202330611

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202330611 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：111139143 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 10 月 14 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/28 (2006.01)* *C07K16/46 (2006.01)*
A61K39/395 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/10/15 美國 63/256,410
2022/08/09 美國 63/370,895

(71)申請人：美商賽特艾克斯生物製藥公司 (美國) CYTOMX THERAPEUTICS, INC. (US)
美國
美商安進公司 (美國) AMGEN INC. (US)
美國

(72)發明人：鮑斯塔尼 萊拉 M BOUSTANY, LEILA M. (US)；派宏蓋特 瑪丹 M PAIDHUNGAT, MADAN M. (US)；法克斯 艾蘭 安妮 瑪莉亞諾 FOX, ELLAINE ANNE MARIANO (US)；密特拉 賽亞坦 MITRA, SAYANTAN (US)；卡瓦諾 W 麥克 KAVANAUGH, W. MICHAEL (US)；布里安特 拉斐拉 BRIANTE, RAFFAELLA (US)；史提夫斯 珍妮特 黎安 STEVENS, JENNITTE LEANN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：65 項 圖式數：12 共 263 頁

(54)名稱

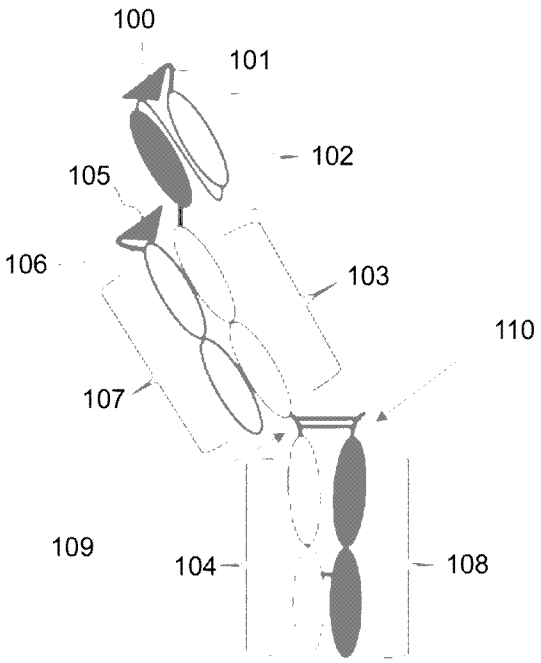
可活化之多肽複合物

(57)摘要

本發明係關於可活化抗 EGFR、抗 CD3 異源多聚雙特異性多肽複合物(HBPC)及其製備及使用方法。

The present disclosure relates to activatable anti-EGFR, anti-CD3, heteromultimeric bispecific polypeptide complexes (HBPCs) and methods of making and using the same.

指定代表圖：



【圖1】

符號簡單說明：

100:CD3 遮蔽部分

101:第一可裂解部分

102:抗 CD3 scFv

103:抗 EGFR 重鏈可變域及 CH1 域

104:第一 Fc 域

105:EGFR 遮蔽部分

106:第二可裂解部分

107:抗 EGFR 輕鏈可變域及恆定輕鏈域

108:第二 Fc 域

109:鉸鏈區

110:鉸鏈區

202330761
20230761

【發明摘要】

【中文發明名稱】

可活化之多肽複合物

【英文發明名稱】

ACTIVATABLE POLYPEPTIDE COMPLEX

【中文】

本發明係關於可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽複合物(HBPC)及其製備及使用方法。

【英文】

The present disclosure relates to activatable anti-EGFR, anti-CD3, heteromultimeric bispecific polypeptide complexes (HBPCs) and methods of making and using the same.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

100: CD3遮蔽部分

101: 第一可裂解部分

102: 抗CD3 scFv

103: 抗EGFR重鏈可變域及CH1域

104: 第一Fc域

105: EGFR遮蔽部分

106: 第二可裂解部分

107: 抗EGFR輕鏈可變域及恆定輕鏈域

108: 第二Fc域

109: 鉸鏈區

110: 鉸鏈區

【發明說明書】

【中文發明名稱】

可活化之多肽複合物

【英文發明名稱】

ACTIVATABLE POLYPEPTIDE COMPLEX

【技術領域】

【0001】 本發明係關於可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽複合物(HBPC)及其製備及使用方法。

【先前技術】

【0002】 免疫介導發展控制及抗腫瘤活性涉及腫瘤抗原特異性T細胞之產生及活化。此要求多種T細胞共刺激受體及T細胞負調節子或共抑制受體共同起作用以控制T細胞活化、增殖及效應功能獲得或損失。歸因於腫瘤細胞之許多免疫逃逸機制，癌症患者難以產生及維持腫瘤特異性T細胞反應。然而，已嘗試將T細胞用於癌症療法。此類方法包括使用T細胞接合雙特異性抗體，其結合癌細胞上之表面目標抗原及T細胞上之T細胞表面抗原，諸如CD3。一般而言，藉由結合各目標，T細胞接合雙特異性使得T細胞與癌症細胞實體緊密接近且允許T細胞蛋白及酶攻擊腫瘤細胞且引起細胞凋亡，從而殺滅癌細胞。

【0003】 表皮生長因子受體(EGFR)為一種展現內源性酪胺酸激酶活性之受體及跨膜醣蛋白，其調控許多細胞過程，包括但不限於控制細胞增殖、分化、細胞存活、細胞凋亡、血管生成、致有絲分裂及轉移的信號轉導路徑之活化(Atalay等人, Ann. Oncology 14:1346-1363 (2003)；Tsao及Herbst, Signal 4:4-9 (2003)；Herbst及Shin, Cancer 94:1593-1611

(2002)；Modjtahedi等人, Br. J. Cancer 73:228-235 (1996))。EGFR之過度表現與許多人類癌症相關，包括膀胱癌、腦癌、頭頸癌、胰臟癌、肺癌、乳癌、卵巢癌、大腸癌、前列腺癌及腎癌。EGFR亦以比惡性細胞中表現更低之量表現於正常組織細胞中。

【0004】 接合EGFR及CD3之雙特異性抗體具有缺點，包括T細胞介導之毒性(亦即細胞介素釋放)及歸因於脫離腫瘤結合的EGFR相關毒性。另外，製造挑戰歸因於雙特異性抗體之複雜結構及在製造及按比例擴大期間的高聚集程度。因此，需要具有改良安全性概況以及改良可製造性的免疫治療選項。

【發明內容】

【0005】 本發明提供一種可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽複合物(HBPC)，其包含：(a)第一多肽，該第一多肽包含：(i)包含第一重鏈可變域(VH1)及第一輕鏈可變域(VL1)之單鏈可變片段(scFv)，其中該VH1及該VL1一起形成特異性結合CD3多肽之T細胞分化簇(CD3)靶向域，(ii)第一遮蔽部分(MM1)，(iii)第一可裂解部分(CM1)，(iv)第二重鏈可變域(VH2)，及(v)第一單體Fc域(Fc1)；(b)第二多肽，該第二多肽包含：(i)第二輕鏈可變域(VL2)，其中該VH2及該VL2一起形成特異性結合EGFR之EGFR靶向域，(ii)第二遮蔽部分(MM2)，及(iii)第二可裂解部分(CM2)；及(c)第三多肽，該第三多肽(i)包含第二單體Fc域(Fc2)，及(ii)不包含免疫球蛋白可變域。在一些態樣中，該CD3多肽為CD3之ε鏈。

【0006】 在本文所揭示之可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽之一些態樣中，該VH1包含：(i)包含胺基酸序列KYAMN (SEQ ID NO:3)之VH CDR1，(ii)包含胺基酸序列RIRSKYNNYATYYADSVKD

(SEQ ID NO:4)之VH CDR2，及(iii)包含胺基酸序列HGNFGNSYISYWAY (SEQ ID NO:5)之VH CDR3；且其中該VL1包含：(i)包含胺基酸序列GSSTGAVTSGNYPN (SEQ ID NO:6)之VL CDR1，(ii)包含胺基酸序列GTKFLAP (SEQ ID NO:7)之VL CDR2，及(iii)包含胺基酸序列VLWYSNRWV (SEQ ID NO:8)之VL CDR3。

【0007】在一些態樣中，該scFv包含具有與SEQ ID NO:9至少90%一致之胺基酸序列的VH1及/或具有與SEQ ID NO:10至少90%一致之胺基酸序列的VL1。在一些態樣中，該scFv包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:9之VH1及具有胺基酸序列SEQ ID NO:10之VL1。

【0008】在本文所揭示之可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽之一些態樣中，該VH2包含：(i)包含胺基酸序列NYGVH (SEQ ID NO:15)之VH CDR1，(ii)包含胺基酸序列VIWSGGNTDYNTPFTS (SEQ ID NO:16)之VHCDR2，及(iii)包含胺基酸序列ALTYYDYEFAY (SEQ ID NO:17)之VH CDR3。在一些態樣中，該VH2包含與SEQ ID NO:21至少90%一致的胺基酸序列。在一些態樣中，該VH2包含胺基酸序列SEQ ID NO:21。

【0009】在本文所揭示之可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽之一些態樣中，該Fc1包含與SEQ ID NO:23至少90%一致的胺基酸序列。在一些態樣中，該Fc1包含胺基酸序列SEQ ID NO:23。

【0010】在本文所揭示之可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽之一些態樣中，該第一多肽進一步包含該VH2與該Fc1之間的重鏈CH1域。在一些態樣中，該第一多肽進一步包含該VH2與該Fc1之間的免疫球蛋白鉸鏈區。在一些態樣中，該第一多肽包含自胺基端至羧基端之如

下結構排列：MM1-CM1-scFv-VH2-CH1-鉸鏈區-Fc1，其中各「-」獨立地為直接或間接連接。

【0011】在本文所揭示之可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽之一些態樣中，該第一多肽包含一或多個連接子。在一些態樣中，該連接子包含約1至約20個胺基酸。

【0012】在本文所揭示之可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽之一些態樣中，該VL2包含：(i)包含胺基酸序列RASQSIGTNIH (SEQ ID NO:18)之VL CDR1，(ii)包含胺基酸序列YASESIS (SEQ ID NO:19)之VL CDR2，及(iii)包含胺基酸序列QQNNNWPTT (SEQ ID NO:20)之VL CDR3。在一些態樣中，該VL2包含與SEQ ID NO: 22至少90%一致之胺基酸序列。在一些態樣中，該VL2包含胺基酸序列SEQ ID NO:22。

【0013】在本文所揭示之可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽之一些態樣中，該第二多肽包含自胺基端至羧基端之如下結構排列：MM2-CM2-VL2，其中各「-」獨立地為直接或間接連接。在一些態樣中，該第二多肽包含一或多個連接子。在一些態樣中，該連接子包含約1至約20個胺基酸。

【0014】在本文所揭示之可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽之一些態樣中，該Fc2結合於該Fc1。在一些態樣中，該Fc2包含與SEQ ID NO: 28至少90%一致之胺基酸序列。在一些態樣中，該Fc2包含胺基酸序列SEQ ID NO:28。在一些態樣中，該Fc2包含胺基酸序列SEQ ID NO:29。

【0015】在本文所揭示之可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異

性多肽之一些態樣中，該第一多肽及該第三多肽中之至少一者進一步包含免疫球蛋白鉸鏈區。在一些態樣中，該第一多肽及該第三多肽包含免疫球蛋白鉸鏈區。在一些態樣中，該第一多肽之該免疫球蛋白鉸鏈區及該第三多肽之免疫球蛋白鉸鏈區包含相同胺基酸序列。在一些態樣中，該第一多肽之該免疫球蛋白鉸鏈區及該第三多肽之免疫球蛋白鉸鏈區包含不同胺基酸序列。

【0016】 在本文所揭示之可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽之一些態樣中，該第三多肽包含自胺基端至羧基端呈如下結構排列之免疫球蛋白鉸鏈區：鉸鏈區-Fc2。

【0017】 在本文所揭示之可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽之一些態樣中，該第一、第二及/或第三多肽包含一或多個連接子。在一些態樣中，MM1經由連接子L1連接至CM1。在一些態樣中，MM2經由連接子L2連接至CM2。在一些態樣中，L1及L2之胺基酸序列相同。在一些態樣中，L1及L2之胺基酸序列不同。

【0018】 在本文所揭示之可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽之一些態樣中，該CM1及該CM2各自包含存在於患有癌症之個體之腫瘤微環境中的蛋白酶之受質。在一些態樣中，該CM1及該CM2各自包含相同蛋白酶之受質。在一些態樣中，該CM1及該CM2包含不同蛋白酶之受質。在一些態樣中，CM1及CM2各自獨立地包含選自表2中所示之蛋白酶群的蛋白酶之受質。在一些態樣中，該CM1及CM2中之至少一者包含絲胺酸蛋白酶或基質金屬肽酶(MMP)之受質。在一些態樣中，CM1包含胺基酸序列SEQ ID NO:2及/或CM2包含胺基酸序列SEQ ID NO:14。在一些態樣中，CM1包含胺基酸序列SEQ ID NO:2。在一些態樣中，CM2

包含胺基酸序列SEQ ID NO:14。

【0019】在本文所揭示之可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽之一些態樣中，該MM1及/或該MM2包含約5個胺基酸至約40個胺基酸。在一些態樣中，該MM1係選自由以下組成之群：SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71或SEQ ID NO:72。在一些態樣中，MM2包含胺基酸序列SEQ ID NO:13。在一些態樣中，其中MM1包含胺基酸序列SEQ ID NO:1。

【0020】在本文所揭示之可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽之一些態樣中，該一或多個連接子中之至少一者係選自由組成之群：(i)基於甘胺酸-絲胺酸之連接子，其選自由以下組成之群：(GS)n，其中n為至少1之整數；(GGS)n，其中n為至少1之整數(例如約1至約20或約1至約10之整數)；(GGGS)n (SEQ ID NO:40)，其中n為至少1之整數(例如約1至約20或約1至約10之整數)；(GGGGS)n (SEQ ID NO:126)，其中n為至少1之整數(例如約1至約20或約1至約10之整數)；(GSGGS)n (SEQ ID NO:41)，其中n為至少1之整數(例如約1至約20或約1至約10之整數)；GSSGGSGGSG (SEQ ID NO:12)；GGSG (SEQ ID NO:42)；GGSGG (SEQ ID NO:43)；GSGSG (SEQ ID NO:44)；GSGGG (SEQ ID NO:45)；GGGSG (SEQ ID NO:46)；及GSSSG (SEQ ID NO:47)；GGGGSGGGGSGGGGSGS (SEQ ID NO:48)；GGGGSGS (SEQ ID NO:49)；GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:50)；GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:51)；GGGGS (SEQ ID NO:52)；GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:53)；GGGS (SEQ ID NO:54)；GGGSGGGS (SEQ ID NO:55)；GGGSGGGSGGGS (SEQ ID NO:56)；

GSSGGSGGSGG (SEQ ID NO:57)；GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:58)；GGGSSGGS (SEQ ID NO:127)；及GS；及(ii)選自由以下組成之群的包含甘胺酸及絲胺酸以及離胺酸、蘇胺酸或脯胺酸中之至少一者的連接子：GSTSGSGKPGSSEGST (SEQ ID NO:59)、SKYGPPCPPCPAPEFLG (SEQ ID NO:60)、GGSLDPKGGGGS (SEQ ID NO:61)、PKSCDKTHTCPPCPAPELLG (SEQ ID NO:62)、GKSSGSGSESKS (SEQ ID NO:63)、GSTSGSGKSSEGKG (SEQ ID NO:64)、GSTSGSGKSSEGSGSTKG (SEQ ID NO:65)及GSTSGSGKPGSGEGSTKG (SEQ ID NO:66)。

【0021】 在本文所揭示之可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽之一些態樣中，(1)該第一多肽包含胺基酸序列SEQ ID NO:30，(2)該第二多肽包含胺基酸序列SEQ ID NO:31，及(3)該第三多肽包含胺基酸序列SEQ ID NO:32。

【0022】 在本文所揭示之可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽之一些態樣中，(1)該第一多肽包含胺基酸序列SEQ ID NO:120，(2)該第二多肽包含胺基酸序列SEQ ID NO:37，及(3)該第三多肽包含胺基酸序列SEQ ID NO:32。

【0023】 本文揭示一種醫藥組合物，其包含本文所揭示之可活化雙特異性多肽複合物及醫藥學上可接受之載劑。

【0024】 本文亦揭示一種包含該醫藥組合物之套組，該醫藥組合物包含本文所揭示之可活化雙特異性多肽複合物及醫藥學上可接受之載劑。

【0025】 本文亦揭示一種核酸，其包含編碼本文所描述之該可活化

雙特異性多肽之第一多肽、第二多肽及第三多肽的核苷酸序列。本文進一步提供包含所描述之核酸的載體及包含該載體之宿主細胞。

【0026】 本文亦揭示一種製備可活化雙特異性多肽複合物之方法，其包含：(a)在足以產生可活化雙特異性多肽複合物之條件下於液體培養基中培養宿主細胞；及(b)回收該可活化雙特異性多肽複合物。

【0027】 本文亦揭示一種治療個體之疾病的方法，其包含向個體投與治療有效量的本文所描述之可活化雙特異性多肽複合物或本文所描述之醫藥組合物。在一些態樣中，個體為人類。在一些態樣中，疾病為癌症。在一些態樣中，可活化雙特異性多肽或醫藥組合物用於抑制有需要之個體之腫瘤生長。

【0028】 本文亦揭示本文所描述之可活化雙特異性多肽複合物或本文所描述之醫藥組合物之用途，其用於製造治療癌症之藥物。

【圖式簡單說明】

【0029】 圖1為本文所描述之可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽複合物(HBPC)之示意圖。

【0030】 圖2A展示CI106 (可活化雙臂二價抗CD3、抗EGFR雙特異性抗體對照)、複合物57 (可活化HBPC)及複合物67 (可活化HBPC)以及經活化CI106、經活化複合物57及經活化複合物67之EGFR結合。

【0031】 圖2B展示CI106 (對照)、複合物57 (可活化HBPC)及複合物67 (可活化HBPC)以及經活化CI106、經活化複合物57及經活化複合物67之CD3結合。

【0032】 圖3A展示在用經活化CI106 (對照)、複合物57及複合物67以及CI106 (雙臂二價雙特異性對照構築體)及複合物57處理後對HT29細

胞之細胞毒性。

【0033】 圖3B展示用CI106 (對照)、複合物67、經活化CI106 (對照)及經活化複合物67處理後對HT29細胞之細胞毒性。

【0034】 圖4展示在用媒劑1.0 mg/kg CI106(對照)以及0.2、0.6及1.8 mg/kg複合物67處理後，HT29-luc2異種移植腫瘤模型中腫瘤體積隨時間之變化。

【0035】 圖5展示在用媒劑、0.3 mg/kg及1 mg/kg經活化複合物67及複合物67處理後，HCT116異種移植腫瘤模型中腫瘤體積隨時間之變化。

【0036】 圖6展示單體百分比(%)與CI106 (對照)、複合物57及複合物67之濃度。

【0037】 圖7A至圖7C展示CI107與表現於HT29細胞(A)、HCT116細胞(B)或Jurkat細胞(C)之表面上之EGFR及CD3的結合的流動式細胞測量術評定。根據HT29細胞中之兩次重複實驗及Jurkat細胞中之三次重複實驗計算表觀Kd。

【0038】 圖8A至圖8D展示HCT116-Luc2細胞(A、C)及HT29-Luc2細胞(B、D)中由CI107介導之細胞毒性百分比。在培養48小時後，相對於未處理對照(A、B)量測HCT116-Luc2或HT29-Luc2細胞活力及細胞毒性。在培養16小時後，藉由流動式細胞測量術來量測CD69表現。MFI，平均螢光強度(C、D)。

