
	100	105	110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly			
	115	120	125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val			
	130	135	140
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu			
145	150	155	160
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn			
	165	170	175
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly			
	180	185	190
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu			
	195	200	205
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp			
	210	215	220
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe			
225	230	235	240
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu			
	245		
<210>	163		
<211>	109		
<212>	PRT		
<213>	人工		
<220>			
<223>	H2C的VL-P		
<400>	163		
Glu Leu Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly			
1	5	10	15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly			
	20	25	30
Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly			
	35	40	45
Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe			
	50	55	60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val			

65	70	75	80
Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn			
	85	90	95
Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu			
100	105		

<210> 164

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> H2C的VH-P

<400> 164

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 165

<211> 249

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> H2C的VH-VL-P

<400> 165

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60
 Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80
 Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
 100 105 110
 Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val
 130 135 140
 Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
 145 150 155 160
 Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
 165 170 175
 Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
 180 185 190
 Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
 195 200 205
 Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
 210 215 220
 Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
 225 230 235 240
 Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 245

<210> 166

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> H1E的VL

<400> 166

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
 20 25 30

Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
 35 40 45
 Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
 65 70 75 80
 Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
 85 90 95
 Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 167

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> H1E的VH

<400> 167

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80
 Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Phe Trp
 100 105 110
 Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 168

<211> 249

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> H1E的VH-VL

$\langle 210 \rangle$	169
$\langle 211 \rangle$	109
$\langle 212 \rangle$	PRT
$\langle 213 \rangle$	人工
$\langle 220 \rangle$	
$\langle 223 \rangle$	H1E的VL-P

<210> 171

<211> 249
 <212> PRT
 <213> 人工
 <220>
 <223> H1E的VH-VL-P
 <400> 171
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80
 Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Phe Trp
 100 105 110
 Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val
 130 135 140
 Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
 145 150 155 160
 Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
 165 170 175
 Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
 180 185 190
 Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
 195 200 205
 Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
 210 215 220
 Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
 225 230 235 240
 Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 245
 <210> 172

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> G4H的VL

<400> 172

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Arg	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35				40						45			
Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp
	50					55				60					
Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr
65				70					75					80	
Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
			85					90					95		
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Leu	Ser	Tyr	Phe
			100					105					110		
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
			115				120					125			

<210> 173

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> G4H的 VH

<400> 173

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Arg	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35				40						45			
Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp
	50					55				60					
Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr
65				70					75					80	

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
85	90	95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Tyr Phe		
100	105	110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
115	120	125
<210> 174		
<211> 249		
<212> PRT		
<213> 人工		
<220>		
<223> G4H的VH-VL		
<400> 174		
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
1 5 10 15		
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Arg Tyr		
20 25 30		
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35 40 45		
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp		
50 55 60		
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr		
65 70 75 80		
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
85 90 95		
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Tyr Phe		
100 105 110		
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly		
115 120 125		
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val		
130 135 140		
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu		
145 150 155 160		
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn		
165 170 175		
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly		
180 185 190		
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu		
195 200 205		

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
 210 215 220
 Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
 225 230 235 240
 Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 245

<210> 175

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> G4H的VL-P

<400> 175

Glu Leu Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
 20 25 30
 Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
 35 40 45
 Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
 65 70 75 80
 Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
 85 90 95
 Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 176

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> G4H的VH-P

<400> 176

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Arg Tyr
 20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35	40	45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp		
50	55	60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr		
65	70	75
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
85	90	95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Tyr Phe		
100	105	110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
115	120	125
<210> 177		
<211> 249		
<212> PRT		
<213> 人工		
<220>		
<223> G4H的VH-VL-P		
<400> 177		
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
1	5	10
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Arg Tyr		
20	25	30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35	40	45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp		
50	55	60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr		
65	70	75
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
85	90	95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Tyr Phe		
100	105	110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly		
115	120	125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val		
130	135	140
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu		
145	150	155
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn		

	165		170		175
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly					
	180		185		190
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu					
	195		200		205
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp					
	210		215		220
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe					
225		230		235	240
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu					
	245				

<210> 178

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> A2J的VL

<400> 178

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly			
1	5	10	15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly			
	20	25	30
Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly			
	35	40	45
Leu Ile Gly Ala Thr Asp Met Arg Pro Ser Gly Thr Pro Ala Arg Phe			
	50	55	60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val			
65	70	75	80
Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn			
	85	90	95
Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu			
	100	105	

<210> 179

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> A2J的VH

<400> 179

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Val	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp
	50					55				60					
Ser	Val	Lys	Lys	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr
65				70					75					80	
Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
			85					90					95		
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Leu	Ser	Trp	Trp
		100					105					110			
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
		115					120					125			

<210> 180

<211> 249

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> A2J的VH-VL

<400> 180

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Val	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp
	50					55				60					
Ser	Val	Lys	Lys	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr
65				70					75					80	
Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
			85					90					95		
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Leu	Ser	Trp	Trp
		100					105					110			
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly
		115					120					125			

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
 130 135 140
 Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
 145 150 155 160
 Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
 165 170 175
 Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Ala
 180 185 190
 Thr Asp Met Arg Pro Ser Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
 195 200 205
 Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
 210 215 220
 Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
 225 230 235 240
 Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 245

<210> 181

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> A2J的VL-P

<400> 181

Glu Leu Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
 20 25 30
 Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
 35 40 45
 Leu Ile Gly Ala Thr Asp Met Arg Pro Ser Gly Thr Pro Ala Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
 65 70 75 80
 Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
 85 90 95
 Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 182

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> A2J的VH-P

<400> 182

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1           5           10           15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Val Tyr
           20           25           30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
           35           40           45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
           50           55           60
Ser Val Lys Lys Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65           70           75           80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
           85           90           95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Trp
           100          105          110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
           115          120          125

```

<210> 183

<211> 249

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> A2J的VH-VL-P

<400> 183

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1           5           10           15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Val Tyr
           20           25           30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
           35           40           45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
           50           55           60
Ser Val Lys Lys Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65           70           75           80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

```

				85					90					95			
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Leu	Ser	Trp	Trp		
				100					105					110			
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly		
				115					120					125			
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Leu	Val	Val		
				130					135					140			
Thr	Gln	Glu	Pro	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Pro	Gly	Gly	Thr	Val	Thr	Leu		
145					150					155					160		
Thr	Cys	Arg	Ser	Ser	Thr	Gly	Ala	Val	Thr	Ser	Gly	Tyr	Tyr	Pro	Asn		
				165						170					175		
Trp	Val	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Gly	Leu	Ile	Gly	Ala		
				180						185					190		
Thr	Asp	Met	Arg	Pro	Ser	Gly	Thr	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Leu		
				195						200					205		
Leu	Gly	Gly	Lys	Ala	Ala	Leu	Thr	Leu	Ser	Gly	Val	Gln	Pro	Glu	Asp		
				210						215					220		
Glu	Ala	Glu	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Leu	Trp	Tyr	Ser	Asn	Arg	Trp	Val	Phe		
225					230						235				240		
Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu									
				245													
<210>	184																
<211>	109																
<212>	PRT																
<213>	人工																
<220>																	
<223>	E1L的VL																
<400>	184																
Gln	Thr	Val	Val	Thr	Gln	Glu	Pro	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Pro	Gly	Gly		
1				5					10					15			
Thr	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Gly	Ser	Ser	Thr	Gly	Ala	Val	Thr	Ser	Gly		
			20						25					30			
Tyr	Tyr	Pro	Asn	Trp	Val	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Gly		
			35						40					45			
Leu	Ile	Gly	Gly	Thr	Lys	Phe	Leu	Ala	Pro	Gly	Thr	Pro	Ala	Arg	Phe		
			50						55					60			
Ser	Gly	Ser	Leu	Leu	Gly	Gly	Lys	Ala	Ala	Leu	Thr	Leu	Ser	Gly	Val		
65					70					75					80		
Gln	Pro	Glu	Asp	Glu	Ala	Glu	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Leu	Trp	Tyr	Ser	Asn		