【0039】 圖9A至圖9E展示在用CI107處理後的細胞介素釋放，在培養16小時後量測。(A) IFN-γ，(B) IL-2，(C) IL-6，(D) MCP-1，及(E) TNF-α。

【0040】 圖10A至圖10B展示用測試TCB處理後，攜帶HT29-Luc2

腫瘤且移植人類PBMC之小鼠中的腫瘤體積。(A)用媒劑(PBS)或0.3 mg/kg CI020、CI011、CI040或CI048持續3週每週處理小鼠一次(每組n=8)。每週兩次量測腫瘤體積。(B)用媒劑或1 mg/kg CI020、CI011、CI040或CI048處理攜帶HT29-Luc2腫瘤且移植人類PBMC之NSG小鼠。給藥後7天收集腫瘤，且針對CD3進行免疫組織化學。深色染色指示CD3+細胞。

【0041】 圖11A至圖11B展示HT29 (A)及HCT116 (B)異種移植腫瘤中，持續3週每週一次用CI107處理後的腫瘤體積。每週兩次量測腫瘤體積。* $p<0.5$；** $p<0.01$；**** $p<0.0001$。

【0042】 圖12A至圖12B展示用CI107給藥後8小時量測的IL-6 (A)及IFN-γ (B)之含量。

【0043】 圖12C展示用CI107給藥後48小時，藉由血清化學分析量測的天冬胺酸轉胺酶(AST)之含量(C)。

【0044】 圖12D展示使用抗個體基因型捕獲及抗人類Fc偵測藉由ELISA量測的Act-CI107及CI107之血漿濃度。CI107線表示來自用2.0 mg/kg CI107給藥之3個個別動物的資料；Act-TCB線表示用0.06 mg/kg或0.18 mg/kg Act-TCB給藥的單一動物。

【實施方式】

相關申請之交互參考

【0045】 本申請案主張2021年10月15日申請的美國臨時申請案第63/256,410號及2022年8月9日申請的第63/370,895號之優先權，該等申請案以全文引用之方式併入本文中。

經由EFS網路以電子方式提交之序列表的參考

【0046】在本申請案中提交的以電子方式提交之序列表(4681_001PC02_Seqlisting_ST26.xml；大小：179,444位元組；及創建日期：2022年10月13日)的內容以全文引用之方式併入本文中。

【0047】為了使本發明可更易於理解，首先對某些術語進行定義。如本申請案中所用，除非本文中另外明確提供，否則以下術語中之各者應具有以下闡述之含義。額外的定義在整個申請案中均有闡述。

定義

【0048】如本文所用，術語「異源多聚雙特異性多肽複合物」及「HBPC」可互換地用於指代一組多肽，其一起形成具有能夠結合至兩個不同生物目標之結合域的複合物。

【0049】當結合術語「異源多聚雙特異性多肽複合物」或「HBPC」使用時，術語「可活化」在本文中係指結合活性因存在連接至HBPC之結構之遮蔽部分而減弱的HBPC。術語「經活化(activated)」及「act-」可各自用以指代經活化HBPC。術語「經活化」及「未遮蔽」在本文中可互換使用。

【0050】如本文所用，術語「EGFR」係指受體及跨膜醣蛋白以及蛋白激酶超家族成員。人類表皮生長因子受體為由c-erb B-1原癌基因編碼之170 kDa跨膜受體，且展現內源性酪胺酸激酶活性(Modjtahedi等人, Br. J. Cancer 73:228-235 (1996)；Herbst及Shin, Cancer 94:1593-1611 (2002))。亦存在EGFR之已知同功異型物及變異體(例如替代性RNA轉錄本、截短型式、多形性等)，考慮將其用於本文中。EGFR經由酪胺酸激酶介導之信號轉導路徑，包括但不限於控制細胞增殖、分化、細胞存活、細胞凋亡、血管生成、致有絲分裂及轉移之信號轉導路徑的活化來調控許多

細胞過程(Atalay等人, Ann. Oncology 14:1346-1363 (2003)；Tsao及Herbst, Signal 4:4-9 (2003)；Herbst及Shin, Cancer 94:1593-1611 (2002)；Modjtahedi等人, Br. J. Cancer 73:228-235 (1996))。EGFR之過度表現與許多人類癌症相關，包括膀胱癌、腦癌、頭頸癌、胰臟癌、肺癌、乳癌、卵巢癌、大腸癌、前列腺癌及腎癌。EGFR亦以比惡性細胞中表現更低之量表現於正常組織細胞中。例示性抗EGFR抗原結合蛋白包括但不限於人類野生型EGFR (NCBI寄存編號NG_007726.E)、人類野生型EGFR轉錄本變異體1 (NCBI寄存編號NP_005219.2)、人類野生型EGFR轉錄本變異體2 (NCBI寄存編號NP_958439.1)、人類野生型EGFR轉錄本變異體3 (NCBI寄存編號NP_958440.1)、人類野生型EGFR轉錄本變異體4 (NCBI寄存編號NP_958441.1)、人類野生型EGFR轉錄本變異體5 (NCBI寄存編號NP_001333826.1)、人類野生型EGFR轉錄本變異體6 (NCBI寄存編號NP_001333827.1)、人類野生型EGFR轉錄本變異體7 (NCBI寄存編號NP_001333828.1)、人類野生型EGFR轉錄本變異體8 (NCBI寄存編號NM_001346941.2)、人類野生型EGFR轉錄本變異體EGFRvIII (NCBI寄存編號NP_001333870.1)及其類似者。

【0051】 如本文所用之術語「CD3」或「分化簇3」係指作為T細胞受體複合物之次單位的六個鏈之蛋白複合物。(Janeway等人,第166頁, 第9版) TCR α:β異二聚體與CD3次單位締合以使TCR細胞表面抗原受體完整。兩個CD3ε鏈、一個CD3γ鏈及一個CD3δ鏈以及CD3ζ鏈之同二聚體使T細胞受體複合物完整，該複合物參與結合於I類及II類主要組織相容複合體之肽的識別且涉及T細胞活化。CD3抗原由成熟T淋巴球及胸腺細胞子集表現。本文所揭示之特異性結合CD3多肽的CD3靶向域可來自任何脊椎

動物來源，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類)及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)。該術語涵蓋「全長」、「未處理CD3 (例如未處理或未修飾之CD3ε或CD3ɣ)」以及由在細胞中處理而產生的任何CD3形式。該術語亦涵蓋天然存在之CD3變異體，包括例如剪接變異體或對偶基因變異體。本文所描述之抗CD3靶向域可特異性結合於人類野生型CD3E (NCBI寄存編號NM_000733.3)。

【0052】 如本文所用之術語「T細胞」定義為參與多種細胞介導之免疫反應的胸腺源性淋巴細胞。如本文所用之術語「調控T細胞」係指$CD4^+CD25^+FoxP3^+$ T細胞。「Treg」為調控T細胞在本文中所用之縮寫。

【0053】 如本文所用之術語「輔助T細胞」係指$CD4^+$ T細胞；輔助T細胞識別結合於II類MHC分子之抗原。存在至少兩種類型之輔助T細胞Th1及Th2，其產生不同細胞介素。輔助T細胞在活化時變為$CD25^+$，但僅短暫變為$FoxP3^+$。

【0054】 如本文所用之術語「細胞毒性T細胞」係指$CD8^+$ T細胞；細胞毒性T細胞識別抗原與I類MHC分子結合。

【0055】 術語「可變區」或「可變域」係指抗原結合蛋白(例如抗體)重鏈或輕鏈中參與抗原結合蛋白(例如抗體)結合至抗原的域。抗原結合蛋白(諸如抗體)之重鏈及輕鏈(分別為VH及VL)的可變區或域可進一步再分為高變區(或高變區域，其可為序列高變的及/或呈結構上確定之環形式)，諸如高變區(HVR)或互補決定區(CDR)，其中穿插有更保守的區域，稱為構架區(FR)。一般而言，各重鏈可變區中存在三個HVR (HVR-H1、HVR-H2、HVR-H3)或CDR (CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3)，且各輕鏈可變區中存在三個HVR (HVR-L1、HVR-L2、HVR-L3)或CDR

(CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3)。「構架區」及「FR」在此項技術中已知指重鏈及輕鏈之可變區的非HVR或非CDR部分。一般而言，每一全長重鏈可變區中存在四個FR (FR-H1、FR-H2、FR-H3及FR-H4)，且每一全長輕鏈可變區中存在四個FR (FR-L1、FR-L2、FR-L3及FR-L4)。在各VH及VL內，三個HVR或CDR及四個FR通常自胺基端至羧基端按以下次序排列：在HVR的情況下，FR1、HVR1、FR2、HVR2、FR3、HVR3、FR4；或在CDR的情況下，FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4 (亦參見Chothia及Lesk *J. Mot. Biol.*, 195, 901-917 (1987))。單一VH或VL域可足以賦予抗原結合特異性。另外，結合特定抗原之抗體可使用來自結合該抗原之抗體的VH或VL域分離，以分別篩選互補VL或VH域之庫。參見例如Portolano等人J. Immunol. 150:880-887 (1993)；Clarkson等人, Nature 352:624-628 (1991)。

【0056】 如本文所用之術語「重鏈可變區」(VH)係指包含重鏈HVR-H1、FR-H2、HVR-H2、FR-H3及HVR-H3的區域。舉例而言，重鏈可變區可包含重鏈CDR-H1、FR-H2、CDR-H2、FR-H3及CDR-H3。在一些態樣中，重鏈可變區亦包含FR-H1之至少一部分及/或FR-H4之至少一部分。

【0057】 如本文所用之術語「重鏈恆定區」係指包含至少三個重鏈恆定域C_H1、C_H2及C_H3的區域。非限制性例示性重鏈恆定區包括γ、δ及α。非限制性例示性重鏈恆定區亦包括ε及μ。

【0058】 如本文所用之術語「輕鏈可變區」(VL)係指包含輕鏈HVR-L1、FR-L2、HVR-L2、FR-L3及HVR-L3的區域。在一些態樣中，輕鏈可變區包含輕鏈CDR-L1、FR-L2、CDR-L2、FR-L3及CDR-L3。在

一些態樣中，輕鏈可變區亦包含FR-L1及/或FR-L4。

【0059】 如本文所用之術語「輕鏈恆定區」係指包含輕鏈恆定域C_L之區域。非限制性例示性輕鏈恆定區包括λ及κ。

【0060】 如本文所用之術語「輕鏈」(LC)係指包含至少一個輕鏈可變區，具有或不具有前導序列的多肽。在一些態樣中，輕鏈包含輕鏈恆定區之至少一部分。如本文所用之術語「全長輕鏈」係指包含輕鏈可變區及輕鏈恆定區，具有或不具有前導序列之多肽。

【0061】 術語「抗體」係指免疫球蛋白分子，或免疫球蛋白(Ig)分子，亦即含有特異性結合抗原(與抗原免疫反應)之抗原結合位點的分子之免疫活性部分。抗體或多肽之「抗原結合部分」(亦稱為「抗原結合片段」)係指特異性結合至目標抗原之抗體或多肽之一或多個部分。抗體及抗原結合部分包括但不限於多株、單株、嵌合域抗體，單鏈抗體，Fab及$F(ab')_2$片段，scFv，Fd片段，Fv片段，單域抗體(sdAb)片段，雙親和力再靶向抗體(DART)，雙可變域免疫球蛋白；經分離互補決定區(CDR)，及兩個或更多個經分離CDR之組合，其可視情況藉由合成性連接子接合；及Fab表現庫。例如駱駝抗體之非人類抗體可藉由重組方法人源化以降低其在人類中之免疫原性。

【0062】 本文中指定之CDR序列係根據如Abhinandan, K. R.及Martin, A.C.R. (2008) 「Analysis and improvements to Kabat and structurally correct numbering of antibody variable domains」, Molecular Immunology, 45, 3832-3839中(以全文引用之方式併入本文中)所描述的Kabat編號系統確定。Kabat CDR定義為CDR-L1：殘基L24-L34；CDR-L2： 殘 基L50-L56；CDR-L3： 殘 基L89-L97；CDR-H1： 殘 基H31-

H35；CDR-H2： 殘 基H50-H65； 及CDR-H3： 殘 基H95-H102， 其 中「L」係指輕鏈可變域且「H」係指重鏈可變域。

【0063】「特異性結合」或「免疫特異性結合」意謂靶向域、抗體或抗原結合片段與所需抗原之一或多個抗原決定子反應且不與其他多肽反應或以低得多之親和力結合(Kd $>10^{-6}$)，其中越小之Kd表示越大之親和力。所選多肽之免疫結合特性可使用此項技術中熟知的方法定量。一種此類方法需要量測抗原結合位點/抗原複合物形成及解離之速率，其中彼等速率視複合搭配物之濃度、相互作用之親和力及同等影響兩個方向上之速率的幾何參數而定。因此，「締合速率常數」(K_{on})及「解離速率常數」(K_{off})可藉由計算濃度及締合與解離之實際速率來確定。(參見Nature 361:186-87 (1993))。k_{off}/k_{on}之比率能夠抵消不與親和力相關之所有參數，且等於解離常數Kd。(一般參見Davies等人(1990) Annual Rev Biochem 59:439-473)。在一些態樣中，相對於目標抗原，特異性結合於其對應抗原的抗原靶向域、抗體或抗原結合片段展現小於約10 μM且在一些態樣中小於約100 μM之Kd。

【0064】免疫球蛋白可來源於任一通常已知同型，包括但不限於IgA、分泌性IgA、IgG及IgM。IgG子類亦為熟習此項技術者所熟知，且包括但不限於人類IgG1、IgG2、IgG3及IgG4。「同型」係指由重鏈恆定區基因編碼之抗體類別或子類(例如IgM或IgG1)。

【0065】「抗抗原」抗體或多肽係指特異性結合於抗原之抗體或多肽。舉例而言，抗CD3多肽特異性結合於CD3。

【0066】如本文所用，術語「MM」及「遮蔽部分」可互換地用於指代干擾靶向域與其對應抗原之結合的肽。舉例而言，MM1為干擾第一

靶向域與第一目標之結合的肽，且MM2為干擾第二靶向域與第二目標之結合的肽。遮蔽部分干擾靶向域與其對應目標之結合的程度係藉由其「遮蔽效率」定量。術語「遮蔽效率」及「ME」在本文中可互換使用以指代如下測定之比率：

$$ME = \frac{EC50,\text{可活化HBPC (亦即不由蛋白酶裂解)}}{EC50,\text{經活化HBPC}}$$

【0067】 如本文所用，術語「CM」及「可裂解部分」可互換地用於指代易由腫瘤細胞中上調之蛋白酶裂解的肽受質。CM之蛋白酶介導之裂解使得MM自可活化HBPC之結構釋放，從而產生「經活化」(亦即未遮蔽)產物，其中各對應「經活化」(亦即未遮蔽)第一及/或第二靶向域自由結合其各別目標。

【0068】 如本文所用之術語「經分離聚核苷酸」係指合成來源之重組聚核苷酸或聚核苷酸，藉助於其來源，「經分離聚核苷酸」(1)不與在自然界中發現有「經分離聚核苷酸」之聚核苷酸之全部或一部分相關聯，(2)可操作地連接至自然界中不與其連接之聚核苷酸，或(3)在自然界中不作為較大序列之部分存在。根據本發明之聚核苷酸包括編碼第一、第二及第三多肽之核酸分子。

【0069】 如本文中所用之術語「可操作地連接」係指如此描述之組分位置處於准許其以其預期方式起作用的關係中。「可操作地連接」至編碼序列之控制序列係以使得編碼序列之表現在與控制序列相容之條件下實現的方式連接。

【0070】 如本文所論述，考慮將本文所描述之胺基酸序列(亦即各參考序列)中之微小變異涵蓋於本發明中，其限制條件為所得類似序列維持

與參考序列至少75%、更佳至少80%、90%、95%且最佳99%序列一致性。特定言之，考慮保守胺基酸置換。保守置換為發生於與其側鏈之性質相關之胺基酸家族內的彼等置換。胺基酸可劃分成以下家族：(1)酸性胺基酸為天冬胺酸、麩胺酸；(2)鹼性胺基酸為離胺酸、精胺酸、組胺酸；(3)非極性胺基酸為丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸、色胺酸；且(4)不帶電極性胺基酸為甘胺酸、天冬醯胺、麩醯胺酸、半胱胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸。親水性胺基酸包括精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、麩醯胺酸、麩胺酸、組胺酸、離胺酸、絲胺酸及蘇胺酸。疏水性胺基酸包括丙胺酸、半胱胺酸、異白胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、色胺酸、酪胺酸及纈胺酸。胺基酸之其他家族包括(i)絲胺酸及蘇胺酸，其為脂族-羥基家族；(ii)天冬醯胺及麩醯胺酸，其為含有醯胺之家族；(iii)丙胺酸、纈胺酸、白胺酸及異白胺酸，其為脂族家族；及(iv)苯丙胺酸、色胺酸及酪胺酸，其為芳族家族。舉例而言，在本文所描述之HBPC多肽及多肽複合物內，合理預期異白胺酸或纈胺酸對白胺酸、麩胺酸對天冬胺酸、絲胺酸對蘇胺酸之獨立置換或結構上相關胺基酸對胺基酸之類似置換將不對所得分子之結合或特性產生主要影響，尤其當置換不涉及CDR或構架區內之胺基酸時。胺基酸改變是否產生功能性多肽複合物可容易藉由分析所得分子之比活性(亦即所得類似序列)來確定。在本文中詳細地描述分析。類似物之較佳胺基端及羧基端在功能域之邊界附近出現。可藉由比較核苷酸及/或胺基酸序列資料與公用或專用序列資料庫來鑑別結構及功能域。較佳地，使用電腦化比較方法鑑別序列模體或預測其他具有已知結構及/或功能之蛋白質中存在的蛋白質構形域。已知用於鑑別摺疊成已知三維結構之蛋白質序列的方法。

Bowie等人Science 253:164 (1991)。因此，前述實例表明熟習此項技術者可識別可用於定義根據本發明之結構及功能域之序列模體及結構構形。

【0071】 保守胺基酸取代實質上不會改變參考序列之結構特性(例如置換胺基酸往往不會使參考序列中出現之螺旋斷裂，或破壞表徵參考序列之其他類型之二級結構)。此項技術中公認的多肽二級及三級結構之實例描述於Proteins, Structures and Molecular Principles (Creighton編, W. H. Freeman and Company, New York (1984))；Introduction to Protein Structure (C. Branden及J. Tooze編, Garland Publishing, New York, N.Y. (1991))；及Thornton等人Nature 354:105 (1991)中。

【0072】 例示性胺基酸取代亦包括以下彼等取代：(1)降低可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽之區域中(除包含CM之可裂解連接子中以外)之蛋白分解容易性，(2)降低氧化容易性，(3)改變用於形成蛋白質複合物之結合親和力，(4)改變抗原結合親和力，及(4)賦予或修改此類類似物之其他物理化學或功能特性。此類胺基酸取代可使用已知突變誘發方法及/或定向分子進化方法使用本文所描述之分析鑑別。參見例如國際公開案第WO 2001/032712號、美國專利第7,432,083號、美國公開案第2004/0180340號及美國專利第6,297,053號，其各自以引用之方式併入本文中。類似物可藉由在可活化HBPC內之參考序列中引入一或多個突變來製備。舉例而言，可在參考序列中(較佳地形成分子間接觸之域外部的多肽部分中)進行單個或多個胺基酸取代。

【0073】 如本文所用，藉由「醫藥學上可接受」或「藥理學上相容」意謂在生物學上或在其他方面無不適宜之材料，例如，該材料可併入投與至個體(individual或subject)之醫藥組合物中而不會引起任何顯著不

當生物學效應或以有害方式與含有其之組合物中任何其他組分相互作用。醫藥學上可接受之載劑或賦形劑已例如滿足毒理學及製造測試之所要求標準及/或包括於美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)制定之非活性成分指南(Inactive Ingredient Guide)中。

【0074】 如本文所用之「患者」包括罹患癌症之任何患者。術語「個體」及「患者」在本文中可互換使用。

【0075】 術語「癌症」、「癌性」或「惡性」係指或描述哺乳動物中之生理學病況，其特徵通常在於不受調控之細胞生長。癌症之實例包括例如諸如不可切除性或轉移性黑色素瘤之黑色素瘤、白血病、淋巴瘤、母細胞瘤、癌瘤及肉瘤。此類癌症之更特定實例包括慢性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、費城染色體陽性急性淋巴母細胞性白血病(Ph+ ALL)、鱗狀細胞癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、神經膠質瘤、胃腸癌、腎癌(renal cancer)、卵巢癌、肝癌、大腸直腸癌、子宮內膜癌、腎癌(kidney cancer)、前列腺癌、甲狀腺癌、神經母細胞瘤、胰臟癌、多形性膠質母細胞瘤、宮頸癌、胃癌(stomach cancer)、膀胱癌、肝腫瘤、乳癌、大腸癌及頭頸癌、胃癌(gastric cancer)、生殖細胞腫瘤、小兒肉瘤、鼻竇自然殺手(sinonasal natural killer)、多發性骨髓瘤、急性骨髓性白血病(AML)及慢性淋巴球性白血病(CML)。

【0076】 如本文所用之術語「腫瘤」係指由過量細胞生長或增殖導致之任何組織塊，良性(非癌性)或惡性(癌性)，包括癌前病變。

【0077】 「投與」係指使用熟習此項技術者已知之各種方法及遞送系統中之任一種，將包含治療劑之組合物以物理方式引入個體體內。本文所揭示之調配物之投與途徑包括靜脈內、肌肉內、皮下、腹膜內、脊柱或

其他非經腸投與途徑，例如藉由注射或輸注。如本文所用之片語「非經腸投與」意謂通常藉由注射之除經腸及局部投與之外的投與模式，且包括但不限於靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內、淋巴管內、病灶內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛膜下、脊柱內、硬膜外及胸骨內注射及輸液，以及活體內電穿孔。在一些態樣中，調配物經由非腸胃外途徑(在一些態樣中經口)投與。其他非腸胃外途徑包括局部、表皮或經黏膜投與途徑，例如鼻內、經陰道、經直腸、舌下或局部。投與亦可例如進行一次、多次及/或經一或多個延長之週期進行。

【0078】 個體之「治療」或「療法」係指對個體進行之任何類型之介入或過程，或投與活性劑，其目標為逆轉、減輕、改善、抑制、減緩與疾病相關之症狀、併發症或病況或生物化學標誌之進展、發展、嚴重程度或復發。

【0079】 如本文所用，「有效治療」係指治療產生有益作用，例如減輕疾病或病症之至少一個症狀。有利的效應可呈超過基線之改良形式，亦即超過開始根據方法之療法之前進行之量測或觀測的改良。有益作用亦可呈遏制、減緩、延緩或穩定腫瘤之標記物之有害進展的形式。有效治療可指代減輕與癌症相關之至少一個症狀。此類有效治療可例如減少患者疼痛，減小病變大小及/或數目，可減少或防止腫瘤之轉移，及/或可減緩腫瘤生長。

【0080】 術語「有效量」係指提供所需生物學、治療及/或預防結果的藥劑量。該結果可為疾病之病徵、症狀或病因中之一或多者的減少、改善、緩和、減輕、延遲及/或緩解，或生物系統之任何其他所需變化。就

實體腫瘤而言，有效量包含足以使腫瘤縮小及/或降低腫瘤生長速率(諸如抑制腫瘤生長)或延遲其他非所需細胞增殖的量。在一些態樣中，有效量為足以預防或延遲腫瘤復發的量。有效量可在一或多次投與中投與。藥物或組合物之有效量可：(i)減少癌細胞之數目；(ii)減小腫瘤大小；(iii)在一定程度上抑制、延緩、減緩且可阻止癌細胞浸潤至周邊器官中；(iv)抑制、在一定程度上減緩且可阻止腫瘤轉移；(v)抑制腫瘤生長；(vi)預防或延遲腫瘤之出現及/或復發；及/或(vii)在一定程度上緩解與癌症相關之症狀中之一或多者。

【0081】「免疫反應」係指免疫系統之細胞(例如T淋巴球、B淋巴球、自然殺手(NK)細胞、巨噬細胞、嗜酸性球、肥大細胞、樹突狀細胞及嗜中性球)及由此等細胞中之任一者或肝臟、脾臟及/或骨髓產生之可溶性大分子(包括抗體、細胞介素及補體)的作用，其使得選擇性靶向、結合損傷、破壞及/或消除脊椎動物體內之入侵病原體、經病原體感染之細胞或組織、癌性或其他異常細胞，或在自體免疫或病理性炎症之情況下，正常人類細胞或組織。

【0082】使用替代物(例如「或」)應理解為意謂替代物之一者、兩者或其任何組合。如本文所用，不定冠詞「一(a或an)」應理解為指代任何所敍述或列舉之組分中之「一或多者」。

【0083】本文所用之術語「及/或」應視為兩個指定特徵或組分中之每一者與另一者一起或不一起之特定揭示內容。因此，如本文中諸如「A及/或B」之片語中所使用之術語「及/或」意欲包括「A及B」、「A或B」、「A」(單獨)及「B」(單獨)。同樣，諸如「A、B及/或C」之片語中所使用的術語「及/或」意欲涵蓋以下態樣中之各者：A、B及C；A、B或C；

A或C；A或B；B或C；A及C；A及B；B及C；A (單獨)；B (單獨)；及C (單獨)。

【0084】 應理解，每當本文中用語言「包含」描述態樣時，則亦另外提供用術語「由...組成」及/或「基本上由...組成」所描述之類似態樣。

【0085】 術語「約」係指一個值或組成在特定值或組成之可接受誤差範圍內，該誤差範圍如一般熟習此項技術者所測定，將部分地取決於量測或測定該值或組成之方式，亦即，量測系統之侷限性。舉例而言，「約」或「基本上包含」可意謂根據此項技術中之操作在1個或超過1個標準差內。或者，「約」或「基本上包含」可意謂至多10%或20% (亦即±10%或±20%)之範圍。舉例而言，約3 mg可包括2.7 mg與3.3 mg之間(10%)或2.4 mg與3.6 mg之間(20%)的任何數值。此外，尤其在生物系統或過程方面，該術語可意謂值之至多一個數量級或至多5倍。當申請案及申請專利範圍中提供特定值或組成時，除非另有說明，否則「約」之含義應假定為在該特定值或組成之可接受誤差範圍內。

【0086】 除非另有指示，否則如本文中所描述，任何濃度範圍、百分比範圍、比率範圍或整數範圍均應理解為包括在所敍述範圍內之任何整數值且在適當時包括其分數(諸如整數之十分之一及百分之一)。

【0087】 除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學術語具有與一般熟習本發明相關技術者通常所理解相同之含義。舉例而言，Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show,第2版, 2002, CRC Press；The Dictionary of Cell and Molecular Biology,第5版, 2013, Academic Press； 及Oxford Dictionary of

Biochemistry and Molecular Biology, 2006, Oxford University Press向熟習此項技術者提供本發明中所用之許多術語的通用辭典。

【0088】 單位、字首及符號以其國際單位制(Système International de Unites；SI)公認之形式表示。數值範圍包含界定該範圍之數值。本文提供之標題並非本發明之各種態樣的限制，其可作為整體由說明書提及。因此，上文所定義之術語藉由參考整篇說明書而更充分地定義。

【0089】 本發明之可活化多肽之示意性表示，例如圖1，並不意欲為排他性的。諸如連接子、間隔子及信號序列之其他序列元件可存在於呈此類示意性表示形式之所列出之序列元件之前、之後或之間。亦應瞭解，MM及CM可接合至抗體或多肽之VH而非抗體或多肽之VL，且反之亦然。

【0090】 在以下子章節中更詳細地描述本發明之各種態樣。

可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽複合物

【0091】 本發明提供一種可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽(HBPC)，其包含：(a)第一多肽，該第一多肽包含：(i)包含第一重鏈可變域(VH1)及第一輕鏈可變域(VL1)之單鏈可變片段(scFv)，其中VH1及VL1一起形成特異性結合CD3多肽之T細胞分化簇(CD3)靶向域，(ii)第一遮蔽部分(MM1)，(iii)第一可裂解部分(CM1)，(iv)第二重鏈可變域(VH2)，及(v)第一單體Fc域(Fc1)；(b)第二多肽，該第二多肽包含：(i)第二輕鏈可變域(VL2)，其中VH2及VL2一起形成特異性結合EGFR之EGFR靶向域，(ii)第二遮蔽部分(MM2)，及(iii)第二可裂解部分(CM2)；及(c)第三多肽，該第三多肽(i)包含第二單體Fc域(Fc2)，且(ii)不包含免疫球蛋白可變域，且其中MM1為干擾CD3靶向域與CD3多肽之結合的肽且MM2為干擾EGFR靶向域與EGFR之結合的肽。如本文中之實例所證

實，本發明之可活化HBPC相對於此項技術中已知之可活化或經遮蔽分子提供優勢，包括聚集抗性、低含量之濃度依賴性聚集(其在純化期間尤其有益，在純化時可產生相對較高濃度之可活化HBPC產物)、活化時之高效力及改良抗腫瘤活性(在活化時)。

【0092】 如上文所描述，存在於可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC之第一多肽中之組分為T細胞CD3靶向域，其包含特異性結合CD3多肽之單鏈可變片段(scFv)。在一些態樣中，該CD3多肽為CD3之ε鏈。在一些態樣中，本文中所用之scFv (抗CD3 scFv)包含重鏈可變域(VH1)及輕鏈可變域(VL1)。

【0093】 VH1包含可變重鏈CDR1 (VH CDR1，在本文中亦被稱作CDRH1)、可變重鏈CDR2 (VH CDR2，在本文中亦被稱作CDRH2)及可變重鏈CDR3 (VH CDR3，在本文中亦被稱作CDRH3)，VL1包含可變輕鏈CDR1 (VL CDR1，在本文中亦被稱作CDRL1)、可變輕鏈CDR2 (VL CDR2，在本文中亦被稱作CDRL2)及可變輕鏈CDR3 (VL CDR3，在本文中亦被稱作CDRL3)。

【0094】 本文所提供之可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC包含遮蔽部分(MM)。如本文所用，術語「遮蔽部分」及「MM」可互換地用於指代當位於靶向域附近時干擾靶向域與其目標之結合的肽。在一些態樣中，MM為偶合或以其他方式連接至可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC之胺基酸序列，且連接至可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC，使得各MM降低可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC特異性結合於其目標之能力。在一些態樣中，MM1防止可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC特異性結合於CD3或降低其結合能力。在一些態樣中，MM2防止可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC特異性結

合於EGFR或降低其結合能力。在一些態樣中，MM特異性結合於抗原靶向域。使用多種已知技術中之任一者鑑別適合之MM。

【0095】 舉例而言，適用於本發明關於多種抗體結合域之操作的抗EGFR遮蔽部分包括此項技術中已知之任何遮蔽部分，包括例如PCT公開案第WO 2013/163631號、第WO 2015/013671號、第WO 2016/014974號、第WO 2019/075405號及第WO 2019/213444號中所描述之彼等，該等公開案中之各者以全文引用之方式併入本文中。適用於本發明之操作的抗CD3遮蔽部分包括此項技術中已知的彼等遮蔽部分中之任一者，包括例如WO2013/163631、WO 2015/013671、WO 2016/014974、WO 2019/075405及WO 2019/213444中所描述之彼等，該等文獻中之各者以全文引用之方式併入本文中。

【0096】 在本文所提供之可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC之一些態樣中，MM1及/或MM2包含5個胺基酸至約40個胺基酸，或其間任何範圍且包括5個胺基酸及40個胺基酸兩者。如本文所用，術語「MM1」指示CD3靶向域之遮蔽部分。如本文所用，術語「MM2」指示EGFR靶向域上之遮蔽部分。

【0097】 在本文所提供之可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC之一些態樣中，MMI係選自由以下組成之群：SEQ ID NO:1、67、68、69、70、71及72。在一些態樣中，MM1包含胺基酸序列SEQ ID NO:1。在一些態樣中，MM2包含胺基酸序列SEQ ID NO:13。在一些態樣中，MM1包含SEQ ID NO:1且MM2為SEQ ID NO:13。在一些態樣中，MM1包含SEQ ID NO:72且MM2包含SEQ ID NO:13。

【0098】 在本發明之一些態樣中，單鏈可變片段包含：重鏈可變域

(VH1)，其包含：(i)包含胺基酸序列KYAMN (SEQ ID NO:3)之VH CDR1，(ii)包含胺基酸序列RIRSKYNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:4)之VH CDR2，及(iii)包含胺基酸序列HGNFGNSYISYWAY (SEQ ID NO:5)之VH CDR3；及輕鏈可變域(VL1)，其包含：(i)包含胺基酸序列GSSTGAVTSGNYPN (SEQ ID NO:6)之VL CDR1，(ii)包含胺基酸序列GTKFLAP (SEQ ID NO:7)之VL CDR2，及(iii)包含胺基酸序列VLWYSNRWV (SEQ ID NO:8)之VL CDR3。

【0099】在本發明之一些態樣中，VH1包含胺基酸序列SEQ ID NO:9。在本發明之一些態樣中，VL1包含胺基酸序列SEQ ID NO:10。在本發明之一特定態樣中，scFv包含胺基酸序列SEQ ID NO:11 (其包含SEQ ID NO:9及10)。

【0100】在本發明之一些態樣中，VH1包含與SEQ ID NO:9至少90%一致、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的胺基酸序列。在本發明之一些態樣中，VL1包含與SEQ ID NO:10至少90%一致、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的胺基酸序列。

【0101】在本發明之一些態樣中，第一多肽單鏈可變片段包含重鏈可變域(VH1)，該重鏈可變域包含：(i)包含胺基酸序列KYAMN (SEQ ID NO:3)之VH CDR1，(ii)包含胺基酸序列RIRSKYNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:4)之VH CDR2，(iii)包含胺基酸序列HGNFGNSYISYWAY (SEQ ID NO:5)之VH CDR3，且包含與SEQ ID NO:9至少90%一致、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少

97%、至少98%或至少99%一致的重鏈可變域。

【0102】在本發明之一些態樣中，VL1包含如下胺基酸序列，該胺基酸序列包含：(i)包含胺基酸序列GSSTGAVTSGNYPN (SEQ ID NO:6)之VL CDR1，(ii)包含胺基酸序列GTKFLAP (SEQ ID NO:7)之VL CDR2，(iii)包含胺基酸序列VLWYSNRWV (SEQ ID NO:8)之VL CDR3，其中VL1之胺基酸序列與SEQ ID NO:10至少90%一致、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致。

【0103】在一些態樣中，當VH1包含：(i)包含胺基酸序列KYAMN (SEQ ID NO:3)之VH CDR1，(ii)包含胺基酸序列RIRSKYNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:4)之VH CDR2，及(iii)包含胺基酸序列HGNFGNSYISYWAY (SEQ ID NO:5)之VH CDR3；且VL1包含：(i)包含胺基酸序列GSSTGAVTSGNYPN (SEQ ID NO:6)之VL CDR1，(ii)包含胺基酸序列GTKFLAP (SEQ ID NO:7)之VL CDR2，及(iii)包含胺基酸序列VLWYSNRWV (SEQ ID NO:8)之VL CDR3時，MM1包含胺基酸序列SEQ ID NO:1。

【0104】在替代性態樣中，單鏈可變片段包含：重鏈可變域(VH1)，其包含：(i)包含胺基酸序列TYAMN (SEQ ID NO:128)之VH CDR1，(ii)包含胺基酸序列RIRSKYNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:129)之VH CDR2，及(iii)包含胺基酸序列HGNFGNSYVSWFAY (SEQ ID NO:130)之VH CDR3；及輕鏈可變域(VL1)，其包含：(i)包含胺基酸序列RSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO:131)之VL CDR1，(ii)包含胺基酸序列GTNKRAP (SEQ ID NO:132)之VL CDR2，(iii)包含胺基酸序列

ALWYSNLWV (SEQ ID NO:133)之VL CDR3。

【0105】在本發明之此等態樣中之一些中，VH1包含胺基酸序列SEQ ID NO:134。在本發明之某些態樣中，VL1包含胺基酸序列SEQ ID NO:135。在本發明之一特定態樣中，scFv包含胺基酸序列SEQ ID NO:122 (其包含SEQ ID NO:134及135)。

【0106】在本發明之一些態樣中，VH1包含與SEQ ID NO:134至少90%一致、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的胺基酸序列。在本發明之一些態樣中，VL1包含與SEQ ID NO:135至少90%一致、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的胺基酸序列。

【0107】在本發明之一些態樣中，第一多肽單鏈可變片段包含重鏈可變域(VH1)，該重鏈可變域包含：(i)包含胺基酸序列TYAMN (SEQ ID NO:128)之VH CDR1，(ii)包含胺基酸序列RIRSKYNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:129)之VH CDR2，(iii)包含胺基酸序列HGNFGNSYVSWFAY (SEQ ID NO:130)之VH CDR3，且包含與SEQ ID NO:135至少90%一致、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的重鏈可變域。

【0108】在本發明之一些態樣中，VL1包含如下胺基酸序列，該胺基酸序列包含：(i)包含胺基酸序列RSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO:131)之VL CDR1，(ii)包含胺基酸序列GTNKRAP (SEQ ID NO:132)之VL CDR2，(iii)包含胺基酸序列ALWYSNLWV (SEQ ID NO:133)之VL CDR3，其中VL1之胺基酸序列與SEQ ID NO:135至少90%一致、至少

91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致。

【0109】在此等態樣中之一些中，當VH1包含：(i)包含胺基酸序列TYAMN (SEQ ID NO:128)之VH CDR1，(ii)包含胺基酸序列RIRSKYNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:129)之VH CDR2，及(iii)包含胺基酸序列HGNFGNSYVSWFAY (SEQ ID NO:130)之VH CDR3；且VL1包含：(i)包含胺基酸序列RSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO:131)之VL CDR1，(ii)包含胺基酸序列GTNKRAP (SEQ ID NO:132)之VL CDR2，(iii)包含胺基酸序列ALWYSNLWV (SEQ ID NO:133)之VL CDR3時，MM1包含胺基酸序列SEQ ID NO:72。

【0110】EGFR靶向域包含VH2 (置於第1多肽內)及VH1 (置於第二多肽內)。VH2包含可變重鏈CDR1 (VH CDR1，在本文中亦被稱作CDRH1)、可變重鏈CDR2 (VH CDR2，在本文中亦被稱作CDRH2)及可變重鏈CDR3 (VH CDR3，在本文中亦被稱作CDRH3)，VL2包含可變輕鏈CDR1 (VL CDR1，在本文中亦被稱作CDRL1)、可變輕鏈CDR2 (VL CDR2，在本文中亦被稱作CDRL2)及可變輕鏈CDR3 (VL CDR3，在本文中亦被稱作CDRL3)。