	85	90	95
Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu			
	100	105	
<210> 185			
<211> 125			
<212> PRT			
<213> 人工			
<220>			
<223> E1L的VH			
<400> 185			
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
1	5	10	15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr			
	20	25	30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
	35	40	45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp			
	50	55	60
Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr			
65	70	75	80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr			
	85	90	95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Thr Ser Tyr Tyr			
	100	105	110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
	115	120	125
<210> 186			
<211> 249			
<212> PRT			
<213> 人工			
<220>			
<223> E1L的VH-VL			
<400> 186			
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
1	5	10	15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr			
	20	25	30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
	35	40	45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp		
50	55	60
Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr		
65	70	75 80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
85	90	95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Thr Ser Tyr Tyr		
100	105	110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly		
115	120	125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val		
130	135	140
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu		
145	150	155 160
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn		
165	170	175
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly		
180	185	190
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu		
195	200	205
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp		
210	215	220
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe		
225	230	235 240
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu		
245		

<210> 187

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> E1L的VL-P

<400> 187

Glu Leu Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly		
1	5	10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly		
20	25	30
Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly		
35	40	45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
 65 70 75 80
 Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
 85 90 95
 Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 188

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> E1L的VH-P

<400> 188

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
 20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60
 Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80
 Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Thr Ser Tyr Tyr
 100 105 110
 Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 189

<211> 249

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> E1L的VH-VL-P

<400> 189

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1	5	10	15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr			
	20	25	30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
	35	40	45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp			
	50	55	60
Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr			
65	70	75	80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr			
	85	90	95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Thr Ser Tyr Tyr			
	100	105	110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly			
	115	120	125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val			
	130	135	140
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu			
145	150	155	160
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn			
	165	170	175
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly			
	180	185	190
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu			
	195	200	205
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp			
	210	215	220
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe			
225	230	235	240
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu			
	245		

<210> 190

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> E2M的VL

<400> 190

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly

1	5	10	15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly			
	20	25	30
Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly			
	35	40	45
Leu Ile Gly Ala Thr Asp Met Arg Pro Ser Gly Thr Pro Ala Arg Phe			
	50	55	60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val			
65	70	75	80
Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn			
	85	90	95
Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu			
	100	105	

<210> 191

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> E2M的VH

<400> 191

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
1	5	10	15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Gly Tyr			
	20	25	30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
	35	40	45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp			
	50	55	60
Ser Val Lys Glu Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr			
65	70	75	80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr			
	85	90	95
Tyr Cys Val Arg His Arg Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe			
	100	105	110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
	115	120	125

<210> 192

<211> 249

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> E2M的VH-VL

<400> 192

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Gly Tyr
 20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60
 Ser Val Lys Glu Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80
 Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Val Arg His Arg Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe
 100 105 110
 Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
 130 135 140
 Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
 145 150 155 160
 Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
 165 170 175
 Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Ala
 180 185 190
 Thr Asp Met Arg Pro Ser Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
 195 200 205
 Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
 210 215 220
 Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
 225 230 235 240
 Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 245

<210> 193

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> E2M的VL-P

<400> 193

Glu	Leu	Val	Val	Thr	Gln	Glu	Pro	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Thr	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Arg	Ser	Ser	Thr	Gly	Ala	Val	Thr	Ser	Gly
			20					25					30		
Tyr	Tyr	Pro	Asn	Trp	Val	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Gly
		35					40					45			
Leu	Ile	Gly	Ala	Thr	Asp	Met	Arg	Pro	Ser	Gly	Thr	Pro	Ala	Arg	Phe
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Leu	Leu	Gly	Gly	Lys	Ala	Ala	Leu	Thr	Leu	Ser	Gly	Val
65					70					75				80	
Gln	Pro	Glu	Asp	Glu	Ala	Glu	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Leu	Trp	Tyr	Ser	Asn
			85						90					95	
Arg	Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu			
			100						105						

<210> 194

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> E2M的VH-P

<400> 194

Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Gly	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp
	50					55					60				
Ser	Val	Lys	Glu	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr
65					70					75				80	
Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
			85						90					95	
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Arg	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Leu	Ser	Trp	Phe
			100						105					110	

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 <210> 195
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> 人工
 <220>
 <223> E2M的VH-VL-P
 <400> 195
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Gly Tyr
 20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60
 Ser Val Lys Glu Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80
 Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Val Arg His Arg Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe
 100 105 110
 Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val
 130 135 140
 Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
 145 150 155 160
 Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
 165 170 175
 Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Ala
 180 185 190
 Thr Asp Met Arg Pro Ser Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
 195 200 205
 Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
 210 215 220
 Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
 225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

245

<210> 196

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> F70的VL

<400> 196

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 197

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> F70的VH

<400> 197

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Val Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Lys Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65	70	75	80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr			
	85	90	95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Trp Trp			
	100	105	110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
	115	120	125
<210> 198			
<211> 249			
<212> PRT			
<213> 人工			
<220>			
<223> F70的VH-VL			
<400> 198			
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
1	5	10	15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Val Tyr			
	20	25	30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
	35	40	45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp			
	50	55	60
Ser Val Lys Lys Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr			
65	70	75	80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr			
	85	90	95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Trp Trp			
	100	105	110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly			
	115	120	125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val			
	130	135	140
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu			
145	150	155	160
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn			
	165	170	175
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly			
	180	185	190
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu			

195	200	205
Leu Gly Gly Lys Ala Ala	Leu Thr Leu Ser Gly Val	Gln Pro Glu Asp
210	215	220
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys	Ala Leu Trp Tyr Ser	Asn Arg Trp Val Phe
225	230	235
Gly Gly Gly Thr Lys	Leu Thr Val Leu	

245

<210> 199

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> F70的VL-P

<400> 199

Glu Leu Val Val Thr Gln	Glu Pro Ser Leu Thr	Val Ser Pro Gly Gly
1	5	10
Thr Val Thr Leu Thr Cys	Gly Ser Ser Thr Gly	Ala Val Thr Ser Gly
20	25	30
Tyr Tyr Pro Asn Trp Val	Gln Gln Lys Pro Gly	Gln Ala Pro Arg Gly
35	40	45
Leu Ile Gly Gly Thr Lys	Phe Leu Ala Pro Gly	Thr Pro Ala Arg Phe
50	55	60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly	Gly Lys Ala Ala Leu Thr	Leu Ser Gly Val
65	70	75
Gln Pro Glu Asp Glu Ala	Glu Tyr Tyr Cys Ala	Leu Trp Tyr Ser Asn
85	90	95
Arg Trp Val Phe Gly	Gly Gly Thr Lys Leu Thr	Val Leu
100	105	

<210> 200

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> F70的VH-P

<400> 200

Glu Val Gln Leu Leu Glu	Ser Gly Gly Gly Leu Val	Gln Pro Gly Gly
1	5	10
Ser Leu Lys Leu Ser Cys	Ala Ala Ser Gly Phe Thr	Phe Asn Val Tyr
20	25	30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35	40	45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp		
50	55	60
Ser Val Lys Lys Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr		
65	70	75
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
85	90	95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Trp Trp		
100	105	110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
115	120	125
<210>	201	
<211>	249	
<212>	PRT	
<213>	人工	
<220>		
<223>	F70的VH-VL-P	
<400>	201	
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
1	5	10
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Val Tyr		
20	25	30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35	40	45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp		
50	55	60
Ser Val Lys Lys Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr		
65	70	75
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
85	90	95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Trp Trp		
100	105	110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly		
115	120	125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val		
130	135	140
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu		
145	150	155
		160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
 165 170 175
 Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
 180 185 190
 Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
 195 200 205
 Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
 210 215 220
 Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
 225 230 235 240
 Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 245