【0111】在本發明之一些態樣中，EGFR靶向重鏈可變域(VH2)包含：(i)包含胺基酸序列NYGVH (SEQ ID NO:15)之VH CDR1，(ii)包含胺基酸序列VIWSGGNTDYNTPFTS (SEQ ID NO:16)之VH CDR2，及(iii)包含胺基酸序列ALTYYDYEFAY (SEQ ID NO:17)之VH CDR3。

【0112】在本發明之一些態樣中，VH2包含：(i)包含胺基酸序列NYGVH (SEQ ID NO:15)之VH CDR1，(ii)包含胺基酸序列

VIWSGGNTDYNTPFTS (SEQ ID NO:16)之VH CDR2，及(iii)包含胺基酸序列ALTYYDYEFAY (SEQ ID NO:17)之VH CDR3，其中VH2之胺基酸序列與SEQ ID NO:21至少90%一致、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致。

【0113】在本發明之一些態樣中，VH2包含胺基酸序列SEQ ID NO:21。

【0114】在本發明之某些特定態樣中，可活化HBPC包含第一多肽，該第一多肽包含：MM1，其具有胺基酸序列SEQ ID NO:1；VH1，其具有包含胺基酸序列SEQ ID NO:3之VH CDR1、包含胺基酸序列SEQ ID NO:4之VH CDR2及包含胺基酸序列SEQ ID NO:5之VH CDR3；VL1，其具有含有胺基酸序列SEQ ID NO:6之VL CDR1、包含胺基酸序列SEQ ID NO:7之VL CDR2及具有胺基酸序列SEQ ID NO:8之VL CDR3；及VH2，其含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:15之VH CDR1、包含胺基酸序列SEQ ID NO:16之VH CDR2、包含胺基酸序列SEQ ID NO:17之VH CDR3。在此等可活化HBPC之一些中，第二多肽包含：MM2，其具有胺基酸序列SEQ ID NO:13；及VL2，其含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:18之VL CDR1、包含胺基酸序列SEQ ID NO:19之VL CDR2及包含胺基酸序列SEQ ID NO:20之VL CDR3。

【0115】在本發明之另一特定態樣中，可活化HBPC包含第一多肽，該第一多肽包含：MM1，其具有胺基酸序列SEQ ID NO:72；VH1，其具有包含胺基酸序列SEQ ID NO:128之VH CDR1、包含胺基酸序列SEQ ID NO:129之VH CDR2及包含胺基酸序列SEQ ID NO:130之VH CDR3；VL1，其具有含有胺基酸序列SEQ ID NO:131之VL CDR1、包含

胺基酸序列SEQ ID NO:132之VL CDR2及具有胺基酸序列SEQ ID NO:133之VL CDR3；及VH2，其含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:15之VH CDR1、包含胺基酸序列SEQ ID NO:16之VH CDR2、包含胺基酸序列SEQ ID NO:17之VH CDR3。在此等可活化HBPC之一些中，第二多肽包含：MM2，其具有胺基酸序列SEQ ID NO:13；及VL2，其含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:18之VL CDR1、包含胺基酸序列SEQ ID NO:19之VL CDR2及包含胺基酸序列SEQ ID NO:20之VL CDR3。

【0116】 如上文所描述，第一多肽進一步包含單體Fc域(Fc1)。此項技術中已知之Fc域適用於本發明之可活化HBPC中且本文更詳細描述於下文中。

【0117】 在本文所描述之可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽之一些態樣中，Fc1包含與SEQ ID NO:23至少90%一致、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的胺基酸序列。在一些態樣中，該Fc1包含胺基酸序列SEQ ID NO:23。在某些態樣中，Fc1包含胺基酸序列SEQ ID NO:24。

【0118】 在本文所描述之可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC之一些態樣中，第一多肽進一步包含置於VH2與Fc1之間的重鏈CH1域。

【0119】 在本文所描述之可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC之一些態樣中，第一多肽進一步包含置於VH2與Fc1之間的免疫球蛋白鉸鏈區。在存在CH1域之一些態樣中，免疫球蛋白鉸鏈區置於CH1域與Fc1域之間。

【0120】 在本文所描述之可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC之一些態樣中，第一多肽包含自胺基端至羧基端之如下結構排列：MM1-CM1-

scFv-VH2-CH1-鉸鏈區-Fc1，其中各「-」獨立地為直接或間接(例如經由連接子)連接。

【0121】在本文所描述之可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC之一些態樣中，第一多肽進一步包含一或多個視情況存在之連接子，其在本文更詳細描述於下文中。

【0122】在本發明之一些態樣中，可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC包含第一多肽，該第一多肽包含具有SEQ ID NO:23或SEQ ID NO:24中所列之胺基酸序列的Fc1。在本發明之一些態樣中，可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC包含第一多肽，該第一多肽包含具有鉸鏈-1 (SEQ ID NO:34)或鉸鏈-2 (SEQ ID NO:35)之序列的鉸鏈區。

【0123】在本發明之一些態樣中，可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽包含第二多肽，該第二多肽包含EGFR靶向輕鏈可變域(VL2)，該EGFR靶向輕鏈可變域包含VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3。

【0124】在一些態樣中，本發明提供一種可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC，其包含第二多肽，該第二多肽包含EGFR靶向輕鏈可變域(VL2)，該EGFR靶向輕鏈可變域包含：(i)包含胺基酸序列RASQSIGTNIH (SEQ ID NO:18)之CDR1，(ii)包含胺基酸序列YASESIS (SEQ ID NO:19)之CDR2，及(iii)包含胺基酸序列QQNNNWPTT (SEQ ID NO:20)之CDR3。

【0125】在本文所描述之可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽之一些態樣中，第二多肽包含具有與胺基酸序列SEQ ID NO:22至少90%一致、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致之胺基酸序列的VL2。

【0126】在本發明之一些態樣中，VL2包含SEQ ID NO:22中所列之

胺基酸序列。

【0127】 在本發明之上文所描述某些態樣中，MM2包含胺基酸序列SEQ ID NO:13。

【0128】 在本文所描述之可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽之一些態樣中，第二多肽可包含自胺基端至羧基端之如下結構排列：MM2-CM2-VL2，其中各「-」獨立地為直接或間接(例如經由連接子)連接。

【0129】 在本文所描述之可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽之一些態樣中，第二多肽包含一或多個連接子。在一些態樣中，MM2經由連接子接合至CM2。

【0130】 在一些態樣中，本文所描述之可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC之第二多肽進一步包含含有約1個至約20個胺基酸的連接子。適用於本發明之連接子更詳細論述於下文中。

【0131】 在一些態樣中，第二多肽進一步包含恆定輕鏈域(CL)。例示性CL包括此項技術中已知彼等中之任一者。在一些態樣中，第二多肽包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:25之CL。在此等某些態樣中，第二多肽包含自胺基端至羧基端之如下結構排列：MM2-CM2-VL2 -CL，其中各「-」獨立地為直接或間接(例如經由連接子)連接。

【0132】 在一些態樣中，本文所描述之可活化HBPC之第三多肽包含單體Fc域(Fc2)且不包含免疫球蛋白可變域。

【0133】 在一些態樣中，本文所揭示之可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC包含第三多肽，該第三多肽包含自胺基端至羧基端之如下結構排列：鉸鏈區-Fc2，其中各「-」獨立地為直接或間接(例如經由連接子)連

接。在一些態樣中，第三多肽包含具有包含SEQ ID NO:28之胺基酸序列(視情況具有C端離胺酸，亦即SEQ ID NO:29)的Fc2。在一個態樣中，第三多肽含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:35之鉸鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO:28之Fc2 (視情況具有C端離胺酸，亦即SEQ ID NO:29)。在某些態樣中，第一多肽含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:34之鉸鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO:23之Fc1 (視情況具有C端離胺酸，亦即SEQ ID NO:24)。

【0134】 如上文所提供，在一些態樣中，第三多肽可包含例如鉸鏈區與第二Fc域之間的連接子。連接子可包含本文所論述之連接子中之任一者。

【0135】 本發明之可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC在可裂解部分被蛋白酶裂解時活化，從而產生能夠結合於EGFR及CD3之經活化(亦即未遮蔽)抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽複合物(HBPC)。藉由比較，相比經活化異源多聚雙特異性多肽，可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC展現大幅降低之EGFR及CD3結合，因為可活化HBPC直至在腫瘤環境中被蛋白酶活化之前均保持遮蔽。不希望受理論或機制束縛，健康組織中之典型蛋白酶活性水準很可能由於存在內源性抑制劑及/或不利之蛋白酶pH條件而降低，而蛋白酶活性通常在腫瘤環境內透過蛋白酶表現上調、酶原活化、抑制劑表現下調或此等效應之組合而上調(參見Desnoyers等人, *ScienceTranslationalMedicine.org*,第5卷,第207期(2013年10月)，以引用之方式併入本文中)。

【0136】 因此，此等可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC可適用於治療患有癌症之個體，其中腫瘤微環境中之蛋白質分解活性相對於正常組織上調且在正常組織中受到控制。可活化HBPC在正常組織中大幅降低之

EGFR及CD3結合可允許減少與腫瘤外部之抗EGFR及抗CD3接合相關的副作用。在一些態樣中，可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC包含第一CM及第二CM (分別為CM1及CM2)。

【0137】 在一些態樣中，CM包含在腫瘤細胞中上調之蛋白酶之受質。在本文所揭示之HBPC之一些態樣中，CM可包含在腫瘤細胞中上調之兩種或更多種蛋白酶(亦即第一蛋白酶、第二蛋白酶、第三蛋白酶等)之受質。文獻中已報導多種癌症(例如液體腫瘤或實體腫瘤)中之蛋白酶含量增加。參見例如La Rocca等人, (2004) British J. of Cancer 90(7): 1414-1421。大量研究已表明實體腫瘤中之異常蛋白酶含量，例如uPA、豆莢蛋白、MT-SP1、基質金屬蛋白酶(MMP)之相關性。(參見例如，Murthy R V等人「Legumain expression in relation to clinicopathologic and biological variables in colorectal cancer」 Clin Cancer Res. 11 (2005): 2293-2299；Nielsen B S等人「Urokinase plasminogen activator is localized in stromal cells in ductal breast cancer」Lab Invest 81 (2001): 1485-1501；Look O R等人「In situ localization of gelatinolytic activity in the extracellular matrix of metastases of colon cancer in rat liver using quenched fluorogenic DQ-gelatin」 J Histochem Cytochem. 51 (2003): 821-829)。CM可包含多種蛋白酶之受質，例如絲胺酸蛋白酶及第二不同蛋白酶(例如MMP)之受質。在一些態樣中，CM可包含超過一種絲胺酸蛋白酶(例如間質蛋白酶及/或uPA)之受質。在一些態樣中，CM可包含超過一種MMP (例如MMP9及MMP14)之受質。

【0138】 在某些實施例中，CM1及CM2各自獨立地包含作為下表1中所列之蛋白酶之受質的胺基酸序列。

表1.例示性蛋白酶

ADAMS, ADAMTS，例如	半胱胺酸蛋白酶，例如	絲胺酸蛋白酶，例如
ADAM8	克魯茲蛋白酶(Cruzipain)	經活化蛋白C
ADAM9	豆莢蛋白	組織蛋白酶A
ADAM10	泛素特異性蛋白酶-2 (Otubain-2)	組織蛋白酶G
ADAM12		凝乳酶
ADAM15	KLK，例如	凝血因子蛋白酶
ADAM17/TACE	KLK4	(例如FVIIa、FIXa、FXa、FXIa、FXIIa)
ADAMDEC1	KLK5	
ADAMTS1	KLK6	彈性蛋白酶(Elastase)
ADAMTS4	KLK7	顆粒酶B
ADAMTS5	KLK8	胍基苯甲酸蛋白酶(Guanidinobenzoatase)
	KLK10	HtrA1
天冬胺酸蛋白酶，例如	KLK11	人類嗜中性球彈性蛋白酶
BACE	KLK13	乳鐵傳遞蛋白
腎素(Renim)	KLK14	馬拉蛋白(marapsin)
		NS3/4A
天冬胺酸組織蛋白酶，例如	金屬蛋白酶，例如	PACE4
組織蛋白酶D	穿膜肽酶	纖維蛋白溶酶
組織蛋白酶E	腦啡肽酶(Neprilysin)	PSA
	PSMA	tPA
凋亡蛋白酶，例如	BMP-1	凝血酶
凋亡蛋白酶1		類胰蛋白酶
凋亡蛋白酶2	MMP，例如	uPA
凋亡蛋白酶3	MMP1	
凋亡蛋白酶4	MMP2	II型跨膜
凋亡蛋白酶5	MMP3	絲胺酸蛋白酶(TTSP)，例如
凋亡蛋白酶6	MMP7	DESC1
凋亡蛋白酶7	MMP8	DPP-4
凋亡蛋白酶8	MMP9	FAP
凋亡蛋白酶9	MMP10	肝絲酶(Hepsin)
凋亡蛋白酶10	MMP11	間質蛋白酶-2 (Matriptase-2)
凋亡蛋白酶14	MMP12	MT-SP1/間質蛋白酶
	MMP13	TMPRSS2
半胱胺酸組織蛋白酶，例如	MMP14	TMPRSS3
組織蛋白酶B	MMP15	TMPRSS4
組織蛋白酶C	MMP16	
組織蛋白酶K	MMP17	
組織蛋白酶L	MMP20	
組織蛋白酶S	MMP23	
組織蛋白酶V/L2	MMP24	
組織蛋白酶X/Z/P	MMP26	
	MMP27	

【0139】在本文所描述之可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC之一些態樣中，CM1及/或CM2包括約三個胺基酸至約15個胺基酸。在一些態樣中，CM1及/或CM2可包含兩個或更多個裂解位點。在一些態樣中，CM1上之兩個或更多個裂解位點可包含一種蛋白酶之受質。在一些態樣中，CM2上之兩個或更多個裂解位點可包含兩種或更多種蛋白酶之受質。在一些態樣中，第一蛋白酶及第二蛋白酶為相同蛋白酶。在一些態樣中，CM1及CM2包含相同蛋白酶之不同受質。在一些態樣中，CM1及CM2包含相同胺基酸序列。在一些態樣中，CM1及CM2包含不同胺基酸序列。在一些態樣中，CM1包含胺基酸序列SEQ ID NO:73。在一些態樣中，CM1包含胺基酸序列SEQ ID NO:2。在一些態樣中，CM2包含胺基酸序列SEQ ID NO:14。在某些態樣中，本文所描述之可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:2之CM1及包含胺基酸序列SEQ ID NO:14之CM2。在一些態樣中，本文所描述之可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽複合物含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:73之CM1及包含胺基酸序列SEQ ID NO:14之CM2。

【0140】適用於本文所描述之可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC之例示性CM包括此項技術中已知之彼等CM。例示性CM包括但不限於例如表2及國際公開案第WO 2009/025846號、第WO 2010/081173號、第WO 2015/013671號、第WO 2015/048329號、第WO 2015/116933號、第WO 2016/014974號及第WO 2016/118629號中所描述之彼等CM，該等國際公開案中之各者以全文引用之方式併入本文中。

【0141】在一些態樣中，CM1及/或CM2包含下表2中所列之胺基酸序列。在某些態樣中，CM1及CM2各自獨立地包含下表2中所列之胺基酸

序列。

表2.可裂解部分

CM SEQ ID NO.	CM SEQUENCE
2	GLSGRSDDH
14	ISSGLLSGRSDQH
73	LSGRSDDH
74	ISSGLLSGRSDQH
75	LSGRSDNH
76	TSTSGRSANPRG
77	VHMPLGFLGP
78	AVGLLAPP
79	QNQALRMA
80	ISSGLLSS
81	ISSGLLSGRSDNH
82	LSGRSGNH
83	LSGRSDIH
84	LSGRSDQH
85	LSGRSDTH
86	LSGRSDYH
87	LSGRSDNP
88	LSGRSANP
89	LSGRSANI
90	LSGRSDNI
91	ISSGLLSGRSANPRG
92	AVGLLAPPTSGRSANPRG
93	AVGLLAPPSGRSANPRG
94	ISSGLLSGRSDDH
95	ISSGLLSGRSDIH
96	ISSGLLSGRSDTH
97	ISSGLLSGRSDYH
98	ISSGLLSGRSDNP
99	ISSGLLSGRSANP
100	ISSGLLSGRSANI
101	AVGLLAPPGGLSGRSDDH
102	AVGLLAPPGGLSGRSDIH
103	AVGLLAPPGGLSGRSDQH
104	AVGLLAPPGGLSGRSDTH
105	AVGLLAPPGGLSGRSDYH
106	AVGLLAPPGGLSGRSDNP
107	AVGLLAPPGGLSGRSANP
108	AVGLLAPPGGLSGRSANI
109	ISSGLLSGRSDNI
110	AVGLLAPPGGLSGRSDNI
111	ISSGLLSGRSGNH
146	ALAHGLF
147	APRSALAHGLF
148	ISSGLLSGRSNI
149	LSGRSNI

【0142】在本發明之一些態樣中，當可活化HBPC包含：(i)重鏈可變域(VH1)，該重鏈可變域含有包含胺基酸序列KYAMN (SEQ ID NO:3)之VH CDR1、包含胺基酸序列RIRSKYNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:4)之VH CDR2及包含胺基酸序列HGNFGNSYISYWAY (SEQ ID NO:5)之VH CDR3；及VL1，該VL1含有包含胺基酸序列GSSTGAVTSGNYPN (SEQ ID NO:6)之VL CDR1、包含胺基酸序列GTKFLAP (SEQ ID NO:7)之VL CDR2及包含胺基酸序列VLWYSNRWV (SEQ ID NO:8)之VL CDR3時，CM1包含胺基酸序列SEQ ID NO:2。在此等可活化HBPC中之某些中，MM1包含胺基酸序列SEQ ID NO:1。

【0143】在本發明之一些態樣中，當可活化HBPC包含：(i)重鏈可變域(VH1)，該重鏈可變域含有包含胺基酸序列KYAMN (SEQ ID NO:3)之VH CDR1、包含胺基酸序列RIRSKYNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:4)之VH CDR2及包含胺基酸序列HGNFGNSYISYWAY (SEQ ID NO:5)之VH CDR3；及VL1，該VL1含有包含胺基酸序列GSSTGAVTSGNYPN (SEQ ID NO:6)之VL CDR1、包含胺基酸序列GTKFLAP (SEQ ID NO:7)之VL CDR2及包含胺基酸序列VLWYSNRWV (SEQ ID NO:8)之VL CDR3時，CM1包含胺基酸序列SEQ ID NO:73。在此等可活化HBPC中之某些中，MM1包含胺基酸序列SEQ ID NO:1。在此等可活化HBPC中之一些中，MM1包含胺基酸序列SEQ ID NO:1且CM1包含胺基酸序列SEQ ID NO:73。

【0144】在本發明之一特定態樣中，可活化HBPC包含：

(a) 第一多肽，其包含第一重鏈可變域(VH1)、第一輕鏈可變域(VL1)及第二重鏈可變域(VH2)、第一遮蔽部分(MM1)、第一可裂解部分

(CM1)以及第一Fc域(Fc1)，

其中VH1包含：

(i) 包含胺基酸序列KYAMN (SEQ ID NO: 3)之VH CDR1，

(ii) 包含胺基酸序列RIRSKYNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:4)之VH CDR2，及