<210> 202

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> F12Q的VL

<400> 202

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
 20 25 30
 Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
 35 40 45
 Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
 65 70 75 80
 Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
 85 90 95
 Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 203

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> F12Q的VH

<400> 203

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80
 Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp
 100 105 110
 Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 204

<211> 249

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> F12Q的VH-VL

<400> 204

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80
 Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp
 100 105 110
 Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115	120	125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser	Gly Gly Gly Gly Ser	Gln Thr Val Val
130	135	140
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr	Val Ser Pro Gly Gly Thr	Val Thr Leu
145	150	155
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly	Ala Val Thr Ser Gly Asn	Tyr Pro Asn
165	170	175
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly	Gln Ala Pro Arg Gly Leu	Ile Gly Gly
180	185	190
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly	Thr Pro Ala Arg Phe Ser	Gly Ser Leu
195	200	205
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu	Thr Leu Ser Gly Val Gln	Pro Glu Asp
210	215	220
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val	Leu Trp Tyr Ser Asn Arg	Trp Val Phe
225	230	235
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr	Val Leu	
245		

<210> 205

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> F12Q的VL-P

<400> 205

Glu Leu Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30
Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45
Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95
Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 206

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> F12Q的VH-P

<400> 206

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1           5           10           15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr
          20           25           30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35           40           45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
          50           55           60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65           70           75           80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
          85           90           95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp
          100          105          110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          115          120          125

```

<210> 207

<211> 249

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> F12Q的VH-VL-P

<400> 207

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1           5           10           15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr
          20           25           30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35           40           45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
          50           55           60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65           70           75           80

```

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val
130 135 140
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
165 170 175
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 208

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> I2C的VL

<400> 208

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30
Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45
Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
 85 90 95
 Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105
 <210> 209
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> 人工
 <220>
 <223> I2C的VH
 <400> 209
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
 20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60
 Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80
 Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
 100 105 110
 Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 <210> 210
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> 人工
 <220>
 <223> I2C的VH-VL
 <400> 210
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
 20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35	40	45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp		
50	55	60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr		
65	70	75
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
85	90	95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp		
100	105	110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly		
115	120	125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val		
130	135	140
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu		
145	150	155
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn		
165	170	175
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly		
180	185	190
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu		
195	200	205
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp		
210	215	220
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe		
225	230	235
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu		
245		

<210> 211

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> I2C的VL-P

<400> 211

Glu Leu Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30
Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly

35	40	45
Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe	Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe	
50	55	60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val		
65	70	75
Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn		
85	90	95
Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu		
100	105	
<210> 212		
<211> 125		
<212> PRT		
<213> 人工		
<220>		
<223> I2C的VH-P		
<400> 212		
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
1	5	10
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr		
20	25	30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35	40	45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp		
50	55	60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr		
65	70	75
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
85	90	95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp		
100	105	110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
115	120	125
<210> 213		
<211> 249		
<212> PRT		
<213> 人工		
<220>		
<223> I2C的VH-VL-P		
<400> 213		

Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1			5					10					15		
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Lys	Tyr
		20					25					30			
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
	35					40					45				
Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp
50					55				60						
Ser	Val	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr
65			70					75				80			
Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
		85					90					95			
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Trp
	100					105					110				
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly
	115					120					125				
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Leu	Val	Val
130						135					140				
Thr	Gln	Glu	Pro	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Pro	Gly	Gly	Thr	Val	Thr	Leu
145				150				155							160
Thr	Cys	Gly	Ser	Ser	Thr	Gly	Ala	Val	Thr	Ser	Gly	Asn	Tyr	Pro	Asn
		165					170					175			
Trp	Val	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Gly	Leu	Ile	Gly	Gly
	180						185					190			
Thr	Lys	Phe	Leu	Ala	Pro	Gly	Thr	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Leu
	195					200					205				
Leu	Gly	Gly	Lys	Ala	Ala	Leu	Thr	Leu	Ser	Gly	Val	Gln	Pro	Glu	Asp
	210					215					220				
Glu	Ala	Glu	Tyr	Tyr	Cys	Val	Leu	Trp	Tyr	Ser	Asn	Arg	Trp	Val	Phe
225				230				235						240	
Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu							
			245												

<210> 214

<211> 1587

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> SA21-CD33 E11 HL x I2C HL (His标签)

<400> 214

```

cgccctgattg aagatatattg cctgccgcgc tggggctgcc tgtgggaaga tgatcaggtg      60
cagctggtgc agtctggagc tgaggtaag aagcctggag agtcagtcaa ggtctcctgc      120
aaggctagcg ggtatacctt cacaactat ggaatgaact gggatgaagca ggctccagga      180
cagggtttag agtggatggg ctggataaac acctacactg gagagccaac ctatgctgat      240
aagttccagg gacgcgttac catgactacg gatacctcta ccagcactgc ctatatggaa      300
atccgcaacc tcggaggtga tgacacggct gtatattact gtgcgcgctg gagttggagt      360
gatggttact acgtttactt tgactactgg ggccaaggca cttcggtcac cgtctcctca      420
ggtggtggtg gttctggcgg cggcggctcc ggtggtggtg gttctgacat cgtgatgaca      480
cagtctccag actccctgac tgtgtctctg ggcgagagga ccaccatcaa ctgcaagtcc      540
agccagagtg ttttagacag ctccacgaat aagaactcct tagcttggtg ccagcagaaa      600
ccaggacagc ctccctaaatt actcctttcc tgggcactca cgcgggaatc cgggatccct      660
gaccgattca gtggcagcgg gtctgggaca gatttcaact tcactattga cagcccgag      720
cctgaagatt ctgcaactta ctattgtcaa cagtctgccc acttcccgat cacccttggc      780
caagggacac gactggagat taaatccgga ggtggtggct ccgaggtgca gctggtcgag      840
tctggaggag gattggtgca gcctggaggg tcattgaaac tctcatgtgc agcctctgga      900
ttcaccttca ataagtacgc catgaactgg gtccgccagg ctccaggaaa gggtttgaa      960
tgggttgctc gcataagaag taaatataat aattatgcaa catattatgc cgattcagtg     1020
aaagacaggt tcaccatctc cagagatgat tcaaaaaaca ctgcctatct acaaatgaac     1080
aacttgaaaa ctgaggacac tgccgtgtac tactgtgtga gacatgggaa cttcggtaat     1140
agctacatat cctactgggc ttactggggc caagggactc tggtcaccgt ctctcaggt     1200
ggtggtggtt ctggcggcgg cggctccggt ggtggtggtt ctcagactgt tgtgactcag     1260
gaaccttcac tcaccgtatc acctggtgga acagtcacac tcacttgtgg ctctcgact     1320
ggggctgtta catctggcaa ctacccaaac tgggtccaac aaaaaccagg tcaggcaccc     1380
cgtggtctaa taggtgggac taagtctctc gccccggta ctctgccag attctcaggc     1440
tcctgcttg gaggaagc tgccctcacc ctctcagggg tacagccaga ggatgaggca     1500
gaatattact gtgttctatg gtacagcaac cgctgggtgt tcggtggagg aaccaaactg     1560
actgtcctac atcaccatca ccatcac                                     1587

```

<210> 215

<211> 529

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> SA21-CD33 E11 HL x I2C HL H6

<400> 215

Arg Leu Ile Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp Glu

1

5

10

15

Asp Asp Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro

20

25

30

Gly Glu Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr

35	40	45
Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu		
50	55	60
Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp		
65	70	75
Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr		
85	90	95
Ala Tyr Met Glu Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr Ala Val Tyr		
100	105	110
Tyr Cys Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp		
115	120	125
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly		
130	135	140
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr		
145	150	155
Gln Ser Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile		
165	170	175
Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn		
180	185	190
Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu		
195	200	205
Leu Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser		
210	215	220
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Pro Gln		
225	230	235
Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro		
245	250	255
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly		
260	265	270
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro		
275	280	285
Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn		
290	295	300
Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu		
305	310	315
Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr		
325	330	335
Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys		
340	345	350

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala		
355	360	365
Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser		
370	375	380
Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly		
385	390	395
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr		
405	410	415
Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val		
420	425	430
Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr		
435	440	445
Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile		
450	455	460
Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly		
465	470	475
Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro		
485	490	495
Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp		
500	505	510
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His His His		
515	520	525

His

<210> 216

<211> 1575

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> SA25-CD33 E11 HL x I2C HL,具有His标签

<400> 216

gaggacatct gcctgcccag atggggctgc ctgtgggagg accaggtgca gctggtgcag	60
tctggagctg aggtgaagaa gcctggagag tcagtcaagg tctcctgcaa ggctagcggg	120
tataccttca caaactatgg aatgaactgg gtgaagcagg ctccaggaca gggtttagag	180
tggatgggct ggataaacac ctacactgga gagccaacct atgctgataa gttccaggga	240
cgcgttacca tgactacgga tacctctacc agcactgcct atatggaaat ccgcaacctc	300
ggaggtgatg acacggctgt atattactgt gcgcgctgga gttggagtga tggttactac	360
gtttactttg actactgggg ccaaggcact tcggtcaccg tctcctcagg tgggtggtgt	420
tctggcggcg gcggctccgg tgggtggtgt tctgacatcg tgatgacaca gtctccagac	480
tccttgactg tgtctctggg cgagaggacc accatcaact gcaagtccag ccagagtgtt	540

```

ttagacagct ccacgaataa gaactcctta gcttgggtacc agcagaaacc aggacagcct      600
cctaaattac tcctttcctg ggcattctacg cgggaatccg ggatccctga ccgattcagt      660
ggcagcgggt ctgggacaga ttctactctc actattgaca gcccgcagcc tgaagattct      720
gcaacttact attgtcaaca gtctgcccac ttcccgatca cttttggcca agggacacga      780
ctggagatta aatccggagg tgggtggctcc gaggtgcagc tggtcgagtc tggaggagga      840
ttgggtgcagc ctggagggtc attgaaactc tcatgtgcag cctctggatt caccttcaat      900
aagtacgcca tgaactgggt ccgccaggct ccaggaaagg gtttggaatg ggttgctcgc      960
ataagaagta aatataataa ttatgcaaca tattatgccg attcagtga agacagggttc     1020
accatctcca gagatgattc aaaaaaact gcctatctac aaatgaacaa cttgaaaact     1080
gaggacactg ccgtgtacta ctgtgtgaga catgggaact tcggtaatag ctacatatcc     1140
tactgggctt actggggcca agggactctg gtcaccgtct cctcagggtg tgggtggttct     1200
ggcggcgggcg gctccgggtg tgggtggttct cagactgttg tgactcagga accttcactc     1260
accgtatcac ctggtggaac agtcacaactc acttgtggct cctcagactg ggctgttaca     1320
tctggcaact acccaaactg ggtccaacaa aaaccaggtc aggcaccccg tgggtctaata     1380
gggtgggacta agttcctcgc ccccggtaact cctgccagat tctcaggctc cctgcttgga     1440
ggcaaggctg ccctcaccct ctcaggggta cagccagagg atgaggcaga atattactgt     1500
gttctatggg acagcaaccg ctgggtgttc ggtggaggaa ccaaactgac tgtcctacat     1560
caccatcacc atcac                                         1575

```

<210> 217

<211> 525

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> SA25-CD33 E11 HL x I2C HL H6

<400> 217

```

Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp Glu Asp Gln Val
1           5           10           15
Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Val
          20           25           30
Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met
          35           40           45
Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp
          50           55           60
Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe Gln Gly
65           70           75           80
Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
          85           90           95
Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
          100          105          110

```

Trp	Ser	Trp	Ser	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Val	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
115				120				125							
Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
130				135				140							
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp
145				150				155				160			
Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Thr	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys	Ser
165				170				175							
Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Asp	Ser	Ser	Thr	Asn	Lys	Asn	Ser	Leu	Ala	Trp
180				185				190							
Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Leu	Ser	Trp	Ala
195				200				205							
Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser
210				215				220							
Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Ser	Pro	Gln	Pro	Glu	Asp	Ser
225				230				235				240			
Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ala	His	Phe	Pro	Ile	Thr	Phe	Gly
245				250				255							
Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val
260				265				270							
Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu
275				280				285							
Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Lys	Tyr	Ala	Met
290				295				300							
Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Arg
305				310				315				320			
Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
325				330				335							
Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr
340				345				350							
Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
355				360				365							
Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Trp	Ala	Tyr
370				375				380							
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
385				390				395				400			
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Thr	Val	Val	Thr	Gln
405				410				415							
Glu	Pro	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Pro	Gly	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Thr	Cys

420	425	430
Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val		
435	440	445
Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys		
450	455	460
Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly		
465	470	475
Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala		
485	490	495
Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly		
500	505	510
Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His His His His		
515	520	525

<210> 218

<211> 1596

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> SA08-CD33 E11 HL x I2C HL,具有His标签

<400> 218

cagggcctga	tcggcgacat	ctgcctgccc	agatggggct	gcctgtgggg	cgactccgtg	60
aaacaggtgc	agctgggtgca	gtctggagct	gaggtgaaga	agcctggaga	gtcagtcaag	120
gtctcctgca	aggctagcgg	gtataccttc	acaaactatg	gaatgaactg	ggtgaagcag	180
gctccaggac	agggtttaga	gtggatgggc	tggataaaca	cctacactgg	agagccaacc	240
tatgctgata	agttccaggg	acgcgttacc	atgactacgg	atacctctac	cagcactgcc	300
tatatggaaa	tccgcaacct	cggaggtgat	gacacggctg	tatattactg	tgcgcgctgg	360
agttggagtg	atggttacta	cgtttacttt	gactactggg	gccaaggcac	ttcggtcacc	420
gtctcctcag	gtggtggtgg	ttctggcggc	ggcggtccg	gtggtggtgg	ttctgacatc	480
gtgatgacac	agtctccaga	ctccctgact	gtgtctctgg	gcgagaggac	caccatcaac	540
tgcaagtcca	gccagagtgt	tttagacagc	tccacgaata	agaactcctt	agcttggtac	600
cagcagaaac	caggacagcc	tcctaaatta	ctcctttcct	gggcatctac	gcgggaatcc	660
gggatccctg	accgattcag	tggcagcggg	tctgggacag	atttcactct	cactattgac	720
agccccgacg	ctgaagattc	tgcaacttac	tattgtcaac	agtctgceca	cttcccgatc	780
acctttggcc	aagggacacg	actggagatt	aaatccggag	gtggtggctc	cgaggtgcag	840
ctgggtcgagt	ctggaggagg	attggtgcag	cctggagggt	cattgaaact	ctcatgtgca	900
gcctctggat	tcaccttcaa	taagtacgcc	atgaactggg	tccgccaggc	tccaggaaag	960
ggttttggaat	gggttgctcg	cataagaagt	aaatataata	attatgcaac	atattatgcc	1020
gattcagtga	aagacaggtt	caccatctcc	agagatgatt	caaaaaacac	tgcttatcta	1080
caaatgaaca	acttgaaaac	tgaggacact	gccgtgtact	actgtgtgag	acatgggaac	1140

```

ttcggtaata gctacatatc ctactgggct tactggggcc aagggactct ggtcaccgtc 1200
tcctcaggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tcagactggt 1260
gtgactcagg aaccttcact caccgtatca cctgggtgaa cagtcacact cacttgtggc 1320
tcctcgactg gggctgttac atctggcaac tacccaaact gggccaaca aaaaccaggt 1380
caggcacccc gtggtctaata aggtgggact aagtctctcg ccccggtac tcctgccaga 1440
ttctcaggct ccctgcttgg aggcaaggct gccctcacc tctcagggtg acagccagag 1500
gatgaggcag aatattactg tgttctatgg tacagcaacc gctgggtgtt cggtggagga 1560
accaaactga ctgtcctaca tcaccatcac catcac 1596