(iii) 包含胺基酸序列HGNFGNSYISYWAY (SEQ ID NO:5)之VH CDR3，

其中VL1包含：

(i) 包含胺基酸序列GSSTGAVTSGNYPN (SEQ ID NO:6)之VL CDR1，

(ii) 包含胺基酸序列GTKFLAP (SEQ ID NO:7)之VL CDR2，及

(iii) 包含胺基酸序列VLWYSNRWV (SEQ ID NO:8)之VL CDR3；

其中VH2包含：

(i) 包含胺基酸序列NYGVH (SEQ ID NO:15)之VH CDR1，

(ii) 包含胺基酸序列VIWSGGNTDYNTPFTS (SEQ ID NO:16)之VH CDR2，及

(iii) 包含胺基酸序列ALTYYDYEFAY (SEQ ID NO:17)之VH CDR3；

(b) 第二多肽，其包含第二輕鏈可變域(VL2)及第二遮蔽部分(MM2)以及第二可裂解部分(CM2)，

其中VL2包含：

(i) 包含RASQSIGTNIH (SEQ ID NO:18)之VL CDR1，

(ii) 包含YASESIS (SEQ ID NO:19)之VL CDR2，及

(iii) 包含QQNNNWPTT (SEQ ID NO:20)之VL CDR3；及

(c) 第三多肽，其包含第二Fc域(Fc2)，

其中Fc1結合於Fc2，

其中VH1及VL1一起形成特異性結合CD3多肽之靶向域，

其中VH2及VL2一起形成特異性結合EGFR之靶向域，

其中第三多肽不包含免疫球蛋白可變域，其中MM1為干擾第一靶向域與第一目標之結合的肽，

其中MM2為干擾第二靶向域與第二目標之結合的肽，且

其中CM1及CM2各自獨立地包含蛋白酶之受質，且其中第三多肽不包含免疫球蛋白可變域。在本發明之某些態樣中，VH1及VL1置於scFv內。在此等態樣中之一些中，MM1包含SEQ ID NO:1，CM1包含SEQ ID NO:73，MM2包含SEQ ID NO:13，且CM2包含SEQ ID NO:14。在此等態樣中之一些中，第二多肽進一步包含恆定輕鏈域(CL)且第三多肽進一步包含鉸鏈(HR)。

【0145】 在本發明之一些態樣中，當可活化HBPC包含：(i) VH1，該VH1含有包含胺基酸序列TYAMN (SEQ ID NO:128)之VH CDR1、包含胺基酸序列RIRSKYNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:129)之VH CDR2及包含胺基酸序列HGNFGNSYVSWFAY (SEQ ID NO:130)之VH CDR3；及(ii) VL1，該VL1含有包含胺基酸序列RSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO:131)之VL CDR1、包含胺基酸序列GTNKRAP (SEQ ID NO:132)之VL CDR2、包含胺基酸序列ALWYSNLWV (SEQ ID NO:133)之VL CDR3時，CM1包含胺基酸序列SEQ ID NO:73。在此等可活化HBPC中之一些中，MM1包含胺基酸序列SEQ ID NO:72。

【0146】在上文所描述之可活化HBPC中之一些中，第一多肽進一步包含VH2，該VH2具有包含胺基酸序列SEQ ID NO:15之VH CDR1、包含胺基酸序列SEQ ID NO:16之VH CDR2、包含胺基酸序列SEQ ID NO:17之VH CDR3。在此等可活化HBPC中之某些中，第二多肽包含VL2，該VL2含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:18之VL CDR1、包含胺基酸序列SEQ ID NO:19之VL CDR2及包含胺基酸序列SEQ ID NO:20之VL CDR3。在此等HBPC中之一些中，第三多肽包含胺基酸序列SEQ ID NO:28 (且無免疫球蛋白可變域)。

【0147】在本發明之一特定態樣中，可活化HBPC包含：

(i) 第一多肽，其包含第一重鏈可變域(VH1)、第一輕鏈可變域(VL1)及第二重鏈可變域(VH2)、第一遮蔽部分(MM1)、第一可裂解部分(CM1)以及第一Fc域(Fc1)，

其中VH1包含：

(i) 包含胺基酸序列TYAMN (SEQ ID NO:128)之VH CDR1，

(ii) 包含胺基酸序列RIRSKYNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:129)之VH CDR2，

(iii) 包含胺基酸序列HGNFGNSYVSWFAY (SEQ ID NO:130)之VH CDR3；

其中VL1包含

(i) 包含胺基酸序列RSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO:131)之VL CDR1，

(ii) 包含胺基酸序列GTNKRAP (SEQ ID NO:132)之VL CDR2，及

(iii) 包含胺基酸序列ALWYSNLWV (SEQ ID NO:133)之VL

CDR3，

其中VH2包含：

(ii) 包含胺基酸序列NYGVH (SEQ ID NO:15)之VH CDR1，

(ii) 包含胺基酸序列VIWSGGNTDYNTPFTS (SEQ ID NO:16)之VH CDR2，及

(iii) 包含胺基酸序列ALTYYDYEFAY (SEQ ID NO:17)之VH CDR3；

(b) 第二多肽，其包含第二輕鏈可變域(VL2)及第二遮蔽部分(MM2)以及第二可裂解部分(CM2)，

其中VL2包含：

(i) 包含RASQSIGTNIH (SEQ ID NO:18)之VL CDR1，

(ii) 包含YASESIS (SEQ ID NO:19)之VL CDR2，及

(iii) 包含QQNNNWPTT (SEQ ID NO:20)之VL CDR3；及

(c) 第三多肽，其包含第二Fc域(Fc2)，

其中Fc1結合於Fc2，

其中VH1及VL1一起形成特異性結合CD3多肽之靶向域，

其中VH2及VL2一起形成特異性結合EGFR之靶向域，

其中第三多肽不包含免疫球蛋白可變域，其中MM1為干擾第一靶向域與第一目標之結合的肽，

其中MM2為干擾第二靶向域與第二目標之結合的肽，且

其中CM1及CM2各自獨立地包含蛋白酶之受質，且其中第三多肽不包含免疫球蛋白可變域。在本發明之某些態樣中，VH1及VL1置於scFv內。在此等態樣中之一些中，MM1包含SEQ ID NO:72，CM1包含SEQ

ID NO:73，MM2包含SEQ ID NO:13，且CM2包含SEQ ID NO:22。在此等態樣中之一些中，第二多肽進一步包含恆定輕鏈域(CL)且第三多肽進一步包含鉸鏈(HR)。

【0148】 在本發明之可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC之一些態樣中，第一多肽包含MM與CM之間的一或多個連接子。在一些態樣中，MM1經由連接子接合至CM1。在一些態樣中，第一多肽包含CM1與VH2之間的連接子。在某些態樣中，第一多肽包含VH2與Fc1之間的連接子。在一些態樣中，第一多肽包含置於一對選自由以下組成之群的元件之間的至少一個連接子：MM1及CM1；CM1及scFv；scFv及VH2；以及VH2及Fc1。適用於本文所描述之可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC之連接子一般為提供可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC之可撓性以有助於抑制可活化多肽與目標之結合的連接子。此類連接子一般稱作可撓性連接子。適合之連接子可容易地選擇且可具有不同長度，諸如1個胺基酸(例如Gly)至20個胺基酸、2個胺基酸至15個胺基酸、3個胺基酸至12個胺基酸，包括4個胺基酸至10個胺基酸、5個胺基酸至9個胺基酸、6個胺基酸至8個胺基酸或7個胺基酸至8個胺基酸，且長度可為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20個胺基酸。

【0149】 例示性可撓性連接子包括甘胺酸聚合物(G)n、甘胺酸-絲胺酸聚合物(包括例如(GS)n、(GSGGS)n及(GGGS)n (分別為SEQ ID NO:41及SEQ ID NO:40)，其中n為至少一之整數)、甘胺酸-丙胺酸聚合物、丙胺酸-絲胺酸聚合物及此項技術中已知之其他可撓性連接子。甘胺酸及甘胺酸-絲胺酸聚合物相對而言非結構化，且因此可能能夠充當各組分之間的中性繫鏈。甘胺酸甚至比丙胺酸獲取顯著更多的φ-ψ空間，且所受限制比

具有較長側鏈之殘基少得多(參見Scheraga, Rev. Computational Chem. 11173-142 (1992))。一般熟習此項技術者將認識到HBPC之多肽可設計成包括完全或部分可撓性以使得連接子可包括可撓性連接子的連接子以及賦予較少可撓性結構以提供所需結構的一或多個部分。

【0150】 在一些態樣中，可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC包含一或多個置於第一、第二及/或第三多肽中之連接子序列。舉例而言，在第一多肽中，連接子置於MM1與CM1之間、重鏈可變域與CH1域之間、CH1域與鉸鏈區之間(若兩者皆存在)及/或鉸鏈區(若存在)與第一Fc域之間。在本文別處描述之第二多肽中，連接子可存在於例如MM2與CM2之間、CM2與輕鏈可變域之間及/或輕鏈可變域與CL之間。在本文別處所描述之第三多肽中，連接子可存在於例如CH1域與第二Fc域之間、CH1域與鉸鏈區之間及鉸鏈區與第二Fc域之間。

【0151】 在本文所描述之可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC之一些態樣中，MM1經由連接子L1連接至CM1。在一些態樣中，MM2經由連接子L2連接至CM2。在一些態樣中，L1及L2之胺基酸序列相同。在一些態樣中，連接子係選自由組成之群：(i)基於甘胺酸-絲胺酸之連接子，其選自由以下組成之群：$(GS)_n$，其中n為至少1之整數；$(GGS)_n$，其中n為至少1之整數(例如約1至約20或約1至約10之整數)；$(GGGS)_n$ (SEQ ID NO:40)，其中n為至少1之整數(例如約1至約20或約1至約10之整數)；(GGGGS)n (SEQ ID NO:126)，其中n為至少1之整數(例如約1至約20或約1至約10之整數)；(GSGGS)n (SEQ ID NO:41)，其中n為至少1之整數(例如約1至約20或約1至約10之整數)；GSSGGSGGSG (SEQ ID NO:12)；GGSG (SEQ ID NO:42)；GGSGG (SEQ ID NO:43)；GSGSG (SEQ ID

NO:44)；GSGGG (SEQ ID NO:45)；GGGSG (SEQ ID NO:46)；及GSSSG (SEQ ID NO:47)；GGGGSGGGGSGGGGSGS (SEQ ID NO:48)；GGGGSGS (SEQ ID NO:49)；GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:50)；GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:51)；GGGGS (SEQ ID NO:52)；GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:53)；GGGS (SEQ ID NO:54)；GGGSGGGS (SEQ ID NO:55)；GGGSGGGSGGGS (SEQ ID NO:56)；GSSGGSGGSGG (SEQ ID NO:57)；GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:58)；GGGSSGGS (SEQ ID NO:127)；及GS；及(ii)選自由以下組成之群的包含甘胺酸及絲胺酸以及離胺酸、蘇胺酸或脯胺酸中之至少一者的連接子：GSTSGSGKPGSSEGST (SEQ ID NO:59)、SKYGPPCPPCPAPEFLG (SEQ ID NO:60)、GGSLDPKGGGGS (SEQ ID NO:61)、PKSCDKTHTCPPCPAPELLG (SEQ ID NO:62)、GKSSGSGSESKS (SEQ ID NO:63)、GSTSGSGKSSEGKG (SEQ ID NO:64)、GSTSGSGKSSEGSGSTKG (SEQ ID NO:65)及GSTSGSGKPGSGEGSTKG (SEQ ID NO:66)。

【0152】在本發明之一些態樣中，可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽可包含除上文所描述之彼等組分以外的組分。此等組分可包括間隔子。術語「間隔子」在本文中係指併入第一、第二及/或第三多肽之自由端的胺基酸殘基或肽。適用於本發明之操作的間隔子包括任何單一胺基酸殘基或任何肽。適合之間隔子包括例如國際公開案第WO 2016/014974號、第WO 2019/075405號及第WO 2019/213444號中所描述之彼等間隔子中之任一者，該等公開案中之各者以全文引用之方式併入本

文中。

【0153】在一些態樣中，間隔子可包含約1個胺基酸至約10個胺基酸(例如約1、2、3、4、5、6、7、8或9個胺基酸)或其間任何數目個胺基酸。在本文所描述之可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC之一些態樣中，間隔子相對於MM1及/或MM2位於N端。在一些態樣中，間隔子具有序列QGQSGS (SEQ ID NO:116)。在一些態樣中，間隔子具有序列QGQSGQG (SEQ ID NO:117)。在一些態樣中，間隔子具有序列QGQSGS (SEQ ID NO:118)。在一些態樣中，間隔子具有序列QGQSGQG (SEQ ID NO:117)。

【0154】在一些態樣中，用作Fc1及/或Fc2之Fc域為原生Fc域(例如人類IgG1 Fc域或人類IgG4 Fc域)。在本發明之一些態樣中，用作Fc1及/或Fc2之Fc域為原生Fc胺基酸序列之突變形式。突變可向可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽(及相稱地，經活化HBPC)賦予所需有益特性。舉例而言，已知FcRn結合位點中之某些突變調節效應功能(參見例如Petkova等人, Intl. Immunol. 18:1759-1769, 2006；Deng等人, MAbs 4:101-109, 2012；及Olafson等人, Methods Mol. Biol. 907:537-556, 2012)。Fc域中適宜包括可調節效應功能之任何已知突變。舉例而言，Fc胺基酸序列中之N297A或N297G突變可用以降低IgG效應功能(例如ADCC及CDC)，其可降低目標非依賴性毒性(參見例如Lund等人, Mol. Immunol. 29:35-39, 1992)。適用於本發明之上下文的Fc域包括此項技術中已知之任何Fc域，包括但不限於任何已知異二聚體Fc，諸如臼包杵及其類似者。

【0155】在一些態樣中，本文所揭示之可活化抗EGFR、抗CD3

HBPC進一步包含免疫球蛋白鉸鏈區。適合之鉸鏈區包括任何已知鉸鏈區。舉例而言，來自以下中之任何五個主要類別之免疫球蛋白的鉸鏈區：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM或其子類(同型)(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)適用於本發明中。不同類別之免疫球蛋白具有不同且熟知之次單元結構及三維組態。

【0156】 在一些態樣中，第一多肽Fc1及第三多肽Fc2鉸鏈區包含相同序列。在一些態樣中，本文所描述之可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC之第一及第二Fc域(分別為Fc1及Fc2)為IgG1 Fc域或IgG4 Fc域(例如人類IgG1 Fc域或人類IgG4 Fc域)或其變異體。在一些態樣中，Fc1及/或Fc2為原生(例如人類) IgG1 Fc域之經修飾變異體。在一些態樣中，Fc1及/或Fc2為原生(例如人類) IgG4 Fc域之經修飾變異體。

【0157】 在本文所描述之可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC之一些態樣中，Fc1包含與SEQ ID NO:23至少90%一致、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的胺基酸序列。在一些態樣中，Fc1包含胺基酸序列SEQ ID NO:23 (視情況具有C端離胺酸(亦即SEQ ID NO:24))。

【0158】 在一些態樣中，第三多肽進一步結合於Fc1之包含單體Fc域(Fc2)。在一些態樣中，Fc2包含與SEQ ID NO:28至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的胺基酸序列。在一些態樣中，Fc2包含SEQ ID NO:28 (視情況具有末端離胺酸(亦即SEQ ID NO:29))。

【0159】 在一些態樣中，第三多肽包含具有選自由SEQ ID NO:34及35組成之群的胺基酸序列的鉸鏈區。

【0160】 如本文中別處所提供，本文所揭示之可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC之型式或結構可包括任何數目之視情況存在之額外組分，包括連接子及間隔子。僅舉例而言，下文所列之結構為所考慮態樣。然而，下文所示之態樣不意在以任何方式限制本發明。

【0161】 在一些態樣中，可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽包含具有結構(I)之第一多肽。

第一多肽結構(I)：

(S1) - MM1 - (L1) - CM1 - L2 - VH1 - L3 - VL1 - (L4) - VH2 - (L5) - (CH11) - (L6) - (Hinge1) -- (L7) - Fc1

其中

- (S1)為視情況存在之間隔子；
- (L1)、(L4)、(L5)、(L6)及(L7)各自獨立地為視情況存在之連接子，
- L2及L3為連接子，
- (CH11)為視情況存在之CH1域，
- (Hinge1)為視情況存在之鉸鏈區，
- Fc1如上文所描述。

【0162】 在一些態樣中，可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽包含具有結構(II)之第二多肽。

第二多肽結構(II)：

(S2) - (L8) - MM2 - (L9) - CM2 - (L10) -VL2 - (CL)

其中

- (S2)為視情況存在之間隔子，

- (L8)、(L9)及(L10)各自獨立地為視情況存在之連接子，
- MM2為抗EGFR遮蔽部分，且
- VL2如上文所描述；且
- (CL)為視情況存在之輕鏈恆定域。

【0163】 在一些態樣中，可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽包含具有結構(III)之第三多肽。

第三多肽結構(III)：

(S3) - (CH12) - (L11) - (Hinge2) - (L12) - Fc2

其中

- (S3)為視情況存在之間隔子，
- (CH12)為視情況存在之CH1域，
- (L11)及(L12)各自獨立地為視情況存在之連接子，且
- Fc2如上文所描述。

【0164】 適用於結構(I)、(II)及(III)之連接子、間隔子、MM、CM、Fc域、CH1 (亦即CH11及CH12)域、鉸鏈區及CL包括此項技術中已知的或本文所描述之任何以上各者。

【0165】 在本發明之一些態樣中，可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC包含第一、第二及第三多肽，其中(1)第一多肽包含胺基酸序列SEQ ID NO:30 (視情況具有C端離胺酸及/或視情況不具有間隔子(例如SEQ ID NO:120 (具有末端離胺酸且不具有間隔子))，(2)第二多肽包含胺基酸序列SEQ ID NO:31 (或SEQ ID NO: 37 (不具有間隔子))，且(3)第三多肽包含胺基酸序列SEQ ID NO:32 (視情況具有C端離胺酸(亦即SEQ ID NO:36)(且不包含免疫球蛋白可變域)。在本發明之一些態樣中，可活化抗

EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽包含第一、第二及第三多肽，其中：(1)第一多肽包含胺基酸序列SEQ ID NO:120，(2)第二多肽包含胺基酸序列SEQ ID NO:37，且(3)第三多肽包含胺基酸序列SEQ ID NO:32 (且不包含免疫球蛋白可變域)，如以下序列中所提供。

【0166】 在本發明之一些態樣中，可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC包含第一、第二及第三多肽，其中(1)第一多肽包含胺基酸序列SEQ ID NO:30，(2)第二多肽包含胺基酸序列SEQ ID NO:31，且(3)第三多肽由胺基酸序列SEQ ID NO:32組成或基本上由該胺基酸序列組成。在本發明之一些態樣中，可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽包含第一、第二及第三多肽，其中：(1)第一多肽包含胺基酸序列SEQ ID NO:120，(2)第二多肽包含胺基酸序列SEQ ID NO:37，且(3)第三多肽由胺基酸序列SEQ ID NO:32組成或基本上由該胺基酸序列組成，且不包含免疫球蛋白可變域，如以下序列中所提供。

【0167】 在本發明之一些態樣中，可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽包含第一、第二及第三多肽，其中：(1)第一多肽包含胺基酸序列SEQ ID NO:144，(2)第二多肽包含胺基酸序列SEQ ID NO:37，且(3)第三多肽由胺基酸序列SEQ ID NO:32組成或基本上由該胺基酸序列組成，且不包含免疫球蛋白可變域，如以下序列中所提供。