```

<210> 219

<211> 532

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> SA08-CD33 E11 HL x I2C HL H6

<400> 219

Gln Gly Leu Ile Gly Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp

1 5 10 15

Gly Asp Ser Val Lys Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val

20 25 30

Lys Lys Pro Gly Glu Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

35 40 45

Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr

65 70 75 80

Tyr Ala Asp Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser

85 90 95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val

115 120 125

Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile

145 150 155 160

Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg

165 170 175

Thr Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr

180 185 190

Asn Lys Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro		
195	200	205
Lys Leu Leu Leu Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp		
210	215	220
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp		
225	230	235 240
Ser Pro Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala		
245	250	255
His Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser		
260	265	270
Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu		
275	280	285
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe		
290	295	300
Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys		
305	310	315 320
Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala		
325	330	335
Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp		
340	345	350
Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu		
355	360	365
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser		
370	375	380
Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val		
385	390	395 400
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly		
405	410	415
Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly		
420	425	430
Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser		
435	440	445
Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg		
450	455	460
Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg		
465	470	475 480
Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly		
485	490	495
Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser		

500	505	510	
Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu His His			
515	520	525	
His His His His			
530			
<210> 220			
<211> 1569			
<212> DNA			
<213> 人工			
<220>			
<223> SA21-CD33 E11 HL x I2C HL			
<400> 220			
cgcttgattg aagatatttg cctgccgcgc tggggctgcc tgtgggaaga tgatcaggtg			60
cagctgggtgc agtctggagc tgaggtgaag aagcctggag agtcagtcaa ggtctcctgc			120
aaggctagcg ggtatacctt cacaactat ggaatgaact gggatgaagca ggctccagga			180
cagggtttag agtggatggg ctggataaac acctacactg gagagccaac ctatgctgat			240
aagttccagg gacgcgttac catgactacg gatacctcta ccagcactgc ctatatggaa			300
atccgcaacc tcggaggtga tgacacggct gtatattact gtgcgcgctg gagttggagt			360
gatggttact acgtttactt tgactactgg ggccaaggca cttcggtcac cgtctcctca			420
gggtggtggtg gttctggcgg cggcggctcc ggtggtggtg gttctgacat cgtgatgaca			480
cagtctccag actccctgac tgtgtctctg ggagagagga ccaccatcaa ctgcaagtcc			540
agccagagtg ttttagacag ctccacgaat aagaactcct tagcttggtg ccagcagaaa			600
ccaggacagc ctctaaatt actcctttcc tgggcatcta cgcgggaatc cgggatccct			660
gaccgattca gtggcagcgg gtctgggaca gatttactc tcaactattga cagcccgcag			720
cctgaagatt ctgcaactta ctattgtcaa cagtctgccc acttcccgat cacctttggc			780
caaggacac gactggagat taaatccgga ggtggtggct ccgaggtgca gctggtcgag			840
tctggaggag gattggtgca gcctggaggg tcattgaaac tctcatgtgc agcctctgga			900
ttcaccttca ataagtacgc catgaactgg gtccgccagg ctccaggaaa gggtttgaa			960
tgggttgctc gcataagaag taaatataat aattatgcaa catattatgc cgattcagtg			1020
aaagacaggt tcaccatctc cagagatgat tcaaaaaaca ctgcctatct acaaatgaac			1080
aacttgaaaa ctgaggacac tgccgtgtac tactgtgtga gacatgggaa cttcggtaat			1140
agctacatat cctactgggc ttactggggc caagggactc tggtcaccgt ctctcaggt			1200
gggtggtggtt ctggcggcgg cggtccgggt ggtggtggtt ctgagactgt tgtgactcag			1260
gaaccttcac tcaccgtatc acctggtgga acagtcacac tcaacttgtg ctctcgact			1320
ggggctgtta catctggcaa ctacccaaac tgggtccaac aaaaaccagg tcaggcacc			1380
cgtggtctaa tagtgaggac taagtctctc gccccggta ctctgccag attctcaggc			1440
tcctgcttg gaggcaaggc tgccctcacc ctctcagggg tacagccaga ggatgaggca			1500
gaatattact gtgttctatg gtacagcaac cgctgggtgt tcggtggagg aaccaaactg			1560
actgtccta			1569

<210> 221
 <211> 523
 <212> PRT
 <213> 人工
 <220>
 <223> SA21-CD33 E11 HL x I2C HL
 <400> 221
 Arg Leu Ile Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp Glu
 1 5 10 15
 Asp Asp Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro
 20 25 30
 Gly Glu Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
 35 40 45
 Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu
 50 55 60
 Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp
 65 70 75 80
 Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr
 85 90 95
 Ala Tyr Met Glu Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr Ala Val Tyr
 100 105 110
 Tyr Cys Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp
 115 120 125
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
 130 135 140
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr
 145 150 155 160
 Gln Ser Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile
 165 170 175
 Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn
 180 185 190
 Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
 195 200 205
 Leu Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 210 215 220
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Pro Gln
 225 230 235 240
 Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro
 245 250 255

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly		
260	265	270
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro		
275	280	285
Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn		
290	295	300
Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu		
305	310	315
Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr		
325	330	335
Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys		
340	345	350
Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala		
355	360	365
Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser		
370	375	380
Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly		
385	390	395
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr		
405	410	415
Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val		
420	425	430
Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr		
435	440	445
Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile		
450	455	460
Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly		
465	470	475
Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro		
485	490	495
Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp		
500	505	510
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu		
515	520	
<210>	222	
<211>	1557	
<212>	DNA	
<213>	人工	
<220>		

<223> SA25-CD33 E11 HL x I2C HL

<400> 222

```

gaggacatct gcctgcccag atggggctgc ctgtgggagg accaggtgca gctggtgcag      60
tctggagctg aggtgaagaa gcctggagag tcagtcaagg tctcctgcaa ggctagcggg      120
tataccttca caaactatgg aatgaactgg gtgaagcagg ctccaggaca gggtttagag      180
tggtatgggct ggataaacac ctacactgga gagccaacct atgctgataa gttccaggga      240
cgcggttacca tgactacgga tacctctacc agcactgcct atatggaaat ccgcaacctc      300
ggaggtgatg acacggctgt atattactgt gcgcgctgga gttggagtga tggttactac      360
gtttactttg actactgggg ccaaggcact tcggtcaccg tctcctcagg tgggtggtggt      420
tctggcggcg gcggctccgg tgggtggtggt tctgacatcg tgatgacaca gtctccagac      480
tccttgactg tgtctctggg cgagaggacc accatcaact gcaagtccag ccagagtgtt      540
ttagacagct ccacgaataa gaactcetta gcttgggtacc agcagaaacc aggacagcct      600
cctaaattac tcctttcctg ggcatctacg cgggaatccg ggatccctga ccgattcagt      660
ggcagcgggt ctgggacaga tttcactctc actattgaca gcccgcagcc tgaagattct      720
gcaacttact attgtcaaca gtctgcccac ttcccgatca cctttggcca aggacacga      780
ctggagatta aatccggagg tgggtggtcc gaggtgcagc tggtcgagtc tggaggagga      840
ttgggtgcagc ctggagggtc attgaaactc tcatgtgcag cctctggatt caccttcaat      900
aagtacgcca tgaactgggt ccgccaggct ccaggaaagg gtttggaatg ggttgctcgc      960
ataagaagta aatataataa ttatgcaaca tattatgccg attcagtga agacaggttc     1020
accatctcca gagatgattc aaaaaacact gcctatctac aaatgaacaa cttgaaaact     1080
gaggacactg ccgtgtacta ctgtgtgaga catgggaact tcggtaatag ctacatatcc     1140
tactgggctt actggggcca agggactctg gtcaccgtct cctcagggtg tgggtggttct     1200
ggcggcggcg gctccgggtg tgggtggttct cagactgttg tgactcagga accttctact     1260
accgtatcac ctggtggaac agtcacactc acttgtggct cctcgactgg ggctgttaca     1320
tctggcaact acccaaactg ggtccaacaa aaaccaggct aggcaccccg tgggtctaata     1380
ggtgggacta agttcctcgc ccccggtact cctgccagat tctcaggctc cctgcttgga     1440
ggcaaggctg ccctcaccct ctcaggggta cagccagagg atgaggcaga atattactgt     1500
gttctatggt acagcaaccg ctgggtgttc ggtggaggaa ccaaactgac tgtccta      1557

```

<210> 223

<211> 519

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> SA25-CD33 E11 HL x I2C HL

<400> 223

```

Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp Glu Asp Gln Val
1           5           10          15
Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Val
          20           25           30

```

Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr	Gly	Met
35				40				45							
Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Trp
50				55				60							
Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Asp	Lys	Phe	Gln	Gly
65				70				75				80			
Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu
85				90				95							
Ile	Arg	Asn	Leu	Gly	Gly	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg
100				105				110							
Trp	Ser	Trp	Ser	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Val	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
115				120				125							
Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
130				135				140							
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp
145				150				155				160			
Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Thr	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys	Ser
165				170				175							
Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Asp	Ser	Ser	Thr	Asn	Lys	Asn	Ser	Leu	Ala	Trp
180				185				190							
Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Leu	Ser	Trp	Ala
195				200				205							
Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser
210				215				220							
Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Ser	Pro	Gln	Pro	Glu	Asp	Ser
225				230				235				240			
Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ala	His	Phe	Pro	Ile	Thr	Phe	Gly
245				250				255							
Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val
260				265				270							
Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu
275				280				285							
Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Lys	Tyr	Ala	Met
290				295				300							
Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Arg
305				310				315				320			
Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
325				330				335							
Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr

340	345	350
Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
355	360	365
Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr		
370	375	380
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
385	390	395
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln		
405	410	415
Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys		
420	425	430
Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val		
435	440	445
Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys		
450	455	460
Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly		
465	470	475
Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala		
485	490	495
Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly		
500	505	510
Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu		

515

<210> 224

<211> 1578

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> SA08-CD33 E11 HL x I2C HL

<400> 224

cagggcctga tccgcgacat ctgcctgccc agatggggct gcctgtgggg cgactccgtg	60
aaacaggtgc agctggtgca gtctggagct gaggtgaaga agcctggaga gtcagtcaag	120
gtctcctgca aggctagcgg gtataccttc acaactatg gaatgaactg ggtgaagcag	180
gctccaggac agggtttaga gtggatgggc tggataaaca cctacactgg agagccaacc	240
tatgctgata agttccaggg acgcgttacc atgactacgg atacctctac cagcactgcc	300
tatatggaaa tccgcaacct cggaggtgat gacacggctg tatattactg tgcgcgtgg	360
agttggagtg atggttacta cgtttacttt gactactggg gccaaggcac ttcggtcacc	420
gtctcctcag gtggtggtgg ttctggcggc ggcggtccg gtggtggtgg ttctgacatc	480
gtgatgacac agtctccaga ctccctgact gtgtctctgg gcgagaggac caccatcaac	540

```

tgcaagtcca gccagagtgt tttagacagc tccacgaata agaactcctt agcttggtac    600
cagcagaaac caggacagcc tcctaaatta ctcttttctt gggcatctac gcgggaatcc    660
gggatccctg accgattcag tggcagcggg tctgggacag atttcactct cactattgac    720
agccccgcagc ctgaagattc tgcaacttac tattgtcaac agtctgcca cttcccgatc    780
acctttggcc aagggacacg actggagatt aaatccggag gtggtggctc cgaggtgcag    840
ctggctcagt ctggaggagg attggtgcag cctggagggt cattgaaact ctcatgtgca    900
gcctctggat tcaccttcaa taagtacgcc atgaactggg tccgccaggc tccaggaaag    960
ggttttggaat gggttgctcg cataagaagt aaatataata attatgcaac atattatgcc   1020
gattcagtga aagacaggtt caccatctcc agagatgatt caaaaaacac tgcctatcta   1080
caaatgaaca acttgaaaac tgaggacact gccgtgtact actgtgtgag acatgggaac   1140
ttcgtaata gctacatata ctactgggct tactggggcc aagggactct ggtcaccgtc   1200
tcctcaggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tcagactggt   1260
gtgactcagg aaccttcaact caccgtatca cctggtggaa cagtcacact cacttgtggc   1320
tcctcgactg gggctgttac atctggcaac tacccaaact gggccaaca aaaaccaggt   1380
caggcacccc gtggtctaata aggtgggact aagtctctcg ccccggtac tcctgccaga   1440
ttctcaggct ccctgcttgg aggcaaggct gccctcacc tctcagggtg acagccagag   1500
gatgaggcag aatattactg tgttctatgg tacagcaacc gctgggtgtt cggtggagga   1560
accaaactga ctgtccta                                     1578

```

<210> 225

<211> 526

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> SA08-CD33 E11 HL x I2C HL

<400> 225

```

Gln Gly Leu Ile Gly Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1           5           10           15
Gly Asp Ser Val Lys Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
          20           25           30
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
          35           40           45
Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln
          50           55           60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr
65           70           75           80
Tyr Ala Asp Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser
          85           90           95
Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr
          100          105          110

```

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val		
115	120	125
Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly		
130	135	140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp Ile		
145	150	155
Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg		
165	170	175
Thr Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr		
180	185	190
Asn Lys Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro		
195	200	205
Lys Leu Leu Leu Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp		
210	215	220
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp		
225	230	235
Ser Pro Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala		
245	250	255
His Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser		
260	265	270
Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu		
275	280	285
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe		
290	295	300
Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys		
305	310	315
Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala		
325	330	335
Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp		
340	345	350
Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu		
355	360	365
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser		
370	375	380
Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val		
385	390	395
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly		
405	410	415
Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly		

420	425	430
Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser		
435	440	445
Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg		
450	455	460
Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg		
465	470	475
Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly		
485	490	495
Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser		
500	505	510
Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu		
515	520	525
<210> 226		
<211> 1533		
<212> DNA		
<213> 人工		
<220>		
<223> CD33 E11 HL x I2C HL (His标签)		
<400> 226		
caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggagagtc agtcaaggtc	60	
tcctgcaagg ctagcgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct	120	
ccaggacagg gtttagagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacctat	180	
gctgataagt tccagggacg cgttaccatg actacggata cctctaccag cactgcctat	240	
atggaaatcc gcaacctcgg aggtgatgac acggctgtat attactgtgc gcgctggagt	300	
tggagtgatg gttactacgt ttactttgac tactggggcc aaggcacttc ggtcaccgtc	360	
tcctcaggtg gtggtggttc tggcggcggc ggctccggtg gtggtggttc tgacatcgtg	420	
atgacacagt ctccagactc cctgactgtg tctctgggcg agaggaccac catcaactgc	480	
aagtccagcc agagtgtttt agacagctcc acgaataaga actccttagc ttggtaccag	540	
cagaaaccag gacagcctcc taaattactc ctttctggg catctacgcg ggaatccggg	600	
atccctgacc gattcagtgg cagcgggtct gggacagatt tcactctcac tattgacagc	660	
ccgcagcctg aagattctgc aacttactat tgtcaacagt ctgcccactt cccgatcacc	720	
tttggccaag ggacacgact ggagattaaa tccggaggtg gtggctccga ggtgcagctg	780	
gtcagagtctg gaggaggatt ggtgcagcct ggagggtcat tgaaactctc atgtgcagcc	840	
tctggattca ccttcaataa gtacgcatg aactgggtcc gccaggctcc aggaaagggt	900	
ttggaatggg ttgctcgcat aagaagtaaa tataataatt atgcaacata ttatgccgat	960	
tcagtgaaag acaggttcac catctccaga gatgattcaa aaaacactgc ctatctacaa	1020	
atgaacaact tgaaaactga ggacactgcc gtgtactact gtgtgagaca tgggaacttc	1080	
ggtaatagct acatatccta ctgggcttac tggggccaag ggactctggt caccgtctcc	1140	