【0168】 在下文所示之第一多肽中，間隔子序列在方括號中，遮蔽序列加底線，連接子加粗，(scFv內之連接子亦為斜體且加底線)，受質(亦即可裂解部分)為斜體，且scFv (其結合CD3多肽)為斜體且加底線。

第一多肽

[QGQSGS]VSTTCWWDPPCTPNT**GSSGGSGGSGG***LSGRSDDH***G**

GGS*EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL*

EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY

*YCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGS**QTVV*

TQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT

KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGG

*GTKLTVL***GGGGS**QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVH

WVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFK

MNSLQSQDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSV

FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV

LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD

KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE

DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL

NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKN

QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSK

LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:30)，視情況具有C端離胺酸及/或不具有間隔子(例如SEQ ID NO:137)。在一些態樣中，第一多肽具有胺基酸序列SEQ ID NO:120 (不具有間隔子，但具有C端離胺酸)或胺基酸序列SEQ ID NO:144 (不具有間隔子且不具有C端離胺酸)。

【0169】 在下文描繪之第二多肽中，間隔子序列在方括號中，遮蔽序列加底線，連接子加粗，且受質(亦即可裂解部分)為斜體。

第二多肽

[QGQSGQG]LSCEGWAMNREQCRA**GGGSSGGS***ISSGLLSGRSDQ H***GGGS**QILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSP RLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNN WPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:31)，視情況不具有間隔子(SEQ ID NO:37)。

【0170】 在下文描繪之第三多肽中，鉸鏈區加粗且加底線，且序列之剩餘部分為Fc2。

第三多肽

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSF FLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:32)，視情況具有C端離胺酸(SEQ ID NO:36)。

套組

【0171】 本文提供套組，其包含一或多種本文所描述之可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC或其HBPC，其中套組為診斷性的或用於治療。在某些態樣中，本文提供一種包裝或套組，其包含一或多個容器，其填充有本文所描述之組合物之成分中之一或多者，諸如一或多種本文所提供之可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC或其抗原結合片段、視情況存在之使用說明

書。在一些態樣中，套組含有本文所描述之組合物及任何診斷劑、預防劑或治療劑，諸如本文所描述之彼等者。

治療性用途及方法

【0172】在一些態樣中，本文提供用於治療疾病(例如癌症)的方法，其包含向有需要之個體投與如本文所描述之可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC或其HBPC，或如本文所描述的其醫藥組合物。在一些態樣中，本文提供抑制有需要個體之腫瘤生長的方法，其包含向有需要之個體投與如本文所描述之可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC或其HBPC，或如本文所描述的其醫藥組合物。在一些態樣中，本發明係關於一種本文所提供之可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC或其HBPC或醫藥組合物，其用作藥物。通常，個體為人類，但亦可治療包括轉殖基因哺乳動物之非人類哺乳動物。

【0173】將有效治療病況的可活化HBPC或其HBPC或其組合物之量將視疾病之性質而定。組合物中採用之精確劑量亦將視投與途徑及疾病嚴重性而定。

【0174】疾病之非限制性實例包括：癌症、類風濕性關節炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、SLE、心血管損傷、缺血等。舉例而言，適應症可包括白血病，包括T細胞急性淋巴母細胞性白血病(T-ALL)；淋巴母細胞性疾病，包括多發性骨髓瘤；及實體腫瘤，包括肺癌、大腸直腸癌、前列腺癌、胰臟癌及乳癌，包括三陰性乳癌。舉例而言，適應症包括骨骼疾病或癌症轉移(不論原發腫瘤起源)；乳癌，作為非限制性實例包括ER/PR+乳癌、Her2+乳癌、三陰性乳癌；大腸直腸癌；子宮內膜癌；胃癌；神經膠母細胞瘤；頭頸癌，諸如頭頸部鱗狀細胞癌；食道癌；肺癌，作為非限制性實例諸如非小細胞肺癌；多發性骨髓瘤卵巢癌；胰臟癌；前

列腺癌；肉瘤，諸如骨肉瘤；腎癌，作為非限制性實例諸如腎細胞癌；及/或皮膚癌，作為非限制性實例諸如鱗狀細胞癌、基底細胞癌或黑色素瘤。

聚核苷酸

【0175】在一些態樣中，本文提供包含編碼本發明之可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC之第一、第二及/或第三多肽的核苷酸序列的聚核苷酸(相應地在本文中分別稱為「第一聚核苷酸」、「第二聚核苷酸」及「第三聚核苷酸」)。適合之聚核苷酸包括編碼本文所描述之第一、第二及/或第三多肽中之任一者或其部分的任何聚核苷酸。本文在以下提供編碼第一、第二及第三多肽之聚核苷酸序列的說明性集合。

【0176】本發明之聚核苷酸可例如藉由密碼子/RNA最佳化、經異源信號序列置換及消除mRNA不穩定性元件而經序列最佳化以自選擇用於表現之宿主生物體最佳地產生。藉由引入密碼子改變(例如編碼相同胺基酸的歸因於遺傳密碼簡併之密碼子改變)及/或消除mRNA中之抑制區來產生編碼可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽或其抗原結合片段(例如重鏈、輕鏈、VH域或VL域)以進行重組表現的最佳化核酸的方法可藉由相應地調適例如美國專利第5,965,726號、第6,174,666號、第6,291,664號、第6,414,132號及第6,794,498號中所描述之最佳化方法來進行。

核酸

編碼第一多肽之聚核苷酸(SEQ ID NO:112)

CAAGGACAATCTGGCTCTGTGTCCACCACCTGTTGGTGGGACCCTCCATGCACACCT

AATACCGGCAGCTCTGGTGGCTCTGGCGGAAGCGGAGGACTGTCTGGCAGATCCGA

TGATCACGGCGGAGGATCTGAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGTGGCGGACTGGTTC

AGCCTGGCGGATCTCTGAAACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAACAAAT

ACGCCATGAACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGCCTTGAATGGGTCGCCAGA

ATCAGAAGCAAGTACAACAACTATGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGACAG

ATTCACCATCAGCCGGGACGACAGCAAGAACACCGCCTACCTGCAGATGAACAACC

TGAAAACCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAAC

AGCTACATCAGCTACTGGGCCTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTTCTAGT

GGCGGAGGCGGATCTGGCGGCGGTGGAAGTGGCGGCGGAGGTTCTCAAACAGTGGT

CACCCAAGAGCCTAGCCTGACCGTTCTCCTGGCGGAACCGTGACACTGACATGCGG

ATCTTCTACAGGCGCCGTGACCAGCGGCAACTACCCTAATTGGGTGCAGCAGAAGC
CAGGCCAGGCTCCTAGAGGACTGATCGGCGGCACAAAGTTTCTGGCTCCCGGAACA
CCAGCCAGATTCAGCGGTTCTCTGCTCGGAGGAAAGGCCGCTCTGACACTTTCTGGC
GTGCAGCCTGAGGATGAGGCCGAGTACTATTGCGTGCTGTGGTACAGCAACAGATG
GGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTTCTTGGAGGTGGCGGTAGCCAGGTCC
AGCTGAAACAATCTGGACCCGGACTCGTGCAGCCAAGCCAGAGCCTGTCTATCACC
TGTACCGTGTCCGGCTTCAGCCTGACCAATTACGGCGTGCACTGGGTTCGACAATCT
CCCGGCAAGGGACTCGAATGGCTGGGAGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGACTA
CAACACCCCATTCACCAGCAGACTGAGCATCAACAAGGACAACAGCAAGTCCCAGG
TGTTCTTCAAGATGAACTCCCTGCAGAGCCAGGATACCGCCATCTATTACTGCGCTC
GGGCCCTGACCTACTATGACTACGAGTTTGCCTACTGGGGACAGGGAACCCTCGTGA
CAGTGTCTGCTGCTAGCACAAAGGGCCCTAGCGTTTCCCACTGGCTCCCAGCAGCA
AGTCTACATCCGGTGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCG
AGCCAGTGACCGTGTCCTGGAATAGCGGAGCACTGACATCTGGCGTGCACACATTC
CAGCCGTGCTGCAGTCTAGCGGCCTGTACTCTCTGTCCAGCGTTGTGACAGTGCCCA
GCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTAGCAAC
ACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGATAAGACACACACCTGTCC
TCCATGTCCTGCTCCAGAGCTGCTCGGAGGCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAG
CCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGA
TGTGTCCCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTCGACGGCGTGGAAG
TGCACAATGCCAAGACCAAGCCTTGCGAGGAACAGTACGGCAGCACCTACAGATGC
GTGTCCGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTG
CAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCA
AGGGCCAGCCTAGAGAACCCCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCGGAAAGAGATG
ACCAAGAATCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATC
GCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGACAGCCCGAGAACAACTACAAGACAACCCCCTCC
TGTGCTGAAGTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAG
CAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACA
ACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAA

〔0177〕無論是否存在於基因中，末端離胺酸可不存在於經純化蛋白質中。在此說明性聚核苷酸之變化形式中，編碼C端離胺酸之密碼子可不存在(亦即SEQ ID NO:139)。

編碼第二多肽之聚核苷酸(SEQ ID NO:113)

CAAGGCCAGTCTGGCCAAGGTCTTAGTTGTGAAGGTTGGGCGATGAATAGAGAACA
ATGTCGAGCCGGAGGTGGCTCGAGCGGCGGCTCTATCTCTTCCGGACTGCTGTCCGG
CAGATCCGACCAGCACGGCGGAGGATCCCAAATCCTGCTGACACAGTCTCCTGTCAT
ACTGAGTGTCTCCCCCGGCGAGAGAGTCTCTTTCTCATGTCGGGCCAGTCAGTCTAT
TGGGACTAACATACACTGGTACCAGCAACGCACCAACGGAAGCCCGCGCCTGCTGA
TTAAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGC
AGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATTGCGGA
TTATTATTGCCAGCAGAACAACAACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACT
GGAACTGAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGA
GCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAG
AGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG
AGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTG
ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCA
TCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

第二多肽亦由具有序列SEQ ID NO:115之聚核苷酸編碼。

編碼第二多肽之聚核苷酸(SEQ ID NO:114)

GATAAGACCCACACCTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTCGGCGGACCTTCC
GTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCTGAA
GTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGG
TACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACAAAGCCCTGCGAGGAACAGT
ACGGCAGCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGATTGGCTG
AACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGA
GAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAACCCCAGGTGTACACACTGC
CTCCAAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTCAAG
GGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGACAGCCCGAGAA
CAACTACGACACCACACCTCCAGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAG
CGACCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCG
TGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGTCTCCTG
GCAAA

〔0178〕在此說明性聚核苷酸之變化形式中，編碼C端離胺酸之密碼子可不存在(亦即SEQ ID NO:141)。

【0179】本發明之另一說明性可活化HBPC描述於實例1中，其包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:30之第一多肽(由包含聚核苷酸序列SEQ ID NO:139或112之聚核苷酸序列(無論是否存在於基因中，末端離胺酸不存在於經純化蛋白質中)編碼)；具有胺基酸序列SEQ ID NO:31之第二多肽(由聚核苷酸序列SEQ ID NO:113或SEQ ID NO:115編碼)；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:32之第三多肽(由聚核苷酸序列SEQ ID NO:114 (無論是否存在於基因中，末端離胺酸不存在於經純化蛋白質中)或SEQ ID NO:141編碼)。

【0180】在實例1中所描述的本發明之另一說明性可活化HBPC中，可活化HBPC包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:38之第一多肽(由包含聚核苷酸序列SEQ ID NO:142或143之聚核苷酸序列(無論是否存在於基因中，末端離胺酸不存在於經純化蛋白質中)編碼)；具有胺基酸序列SEQ ID NO:31之第二多肽(由聚核苷酸序列SEQ ID NO: 113或SEQ ID NO:115編碼)；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:32之第三多肽(由聚核苷酸序列SEQ ID NO:114 (無論是否存在於基因中，末端離胺酸不存在於經純化蛋白質中)或SEQ ID NO:141 (無論是否存在於基因中，末端離胺酸不存在於經純化蛋白質中)編碼)。

【0181】本文所描述之編碼多肽或其抗原結合片段或其域之聚核苷酸可使用此項技術中熟知之方法(例如PCR及其他分子選殖方法)自來自適合來源(例如融合瘤)之核酸產生，使用此項技術中熟知之技術合成，及類似地產生。編碼第一、第二及第三多肽之聚核苷酸可選殖至一或多個載體中以表現於宿主細胞中及進行進一步選殖，例如以產生嵌合及人源化抗體或其抗原結合片段。

【0182】本文所提供之聚核苷酸可為RNA或DNA。DNA包括cDNA、基因體DNA及合成DNA，且DNA可為雙股或單股的。若為單股，則DNA可為編碼股或非編碼(反義)股。在一些態樣中，聚核苷酸為cDNA或不含一或多個內源性內含子之DNA。在一些態樣中，聚核苷酸為非天然存在之聚核苷酸。在一些態樣中，聚核苷酸係以重組方式產生。在一些態樣中，聚核苷酸係經分離而得。在一些態樣中，聚核苷酸係實質上純的。在一些態樣中，聚核苷酸係自天然組分純化。

【0183】在一些態樣中，本文所描述之聚核苷酸編碼可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC或其抗原結合片段且包含本文所提供之重鏈(VH)及輕鏈(VL)以及CDR。

載體、宿主細胞及產生方法

【0184】本文提供一或多種載體，其包含編碼本發明之第一、第二及/或第三多肽的聚核苷酸(分別對應於第一聚核苷酸、第二聚核苷酸及第三聚核苷酸)。在一些態樣中，此類載體可用於以重組方式自宿主細胞產生HBPC之多肽，如下文中更詳細描述。在一些態樣中，載體包含可操作地連接至一或多個啟動子序列的第一、第二及/或第三聚核苷酸。在某些態樣中，本發明提供複數種載體，其總體包含編碼第一、第二及第三多肽之聚核苷酸(亦即第一、第二及第三聚核苷酸)，其中該複數種包含至少一種包含第一、第二及第三聚核苷酸中之不超過兩者或不超過一者的載體。在此等態樣中，該複數種載體中之第一、第二及第三聚核苷酸序列通常可操作地連接至一或多個啟動子序列。

【0185】本文亦提供重組宿主細胞，其包含上文描述之聚核苷酸及/或載體中之任一者，用於以重組方式表現編碼本發明之可活化抗EGFR、

抗CD3 HBPC之多肽的聚核苷酸。多種宿主表現載體系統可用以表現本文所描述之多肽(參見例如美國專利第5,807,715號)。此類宿主表現系統表示可產生且隨後純化所關注編碼序列的媒劑，且亦表示可在經適當核苷酸編碼序列轉化或轉染時原位表現本文所描述之抗體或其抗原結合片段的細胞。適用作上文所描述之聚核苷酸之重組表現宿主的例示性宿主細胞包括哺乳動物細胞系統(例如COS (例如COS1或COS)、CHO、BHK、MDCK、HEK 293、NS0、PER.C6、VERO、CRL7O3O、HsS78Bst、HeLa及NIH 3T3、HEK-293T、HepG2、SP210、R1.1、B-W、L-M、BSC1、BSC40、YB/20、BMT10細胞及其類似者)。構築重組哺乳動物宿主細胞時所用的載體可包含來源於哺乳動物細胞之基因體之啟動子(例如金屬硫蛋白啟動子)或來源於哺乳動物病毒之啟動子(例如腺病毒晚期啟動子；痘瘡病毒7.5K啟動子)。在一些態樣中，重組宿主細胞為CHO細胞或NS0細胞。

【0186】 在一些態樣中，本文所描述之多肽(例如第一、第二及/或第三多肽)之重組表現涉及構築含有編碼可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC之聚核苷酸的表現載體。包含編碼HBPC之聚核苷酸的載體可容易地使用此項技術中熟知之技術藉由重組DNA技術產生。可使用熟習此項技術者熟知之方法構築含有一或多種編碼本文所描述之多肽(例如第一、第二及/或第三多肽)之聚核苷酸以及適當轉錄及轉譯控制信號的表現載體。此等方法包括例如活體外重組DNA技術、合成技術及活體內基因重組。亦提供包含可操作地連接至啟動子之核苷酸序列的可複製載體。此類載體可例如包括編碼本文所描述之多肽(例如第一、第二及/或第三多肽)之恆定區的核苷酸序列(參見例如國際公開案第WO 86/05807號及第WO 89/01036號；

及美國專利第5,122,464號)，且多肽之可變域可選殖至此載體中以表現VH整體、VL整體或VH及VL整體兩者。

【0187】 表現載體可藉由習知技術轉移至細胞(例如宿主細胞)，且隨後可藉由習知技術培養所得細胞以產生本文所描述之HBPC(例如本文所提供之可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽之CDR、VH1、VH2、VL1及VL2)。因此，本文提供宿主細胞，其含有編碼本文所描述之HBPC的聚核苷酸，該聚核苷酸可操作地連接至啟動子以在宿主細胞中表現此類序列。在一些態樣中，宿主細胞含有載體，該載體包含編碼本文所描述之HBPC或其域的聚核苷酸。在一些態樣中，宿主細胞含有三種不同載體：包含編碼本文所描述之第一多肽之第一聚核苷酸的第一載體、包含編碼本文所描述之第二多肽之第二聚核苷酸的第二載體及包含編碼本文所描述之第三多肽之第三聚核苷酸的第三載體。

【0188】 在一些態樣中，本文提供載體群體，其總體包含編碼第一、第二及第三多肽之聚核苷酸，其中各載體包含編碼第一、第二或第三多肽之聚核苷酸中之僅一或兩者。在某些態樣中，本文提供單一載體，其包含編碼第一、第二及第三多肽之聚核苷酸(亦即分別為第一、第二及第三聚核苷酸)。

【0189】 在一些態樣中，本發明提供產生可活化HBPC之方法，其包含：(a)在足以產生可活化HBPC之條件下於液體培養基中培養包含一或多種編碼本發明之多肽之聚核苷酸(例如第一聚核苷酸、第二聚核苷酸及/或第三聚核苷酸以及包含前述聚核苷酸之載體)的宿主細胞；及(b)回收可活化HBPC。

【0190】 在一特定態樣中，本文提供用於產生可活化抗EGFR、抗

CD3 HBPC的方法，其包含於宿主細胞中表現此類多肽。更特定言之，本文提供一種產生可活化HBPC的方法，其包含：(a)在足以產生HBPC之條件下於液體培養基中培養包含一或多種編碼本發明之多肽之聚核苷酸的宿主細胞；及(b)回收可活化HBPC。

【0191】 在另一態樣中，方法進一步包含純化可活化HBPC或其他過程內組合物之生物收穫物(bioharvest)(無細胞表現產物)，包含對包含可活化HBPC之水性組合物進行單元操作，諸如親和力層析、尺寸排阻層析、離子交換層析、陶瓷羥磷灰石層析及其類似者。在某些態樣中，單元操作為陶瓷羥磷灰石層析。

組合物

【0192】 在一些態樣中，本發明之可活化HBPC或其HBPC可用於適用於本文所揭示之治療應用中之任一者的醫藥組合物中。在某些態樣中，醫藥組合物包含治療有效量之一或多種可活化HBPC，以及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。在其他態樣中，醫藥組合物包含治療有效量之一或多種可活化HBPC、醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑、增溶劑、乳化劑、防腐劑及/或佐劑。可接受之調配材料在所用劑量及濃度下對接受者無毒性。醫藥組合物可調配為液體、冷凍或凍乾組合物。

【0193】 在某些態樣中，醫藥組合物可含有用於修改、維持或保持例如組合物之pH、滲透度、黏度、透明度、顏色、等張性、氣味、無菌性、穩定性、溶解或釋放速率、吸收或滲透的調配材料。適合之調配材料包括但不限於胺基酸；抗微生物劑；抗氧化劑；緩衝劑；增積劑；螯合劑；複合劑；填充劑；碳水化合物，諸如單醣或雙醣；蛋白質；著色劑、調味劑及稀釋劑；乳化劑；親水性聚合物；低分子量多肽；成鹽相對離子

(諸如鈉)；防腐劑；溶劑(諸如甘油、丙二醇或聚乙二醇)；糖醇；懸浮劑；界面活性劑或潤濕劑；穩定性增強劑；張力增強劑；遞送媒劑；及/或醫藥佐劑。可併入醫藥組合物中之適合藥劑的額外細節及選項提供於例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第22版, (Loyd V. Allen編) Pharmaceutical Press (2013)；Ansel等人, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第7版, Lippencott Williams and Wilkins (2004)；及Kibbe等人, Handbook of Pharmaceutical Excipients,第3版, Pharmaceutical Press (2000)。

【0194】醫藥組合物之組分係視例如預期投與途徑、遞送型式及所需劑量而選擇。參見例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第22版, (Loyd V. Allen編) Pharmaceutical Press (2013)。選擇組成可影響所揭示之抗原結合蛋白的物理狀態、穩定性、活體內釋放速率及活體內清除速率。醫藥組合物中之主要媒劑或載體實際上可為水性或非水性的。舉例而言，適合媒劑或載劑可為注射用水或生理鹽水溶液。在某些態樣中，抗原結合蛋白組合物可藉由將經選擇之具有所需純度之組合物與呈凍乾餅或水溶液形式之視情況存在之調配劑混合來製備以供儲存。此外，在某些態樣中，抗原結合蛋白可使用適當賦形劑調配為凍乾物。

【0195】在某些調配物中，可活化HBPC濃度為至少2 mg/ml、5 mg/ml、10 mg/ml、20 mg/ml、30 mg/ml、40 mg/ml、50 mg/ml、60 mg/ml、70 mg/ml、80 mg/ml、90 mg/ml、100 mg/ml、110 mg/ml、120 mg/ml、130 mg/ml、140 mg/ml或150 mg/ml。在其他調配物中，可活化HBPC具有10-20 mg/ml、20-40 mg/ml、40-60 mg/ml、60-80 mg/ml或80-100 mg/ml之濃度。

【0196】 一些組合物包括緩衝液或pH調節劑。代表性緩衝液包括但不限於：有機酸鹽(諸如檸檬酸、乙酸、抗壞血酸、葡糖酸、碳酸、酒石酸、丁二酸或鄰苯二甲酸之鹽)；Tris；磷酸鹽緩衝液；及在一些情況下，如下文所描述之胺基酸。在某些態樣中，緩衝液用以將組合物維持在生理pH或略低的pH，通常在約5至約8之pH範圍內。一些組合物具有約5-6、6-7或7-8之pH。在其他態樣中，pH為5.5-6.5、6.5-7.5或7.5-8.5。

【0197】 游離胺基酸或蛋白質在一些組合物中用作增積劑、穩定劑及/或抗氧化劑。舉例而言，離胺酸、脯胺酸、絲胺酸及丙胺酸可用於使調配物中之蛋白質穩定。甘胺酸適用於凍乾以確保正確的凍乾餅結構及特性。精胺酸可適用於在液體及凍乾調配物中抑制蛋白質聚集。甲硫胺酸適用作抗氧化劑。一些態樣包括麩醯胺酸及天冬醯胺。胺基酸由於其緩衝能力而包括於一些調配物中。此類胺基酸包括例如丙胺酸、甘胺酸、精胺酸、甜菜鹼、組胺酸、麩胺酸、天冬胺酸、半胱胺酸、離胺酸、白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、阿斯巴甜糖及其類似物。某些調配物亦包括蛋白質賦形劑，諸如血清白蛋白(例如人類血清白蛋白(HSA)及重組人類白蛋白(rHA))、明膠、酪蛋白及其類似物。

【0198】 一些組合物包括多元醇。多元醇包括糖(例如甘露糖醇、蔗糖、海藻糖及山梨糖醇)及多元醇(諸如丙三醇及丙二醇)及聚乙二醇(PEG)及相關物質。多元醇為親液的。其在液體及凍乾調配物中為適用穩定劑，以保護蛋白質免受物理及化學降解過程。多元醇亦適用於調節調配物之張力。

【0199】 某些組合物包括甘露糖醇作為穩定劑。其通常與凍乾保護劑(例如蔗糖)一起使用。山梨糖醇及蔗糖適用於調節張力且作為穩定劑以

在運輸期間避免冷凍-解凍應力或在製造製程期間避免產生塊狀產物。PEG適用於使蛋白質穩定及充當低溫保護劑且就此而言可用於本發明中。

【0200】 一些調配物中可包括糖類，包括單醣、二醣、三醣、四醣及寡醣；衍生化糖，諸如醛醣醇、醛糖酸、酯化糖及其類似物；及多醣或糖聚合物。舉例而言，適合之碳水化合物賦形劑包括：單醣，諸如果糖、麥芽糖、半乳糖、葡萄糖、D-甘露糖、山梨糖及其類似物；雙醣，諸如乳糖、蔗糖、海藻糖、纖維二糖及其類似物；多醣，諸如棉子糖、松三糖、麥芽糊精、葡聚糖、澱粉及其類似物；及醛醣醇，諸如甘露糖醇、木糖醇、麥芽糖醇、乳糖醇、木糖醇山梨糖醇(葡萄糖醇)、肌醇及其類似物。

【0201】 某些調配物中可包括界面活性劑。界面活性劑通常用於防止、最小化或減少蛋白質吸附至表面及隨後在空氣-液體、固體-液體及液體-液體界面處聚集，且控制蛋白質構形穩定性。適合之界面活性劑包括例如聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、山梨糖醇酐酯之其他脂肪酸酯、曲拉通(Triton)界面活性劑、卵磷脂、泰洛沙泊(tyloxapal)及泊洛沙姆(poloxamer) 188。

【0202】 在一些態樣中，醫藥組合物中包括一或多種抗氧化劑。可使用抗氧化劑賦形劑來防止蛋白質氧化降解。就此而言，還原劑、氧/自由基清除劑及螯合劑為適用的抗氧化劑。抗氧化劑通常具有水溶性且在產品的整個儲存壽命期間維持其活性。EDTA為另一適用抗氧化劑。

【0203】 某些調配物包括作為蛋白質輔因子且為形成蛋白質配位複合物所必需的金屬離子。金屬離子亦可抑制使蛋白質降解之一些過程。舉例而言，鎂離子(10-120 mM)可用於抑制天冬胺酸異構化成異天冬胺酸。

【0204】 某些調配物中亦可包括張力增強劑。此類試劑之實例包括

鹼金屬鹵化物，較佳為氯化鈉或氯化鉀；甘露糖醇；及山梨糖醇。

【0205】 某些調配物中可包括一或多種防腐劑。當研發涉及自相同容器抽取超過一次的多劑量非經腸調配物時，需要防腐劑。其主要功能為在藥品的整個儲存壽命或使用期間抑制微生物生長且確保產品無菌。適合之防腐劑包括苯酚、間甲酚、對甲酚、鄰甲酚、氯甲酚、苯甲醇、亞硝酸苯汞、苯氧基乙醇、苯基醇、甲醛、氯丁醇、氯化鎂(例如六水合物)、對羥基苯甲酸烷酯(甲基、乙基、丙基、丁基及其類似物)、氯苄烷銨(benzalkonium chloride)、苄索氯銨(benzethonium chloride)、去氫乙酸鈉、硫柳汞、苯甲酸、水楊酸、氯己定(chlorhexidine)或其於水性稀釋劑中的混合物。

【0206】 醫藥組合物經調配可與其預期投與途徑相容。投與途徑的實例為靜脈內(IV)、皮內、吸入、經皮、局部、經黏膜及直腸投與。

【0207】 適於非經腸投與(例如靜脈內、皮下、眼內、腹膜內、肌肉內)的調配組分包括無菌稀釋劑，諸如注射用水、生理鹽水溶液、非揮發性油、聚乙二醇、丙三醇、丙二醇或其他合成溶劑；抗細菌劑，諸如苯甲醇或對羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑，諸如EDTA；緩衝液，諸如乙酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽；及張力調節劑，諸如氯化鈉或右旋糖。

【0208】 對於靜脈內投與，適合的載劑包括生理鹽水、抑菌水、Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.)或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)。載劑在製造條件下應為穩定的且應防止微生物。載劑可為含有例如水、乙醇、多元醇(例如丙三醇、丙二醇及液態聚乙二醇)之溶劑或分散介質以及其適合混合物。

【0209】 關於取決於遞送形式之適當調配物的其他指南提供於例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第22版, (Loyd V. Allen編), Pharmaceutical Press (2013)。

【0210】 醫藥調配物可為無菌的。滅菌可藉由任何適合之方法，例如經由無菌過濾膜過濾實現。在凍乾組合物之情況下，可於凍乾及復原之前或之後進行過濾滅菌。如實例7及8所展現，本文所描述之可活化HBPC即使在相對較高濃度下亦呈現相對聚集抗性。因此，在另一態樣中，本文提供包含本文所描述之可活化HBPC中之任一者及水的組合物，其中可活化HBPC以至少1 mg/mL之濃度存在，且其中該組合物包含至少約95%單體可活化HBPC、或至少約96%單體可活化HBPC、或至少約97%單體可活化HBPC、或至少約98%單體可活化HBPC、或至少約99%單體可活化HBPC。如本文所用，術語「單體可活化HBPC」係指呈非聚集形式之可活化HBPC。在此等某些態樣中，組合物包含至少約2 mg/ml及至少約95%單體可活化HBPC、或至少約96%單體可活化HBPC、或至少約97%單體可活化HBPC、或至少約98%單體可活化HBPC、或至少約99%單體可活化HBPC。在一些態樣中，組合物包含至少約3 mg/ml及至少約95%單體可活化HBPC、或至少約96%單體可活化HBPC、或至少約97%單體可活化HBPC、或至少約98%單體可活化HBPC、或至少約99%單體可活化HBPC。在一些態樣中，組合物包含至少約4 mg/ml及至少約95%單體可活化HBPC、或至少約96%單體可活化HBPC、或至少約97%單體可活化HBPC、或至少約98%單體可活化HBPC、或至少約99%單體可活化HBPC。單體可活化HBPC之百分比可容易地藉由例如實例7中所說明之尺寸排阻(SE)-HPLC測定，其中單體可活化HBPC百分比係以對應於單體可

活化HBPC之峰面積基於總峰面積之百分比的形式測定。

實例

【0211】 此實例章節中的實例係為了說明，而非為了限制而提供。

實例1：可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽之構築及表現

【0212】 在此實例中，製備具有**圖1**所示之結構的兩種說明性可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC：複合物57及複合物67。參看**圖1**，可活化抗EGFR、抗CD3 HBPC中之各者以如下文所描述之三種多肽構築：

(a)第一多肽，其包括CD3遮蔽部分(MM1) **100**、第一可裂解部分(CM1) **101**、抗CD3 scFv **102** (包括經由連接子連接之VH1及VL1序列)、一起標示為**103**的經由鉸鏈區**109**連接至第一Fc域(Fc1)**104**的抗EGFR重鏈可變域(VH2)(頂部)及CH1域(底部)；及

(b)第二多肽，其包括EGFR遮蔽部分(MM2) **105**、第二可裂解部分(CM2) **106**及一起標示為**107**之抗EGFR輕鏈可變域(VL2)(頂部)及恆定輕鏈域(CL)(底部)；及

(c)第三多肽，其包括鉸鏈區**110**及第二Fc域(Fc2) **108**。如**圖1**中所見，第一及第二Fc域彼此結合，且抗EGFR重鏈及輕鏈可變域形成特異性結合於EGFR之EGFR靶向域。複合物57及複合物67包括相同抗EGFR靶向域，但包括不同抗CD3 scFv。複合物67之組分列於表4A至表4C中，且複合物57之組分列於表5A至表5C中。

表4A.複合物67第一多肽組分

名稱	第一多肽				
	MM1	CM1	scFv	VH2	$Fc1^{\Delta}$
第一多肽 SEQ ID NO:30*,++	ML15 SEQ ID NO:1	0011 SEQ ID NO:73	i2C SEQ ID NO:11	C225v5 SEQ ID NO:21	SEQ ID NO:23

*對應聚核苷酸序列為SEQ ID NO:112 (無論是否存在於基因中，末端離胺酸不存在於經純化蛋白質中)或SEQ ID NO:139。

++含有N端間隔子，SEQ ID NO:33。

ΔFc1位於CH1 (SEQ ID NO:26)-鉸鏈(SEQ ID NO:34)序列之C端處。

表4B.複合物67第二多肽組分

名稱	第二多肽			
	MM2	CM2	VL2	恆定輕鏈(CL)
第二多肽 SEQ ID NO:31*,++	CF41 SEQ ID NO:13	2008 SEQ ID NO:14	C225v5 SEQ ID NO:22	CL SEQ ID NO:25

*對應聚核苷酸序列為SEQ ID NO:113或替代地SEQ ID NO:115。

++含有N端間隔子，SEQ ID NO:117。

表4C.複合物67第三多肽組分

名稱	第三多肽
	Fc2
第三多肽 SEQ ID NO:32*,++	SEQ ID NO:28

*對應聚核苷酸序列為SEQ ID NO:114 (無論是否存在於基因中，末端離胺酸不存在於經純化蛋白質中)或SEQ ID NO:141。

++含有位於Fc2之N端處的鉸鏈(SEQ ID NO:35)。

表5A.複合物57第一多肽

名稱	第一多肽				
	MM1	CM1	scFv	VH2	Fc1Δ
第一多肽 SEQ ID NO:38*,++	H20GG SEQ ID NO:72	0011 SEQ ID NO:2	v16 SEQ ID NO:122	C225v5 SEQ ID NO:21	 SEQ ID NO:23

*對應聚核苷酸序列為SEQ ID NO:143 (無論是否存在於基因中，末端離胺酸不存在於經純化蛋白質中)或SEQ ID NO:142。

++含有N端間隔子(SEQ ID NO:117)。

[Δ]Fc1位於CH1 (SEQ ID NO:26)-鉸鏈(SEQ ID NO:34)序列之C端處。

表5B.複合物57第二多肽

名稱	第二多肽			
	MM2	CM2	VL2	恆定輕鏈(CL)
第二多肽 SEQ ID NO:31[*,++]	CF41 SEQ ID NO:13	2008 SEQ ID NO:14	C225v5 SEQ ID NO:22	CL SEQ ID NO:25

*對應聚核苷酸序列為SEQ ID NO:113或替代地SEQ ID NO:115。

[++]含有N端間隔子，SEQ ID NO:117。

表5C.複合物57第三多肽組分

名稱	第三多肽
	Fc2
第三多肽 SEQ ID NO:32[*,++]	SEQ ID NO:28

[*]對應聚核苷酸序列為SEQ ID NO:114 (與存在於基因中無關，末端離胺酸不存在於經純化蛋白質中)或SEQ ID NO:141。

[++]含有位於Fc2之N端處的鉸鏈(SEQ ID NO:35)。

對照可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽之構築

【0213】在本文中稱為「CI106」之對照可活化雙特異性構築體係如以引用之方式併入本文中之國際專利申請公開案第WO 2019/075405號中所描述來製備。CI106為可活化雙臂二價雙特異性構築體，其由對應於兩個相同重鏈(兩個第一多肽)及相同輕鏈(兩個第二多肽)之四個多肽構成，其中各重鏈及輕鏈形成雙特異性構築體之臂。CI106為「二價的」，因為其具有兩個各類型之結合域(亦即兩個EGFR結合域及兩個CD3結合域)。輕鏈之胺基酸序列與複合物67及複合物57之第二多肽之胺基酸序列一致。CI106之重鏈及複合物67之第一多肽具有以下相同組分：間隔子、可裂解部分、抗EGFR VH、可裂解部分。CI106之重鏈及複合物57之第一

多肽具有以下相同組分：間隔子、抗CD3 MM/MM1、可裂解部分及抗CD3 VL/VH (及相同抗CD3 scFv)以及抗EGFR VH。對於CI106，所有四個靶向域(兩個抗CD3結合域及兩個抗EGFR結合域)均經遮蔽。CI106之組分提供於表6A至表6B中。

表6A.CI106重鏈組分

名稱	重鏈				
	抗CD3遮蔽部分	可裂解部分	抗CD3 scFv	抗EGFR重鏈可變域	Fc $^{\Delta}$
CI106 SEQ ID NO:123$^{*,++}$	H20GG SEQ ID NO:72	0011 SEQ ID NO:2	v16 SEQ ID NO:122	C225v5 SEQ ID NO:21	SEQ ID NO:124

*對應聚核苷酸序列為SEQ ID NO:125 (蛋白質似乎在表現/純化期間損失末端離胺酸)。

$^{++}$含有N端間隔子(SEQ ID NO:116)。

$^{\Delta}$Fc域位於CH1 (SEQ ID NO:26)-鉸鏈(SEQ ID NO:34)序列之C端處。

表6B.CI106輕鏈組分

名稱			輕鏈	
	抗EGFR MM (MM2)	CM 2	抗EGFR VL2	恆定輕鏈
CI106 LC SEQ ID NO:31$^{*,++}$	CF41 SEQ ID NO:13	2008 SEQ ID NO:14	C225v5 SEQ ID NO:22	CL SEQ ID NO:25

*對應聚核苷酸序列為SEQ ID NO:113或替代地SEQ ID NO:115。

++含有N端間隔子，SEQ ID NO:117。

實例2. 可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽與EGFR+ HT-29細胞及CD3ε+ Jurkat細胞之結合

【0214】 為評定所描述之抗EGFR及抗CD3遮蔽肽是否可抑制可活

化異源多聚雙特異性多肽與EGFR及CD3之結合，進行基於流動式細胞測量術之結合分析。

【0215】在補充有10%熱滅活胎牛血清(HI-FBS，Life Technologies，目錄號10438-026)之RPMI-1640+glutamax (Life Technologies，目錄號72400-047)中培養HT-29-luc2 (Perkin Elmer, Inc.，Waltham，MA (正式名稱Caliper Life Sciences, Inc.))及Jurkat (純系E6-1、ATCC、TIB-152)細胞。如所指示，「經活化」(本文中標註為「act」)分子係呈經遮蔽HBPC形式產生，且經蛋白質分解裂解以產生經活化形式。在實驗之前產生可活化HBPC但不對其進行蛋白分解裂解。測試以下多肽複合物：act-CI106 (二價雙臂雙特異性構築體)、act-複合物57 (HBPC)及act-複合物67 (HBPC)及可活化(經遮蔽) HBPC複合物57、(經遮蔽)HBPC複合物67及雙重遮蔽、二價、雙臂雙特異性構築體CI106。如實例1中所指出，以CD3結合子(抗CD3 scFv v16)及遮蔽子(MM H20GG)之一個組合用於CI106及複合物57中，且以CD3結合子(抗CD3 scFv I2C)及遮蔽子(ML15)之不同組合用於複合物67中。