tcagggtggtg gtggttcttg cggcggcggc tccggtggtg gtggttctca gactgttgtg 1200
 actcaggaac cttcactcac cgtatcacct ggtggaacag tcacactcac ttgtggctcc 1260
 tcgactggggg ctgttacatc tggcaactac ccaaactggg tccaacaaaa accaggtcag 1320
 gcacccccgtg gtctaataagg tgggactaag ttctctgccc ccggtactcc tgccagattc 1380
 tcaggctccc tgcttggagg caaggctgcc ctcacctct caggggtaca gccagaggat 1440
 gaggcagaat attactgtgt tctatggtac agcaaccgct ggggtgttcg tggaggaacc 1500
 aaactgactg tcctacatca ccatcaccat cac 1533

<210> 227

<211> 511

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CD33 E11 HL x I2C HL H6

<400> 227

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser
 130 135 140
 Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
 145 150 155 160
 Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu
 165 170 175
 Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
 180 185 190
 Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195	200	205
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Pro Gln Pro Glu		
210	215	220
Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr		
225	230	235
Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
245	250	255
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
260	265	270
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr		
275	280	285
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
290	295	300
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp		
305	310	315
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr		
325	330	335
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
340	345	350
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp		
355	360	365
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly		
370	375	380
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val		
385	390	395
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu		
405	410	415
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn		
420	425	430
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly		
435	440	445
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu		
450	455	460
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp		
465	470	475
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe		
485	490	495
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His His His His		
500	505	510

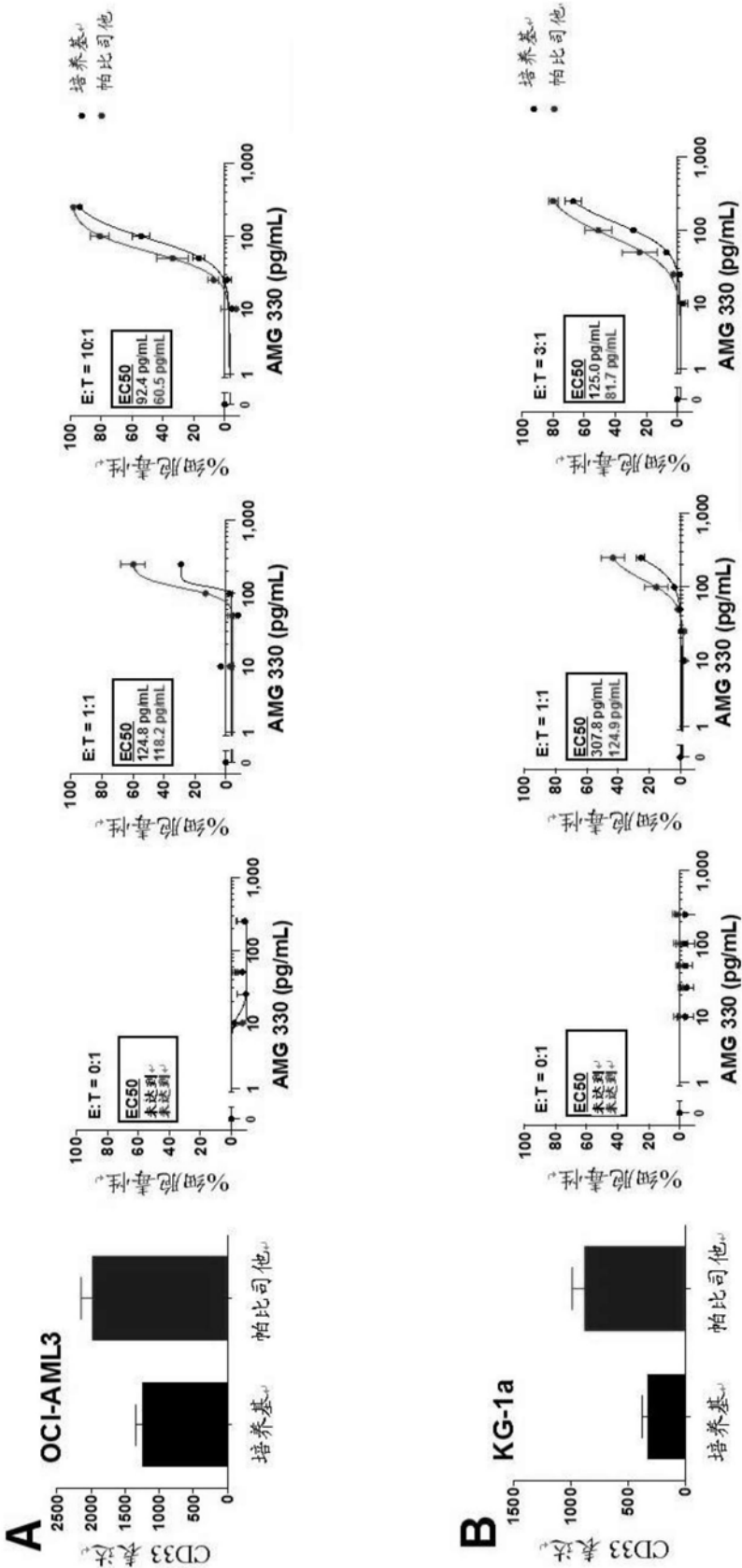


图1

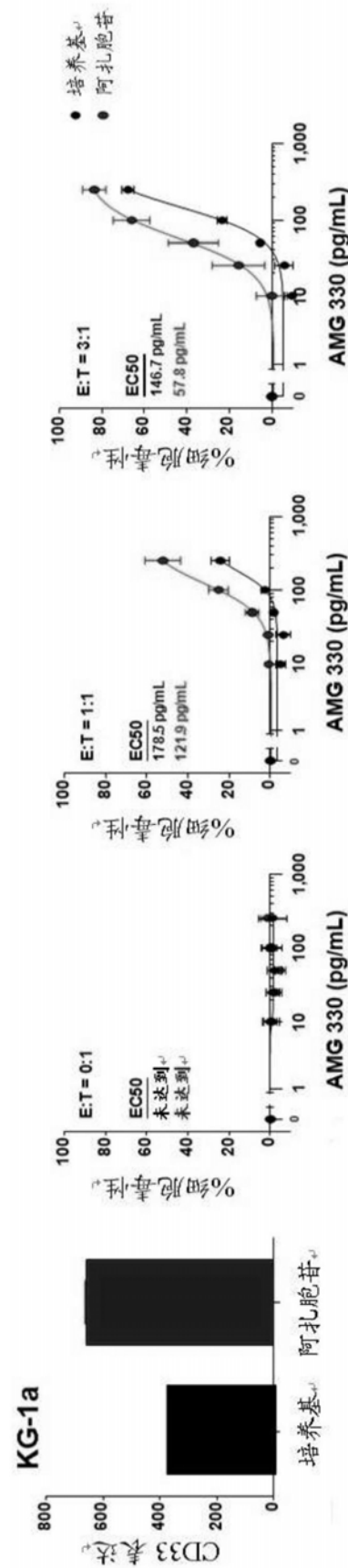


图2

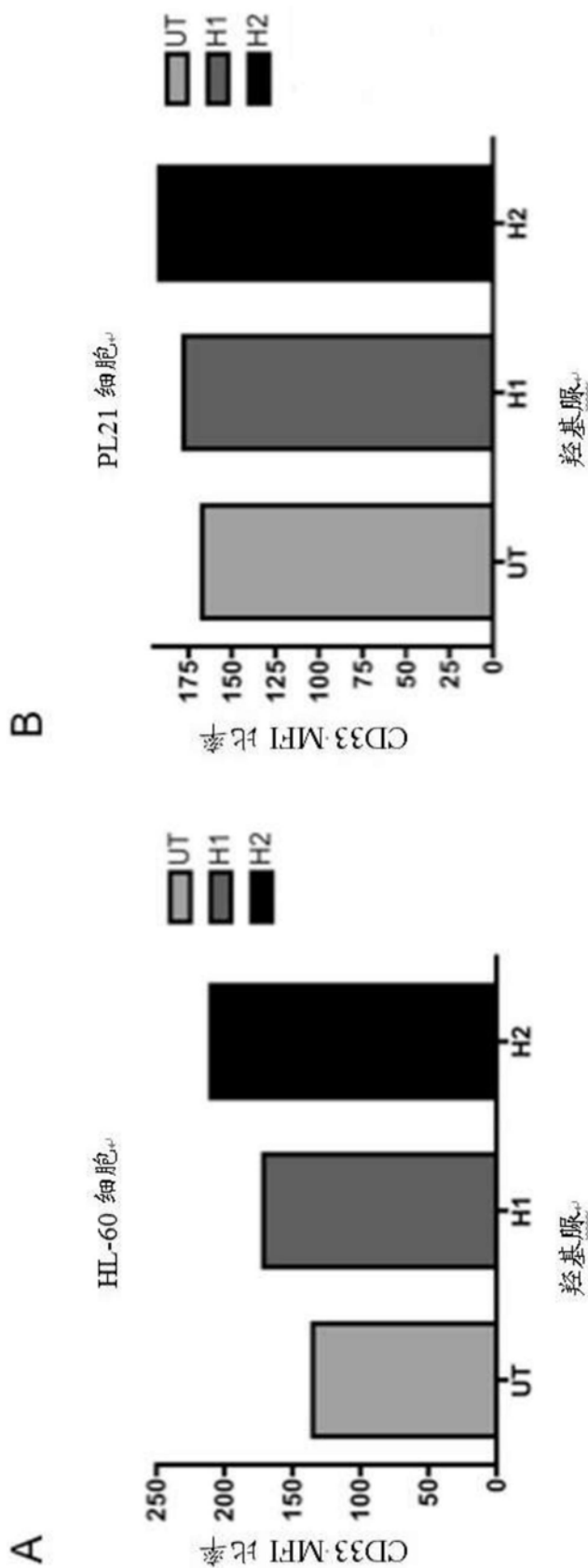


图3

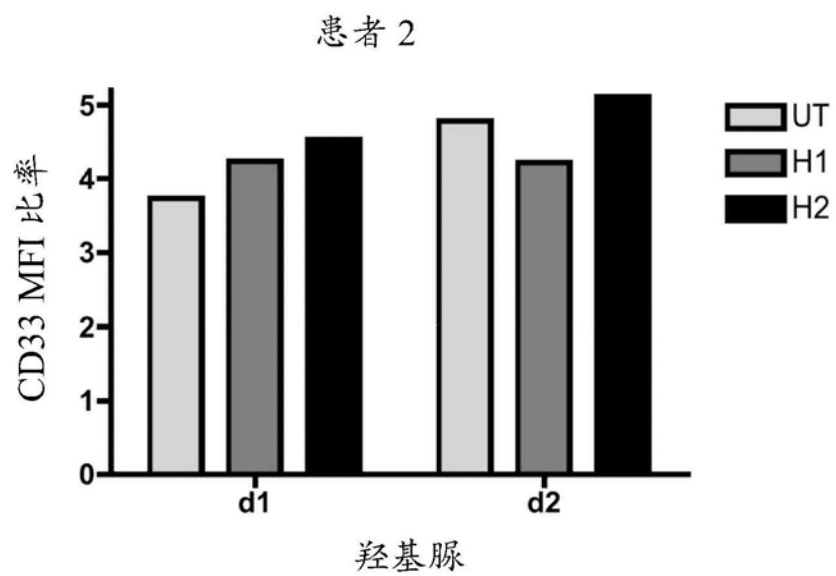


图4

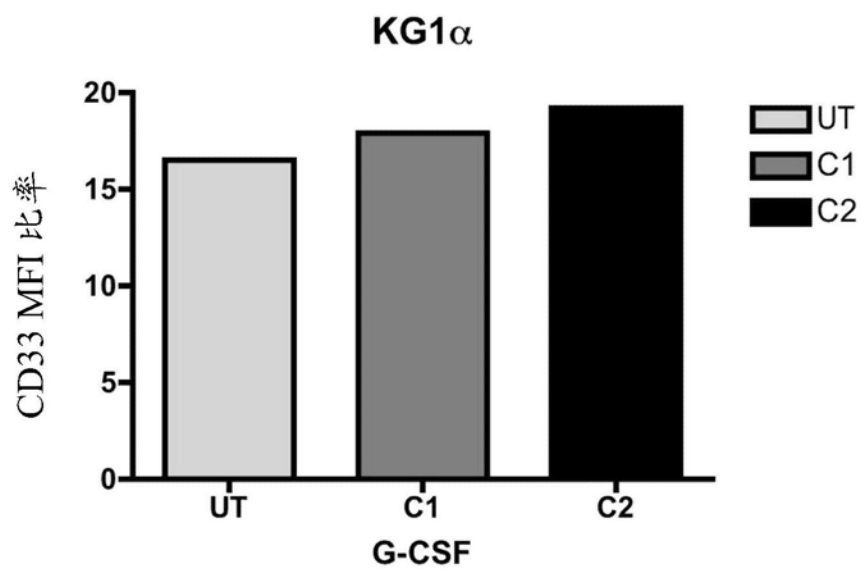


图5

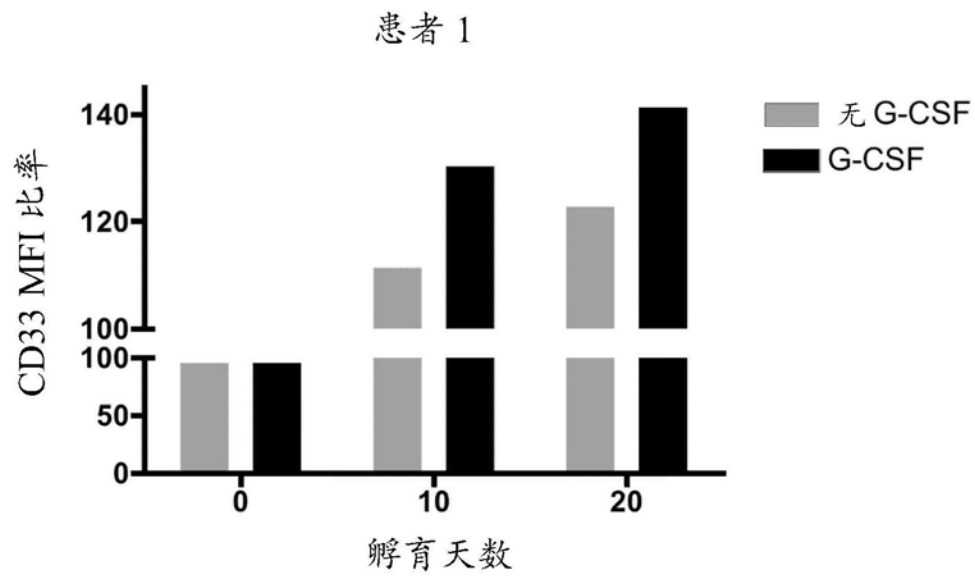


图6