【0216】用Versene™ (Life Technologies，目錄號15040-066)剝離HT29-luc2細胞，洗滌，依大約150,000個細胞/孔塗佈接種於96孔培養盤中，且再懸浮於50 μL經活化或可活化(經遮蔽) HBPC中。對Jurkat細胞計數且如關於HT29-luc2細胞所描述塗佈接種。以圖2A及圖2B中所指示之濃度開始滴定經活化(未遮蔽)或可活化(經遮蔽)HBPC之效價，之後於FACS染色緩衝液+ 2% FBS (BD Pharmingen，目錄號554656)中進行3倍連續稀釋。在4℃下在振盪下培育細胞約1小時，收集，且用2×200 μL之FACS染色緩衝液洗滌。將細胞再懸浮於50 μL之Alexa Fluor 488結合抗人

類IgG Fc (10 μg/ml，Jackson ImmunoResearch)中且在4℃下在振盪下培育約1小時。收集細胞，洗滌，且再懸浮於最終體積200 μL的含有2.5 μg/ml 7-AAD (BD Biosciences，目錄號559925)之FACS染色緩衝液中。單獨使用經二級抗體染色之細胞作為陰性對照。在Attune NxT流動式細胞儀上獲取數據，且使用FlowJo® V10 (Treestar)計算活細胞之中值螢光強度(MFI)。扣除背景值之MFI數據於GraphPad Prism中，使用曲線擬合分析法作圖。

【0217】 如圖2A至圖2B中所示，相對於經活化(未遮蔽)複合物57、經活化複合物67及經活化CI106，可活化HBPC複合物57及複合物67以及對照CI106展現EGFR及CD3目標結合之減少。結合減少由結合曲線之向右偏移表示。此細胞上結合實驗中，複合物57之EGFR遮蔽效率為105，複合物67為338，且CI106為594。

實例3. 可活化及經活化HBPC之生物活性

【0218】 使用細胞毒性分析來分析可活化(遮蔽)及經活化(未遮蔽)HBPC之生物活性。人類PBMC係購自Stemcell Technologies (Vancouver，Canada)且與EGFR表現癌細胞株HT29-luc2 (Perkin Elmer, Inc.，Waltham，MA (正式名稱Caliper Life Sciences, Inc.))以5:1之E (CD3+):T比率於補充有5%熱滅活人類血清之RPMI-1640+glutamax (Sigma，目錄號H3667)中共培養。測試act-CI106、act-複合物57及act-複合物67以及可活化(經遮蔽)CI106、複合物57及複合物67之滴定。48小時後，使用ONE-GloTM螢光素酶分析系統(Promega，Madison，WI目錄號E6130)評估細胞毒性。於Infinite® M200 Pro (Tecan Trading AG，Switzerland)上量測發光。計算細胞毒性百分比，且用曲線擬合分析於

GraphPad PRISM中繪圖。藉由計算EC50比較經活化分子之效力。遮蔽效率計算為各分子之原EC50與經活化EC50之比率。

【0219】 如圖3A及圖3B中所示，相對於經活化(未遮蔽)雙特異性抗體，可活化(經遮蔽) HBPC具有偏移劑量反應曲線。在此分析中，圖3A中之資料指示CI106之遮蔽效率為29,650且複合物57之遮蔽效率為1,034。圖3B中之資料指示CI106之遮蔽效率為26,537且複合物67之遮蔽效率為7,141。基於使用此分析之多個實驗，複合物57大體上展現相比複合物67降低10-42倍之效力。

實例4.小鼠中形成之HT29腫瘤之HBPC誘導消退

【0220】 在此實例中，分析可活化(經遮蔽) HBPC複合物67及對照CI106誘導人類PBMC移植NSG小鼠中形成之HT29異種移植腫瘤之消退或減少其生長的能力。

【0221】 根據現有程序培養人類大腸癌細胞株HT29-luc2 (Perkin Elmer, Inc.，Waltham，MA)。經純化冷凍人類PBMC係獲自Hemacare, Inc. (Van Nuys，CA)。NSG (NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Wjl/SzJ)小鼠係獲自Jackson Laboratories (Bar Harbor，ME)。

【0222】 第0天，在右側腹於100 μL RPMI + Glutamax無血清培養基中對各小鼠皮下接種2×10^6個HT29-luc2細胞。在第3天以1:1之CD3+ T細胞與腫瘤細胞比率投與(i.p.)來自單一供體的先前冷凍之PBMC。當腫瘤體積達至150-200 mm^3 (大約第12天)時，將小鼠隨機分為處理組且根據表7靜脈內給藥。每週量測腫瘤體積及體重兩次。調節複合物67之劑量水準以考慮到CI106與複合物67之間的分子量差異。

表7. HT29-luc2異種移植研究之分組及劑量。

組	計數	處理	劑量(mg/kg)
1	8	媒劑	N/A
2	8	CI106雙重遮蔽、二價雙臂雙特異性構築體	1.0
3	8	複合物67可活化(經遮蔽)HBPC	0.2
4	8	複合物67可活化(經遮蔽)HBPC	0.6
5	8	複合物67可活化(經遮蔽)HBPC	1.8

【0223】 如描繪初始處理劑量後(第0天)腫瘤體積與天數之圖表的圖4中所示，複合物67對HT29-luc2異種移植腫瘤之生長具有劑量依賴性效應。複合物67在等效劑量(1 mg/kg之CI106及0.6 mg/kg之複合物67)下展現比對照CI106更強效的抗腫瘤活性；p=0.0099 RMANOVA及Dunnett's)。

實例5.用可活化HBPC處理後，小鼠中已形成之HCT116腫瘤之腫瘤消退

【0224】 分析經活化(未遮蔽) HBPC act-複合物67及可活化(經遮蔽)HBPC複合物67誘導人類T細胞移植NSG小鼠中形成之HCT116異種移植腫瘤消退或減少其生長的能力。根據現有程序於RPMI + Glutamax + 10% FBS中培養人類大腸癌細胞株HCT116 (ATCC)。如實例4中所描述實現腫瘤模型。根據表8對小鼠給藥。

表8. HCT116異種移植研究之分組及劑量。

組	計數	處理	劑量(mg/kg)
1	8	媒劑	N/A
2	8	複合物67 (經活化，未遮蔽)	0.3
3	8	複合物67 (經活化，未遮蔽)	1.0
4	8	複合物67 (可活化，經遮蔽)	1.0
5	8	複合物67 (可活化，經遮蔽)	3.0

實例6：評估用陶瓷羥磷灰石層析(CHT)純化後之單體百分比

【0225】 使用陶瓷羥磷灰石層析管柱純化雙重遮蔽CI106對照及可活化(經遮蔽)HBPC複合物67，以比較在純化期間高濃度下之二聚化量。此藉由分析純化過程中各步驟之單體百分比來評定。

【0226】將樣本裝載於載有20 g/L樹脂之CHT I型, 40 μm珠粒管柱(Biorad目錄號：157-0040及#157-0041)上。用平衡緩衝液10 mM NaPO4、100 mM組胺酸緩衝液pH 6.5洗滌管柱，隨後依2 mL溶離份，針對CI106使用10 mM NaPO4、100 mM組胺酸200 mM離胺酸-HCl緩衝液(pH 6.5)溶離，且針對複合物67使用10 mM NaPO4、100 mM組胺酸100 mM離胺酸-HCl緩衝液(pH 6.5)溶離。以2 mL溶離份收集CI106且隨後彙集五個溶離份形成溶離液。CI106之收集峰始於約25 mAU且止於約300 mAU。複合物67收集於一個試管中，收集峰始於100 mAU且止於500 mAU。之後為pH 7.0下之500 mM NaPO4的剝除緩衝液(strip buffer)步驟。各溶離份之蛋白質濃度藉由280 nm之波長下的UV吸收定量。各溶離份中之單體百分比係基於總峰面積藉由SE-HPLC (分析級尺寸排阻層析)測定。

【0227】在層析之結合階段期間，蛋白質首先結合於管柱頂部且僅在上部部位變滿時沿管柱向下移動。此使得分子在管柱上處於高濃度下。CI106及複合物67之多聚形式對管柱之結合親和力比單體形式更強，因此需要更強緩衝液以完全自管柱移除。因此，當管柱用較弱緩衝液溶離且隨後用更強緩衝液剝除時，相比於剝除液，溶離液之二聚體百分比較低(較高的單體百分比)。如表10中所示，複合物67 (可活化HBPC)運行使得溶離液中之單體百分比增加7.6%，在管柱上留下高分子量物質直至剝除步驟為止，造成引起溶離液中回收77%。將此與CI106運行比較，CI106運行使得溶離液中之單體百分比降低5.4%，成為65.0%，儘管有較多二聚物質(單體僅30.6%)保持於管柱上直至剝除為止，仍造成溶離液中回收81%。

表9. CHT層析結果

分子	負載中之單體%	溶離液中之單體%	溶離液中之回收%	剝除液中之單體%	剝除液中之回收%
複合物67	90.9	98.5	77	無資料	無資料
CI106對照	70.4	65.0	81	30.6	9

【0228】 此等結果表明，當在管柱上處於高濃度下時，複合物67不進行額外二聚化，使得移除幾乎所有高分子物種，溶離液中之單體為98.5%，相比之下，CI106中僅為65%。對於CI106，溶離液池中之高分子物種比原始負載中更多。複合物67之改良之特性使得能夠經由CHT 1型層析純化高單體複合物67。然而，CI106無法藉此或藉由所評估之任何結合/溶離層析方法純化，因為當CI106在管柱上處於高濃度下時會發生二聚化。

實例7：經由在離心濃縮器中濃縮評定濃度依賴性二聚化

【0229】 在離心濃縮及於最高濃度下過夜培育之後，比較複合物67、複合物57及雙重遮蔽對照CI106之蛋白質A及SEC純化製劑的單體百分比。

【0230】 藉由蛋白質A及SEC純化複合物67、複合物57及CI106，隨後調配於低pH緩衝液(10 mM乙酸鹽、100 mM離胺酸，pH 6)中。將樣本1:15稀釋至PBS (753-45-01)中且在各濃度下使用Pierce™蛋白質濃縮器PES 10K MWCO 0.5 ml (Thermo Fisher目錄號88513)藉由14,000 RPM離心2分鐘來濃縮。儲存最高濃度之樣本過夜且評定單體百分比。所得濃度及單體百分比之量展示於表10及圖8中。

表10.單體可活化HBPC百分比與總蛋白濃度

複合物67		**複合物57**		**CI106於PBS中**	
濃度mg/ml	**單體%**	**濃度mg/ml**	**單體%**	**濃度mg/ml**	**單體%**
1.0	99.1	1.0	98.6	1.1	94.4
3.2	99.0	2.4	98.4	3.58	93.0
5.4	98.9	3.6	98.3	5.67	90.9
6.5	99.0	4.0	98.2	7.27	88.6
過夜	98.9	過夜	97.9		

【0231】 **圖6**及表10展示隨著濃度增加，複合物67維持於高單體百分比(98%-99%)及溶液中之極低聚集下。此係與CI106比較，CI106隨濃度增加展示顯著濃度依賴性二聚化。複合物57展示極少濃度依賴性二聚化，隨著濃度增加仍維持穩定單體百分比。複合物67亦在於最高濃度下過夜培育期間維持單體百分比，表明單體百分比在較高濃度下之穩定性。

實例8：可活化抗EGFR、抗CD3 TCB構築體CI107之安全性及功效

【0232】 在此研究中，於臨床前模型中評估具有與CI106對照物(上文所描述之)相同之結構型式的抗EGFR、抗CD3 TCB構築體CI107之安全性及功效，以評定治療表現EGFR之腫瘤的治療潛力。CI107係如國際專利申請案公開案第WO 2019/075405號中所描述來製備，該公開案以引用之方式併入本文中。CI107 TCB構築體在此實例中替代地稱作「T細胞接合雙特異性抗體」或「TCB」。

方法

動物研究

【0233】 根據控管進行各研究之機構的實驗動物照護及使用委員會(Institutional Animal Care and Use Committee)法規進行所有動物研究。由CytomX Therapeutics, Inc (CytomX)進行小鼠異種移植研究，且由Altasciences (Everett，WA)進行食蟹獼猴研究。所有動物研究遵循由USDA動物福利法(Animal Welfare Act)及實驗動物照護及使用指南所列之法規。

材料

【0234】 由CytomX Therapeutics, Inc. (參見WO 2016/014974及WO 2019/075405)產生此研究中所描述之所有TCB及其他構築體，包括

CI107、CI128、CI020、CI011、CI040、CI048及CI104。CI107、CI128、CI020、CI011、CI040及CI104具有與CI106相同之結構型式。CI048對應於經活化CI011。經活化TCB係藉由用尿激酶類纖維蛋白溶酶原活化子(uPA)活體外處理，繼之以SEC純化產生(Desnoyers 2013)。HT29-Luc2細胞係獲自Caliper Life Sciences (Hopkinton，MA)，且HCT116及Jurkat細胞係獲自美國菌種保藏中心(American Type Culture Collection；ATCC)。人類周邊血液單核細胞(PBMC)係以來自個別供體之細胞的冷凍保存小瓶形式自HemaCare公司(Northridge，CA)、AllCells (Alameda，CA)或STEMCELL Technologies (Seattle，WA)獲得。NOD.Cg-Prkcdscid Il2rg tm1Wjl/SzJ (NSG)小鼠係獲自Jackson Laboratories (Sacramento，CA)。

細胞結合分析

【0235】將HT29及Jurkat細胞維持於完全培養基中。使用Versene™細胞解離緩衝液收集HT29細胞。細胞在250× g下離心5-10分鐘且再懸浮於含有2% FBS之FACS緩衝液(BD Pharminogen)中。細胞以150,000個/孔塗佈接種於V形底96孔培養盤中且用藉由3倍連續稀釋於FACS緩衝液中獲得之各種濃度的複合物07或經活體外蛋白酶活化CI104處理，HT29及Jurkat細胞以1.5 μM CI107開始，HT29細胞以0.05 μM經活化CI104開始，且Jurkat細胞以0.5 μM經活化CI104開始。在4℃下培育細胞1小時，用FACS緩衝液洗滌兩次，且再懸浮於10 μg/ml Alexa Fluor 647抗人類Fc二級抗體中。隨後在4℃下避光培育細胞30-60分鐘，用FACS緩衝液洗滌兩次，再懸浮於含有7-AAD之FACS緩衝液中，且於MACSQuant流動式細胞儀(Miltenyi Biotech)上進行分析。針對二級抗體

背景信號校正平均螢光強度資料，於GraphPad Prism中圖示，且計算EC50值。

細胞毒性分析

【0236】 將HCT116-Luc2或HT29-Luc2於RPMI + 5%人類血清中以10,000個細胞/孔塗佈接種至96孔白色平底組織培養物處理培養盤(Costar #3917)中。新鮮解凍人類PBMC且用RPMI + 5%人類血清洗滌兩次，且將100,000個PBMC於RPMI + 5%人類血清中添加至含有HCT116-Luc2或HT29-Luc2之孔中。隨後將經蛋白酶活化之TCB或CI107以藉由3倍連續稀釋獲得之各種濃度添加至孔中。對照孔含有未處理目標細胞+效應細胞、僅目標細胞、僅效應細胞或僅培養基。隨後在37℃及5% CO2下培育培養盤大約48小時。使用ONE-Glo螢光素酶分析系統(Promega，#E6120)及Tecan酶標儀來量測細胞活力。如下計算細胞毒性百分比：(1-(實驗RLU/未處理平均RLU))×100。

活體外T細胞活化及細胞介素分析

【0237】 藉由於與HT29-Luc2或HCT116-Luc2細胞共培養之PBMCs中誘導CD69表現來量測T細胞活化。HT29-Luc2或HCT116-Luc2細胞以10,000個細胞/孔塗佈接種於U形底非黏附培養盤中。新鮮解凍人類PBMC且用含有血清之RPMI洗滌兩次，且將100,000個PBMC/孔添加至含有腫瘤細胞之培養盤。僅接種含有PBMC之兩個複製培養盤以用於流動式細胞測量術補償對照。於培養基中製備CI107、經活化CI107或CI128之三倍連續稀釋液且添加至塗佈接種細胞。在37℃及5% CO_2下培育細胞16小時。為準備用於流動式細胞測量術分析，在250×g下離心培養盤10-15分鐘。移除上清液用於細胞介素分析，將Fc阻斷劑(Human TruStain FcX，

BioLegend)添加至各孔中，且培育培養盤10分鐘。將含有抗CD45-FITC (BioLegend)、抗CD3太平洋藍(BioLegend)、抗CD8a-APC (BioLegend)及抗CD69-PE-Cy7 (BioLegend)或適當補償對照之抗體混合物添加至孔，且將培養盤在振盪下在4℃下避光培育30-60分鐘。隨後用FACS緩衝液洗滌培養盤且再懸浮於含有7-AAD之FACS緩衝液中。使用Attune流動式細胞儀來量測螢光，且收集15,000個事件代表PBMC。

【0238】 對於細胞介素分析，使用Meso Scale Discovery U-PLEX培養盤分析(Meso Scale Diagnostics，Rockville，MA)。遵循製造商之方案準備U-PLEX培養盤以評估MCP-1、TNF-α、IL-6、IL-2及IFN-γ之含量。稀釋自與PBMC共培養之HT29-Luc2或HCT116-Luc2收集且用經遮蔽(可活化)CI107、經活化(在本文中亦被稱作「act-」) CI107或CI128處理的上清液樣本，添加至培養盤，且遵循製造商說明書處理。

活體內功效研究

【0239】 對於活體內實驗，在攜帶HT29-Luc2或HCT116腫瘤且移植人類T細胞之小鼠中量測TCB對腫瘤生長之效應，該等人類T細胞由腹膜內(IP)注射人類PBMC產生。在第0天將兩百萬個HT29-Luc2或HCT116細胞於100 μl無血清RPMI中皮下注射至磁性NSG小鼠之側腹。新近解凍來自單一供體之冷凍PBMC且在第3天於100-200 μL RPMI + Glutamax無血清培養基中經由IP注射投與。先前表徵了PBMC之CD3+ T細胞百分比，且待用於活體內投與之PBMC的數目係基於1:1之CD3+ T細胞與腫瘤細胞比率。將大約第12天之腫瘤量測值用於對小鼠隨機分組，之後用TCB、對照物品或媒劑靜脈內(IV)給藥。用測試物品持續3週每週對動物給藥，且每週記錄腫瘤體積及體重兩次。使用經活化TCBCI104進行活體

內研究。CI104構築體僅在用於將CD3遮蔽子繫栓至scFv的可裂解連接子方面不同於CI107。在活體外蛋白酶活化以完全移除遮蔽子後，經活化CI104與經活化CI107相同且可用以評定經活化CI107之活性，且後續活體外細胞毒性研究驗證了經活化CI104之活性與經活化CI107相同。

非人類靈長類動物安全性研究

【0240】 雄性食蟹獼猴在第1天接受減緩IV推注注射測試物品或視測試物品而定在第1天及第15天注射一次。在投與測試物品後，每天進行兩次臨床觀測。在各給藥後時間點收集血液樣本用於細胞介素釋放、血清化學、血液學及毒物動力學之分析。使用Life Technologies Monkey Magnetic 29-Plex Panel套組(Thermo Fisher Scientific，Waltham，MA)對血清樣本進行細胞介素分析。對於毒物動力學分析，在裝運之前將樣本處理成血漿且儲存在-60至-86℃下以用於由AIT Bioscience (Indianapolis IN)或CytomX分析。使用抗個體基因型捕捉抗體及抗人類IgG (Fc)捕捉抗體藉由ELISA來量測測試物品之血漿濃度。使用利用Phoenix WinNonlin v6.4 (Certara，Princeton，NJ)之非房室分析藉由Northwest PK溶液進行毒物動力學分析。

結果

【0241】 CI107經設計為含有抗EGFR及抗CD3域的雙重遮蔽(可活化)雙臂二價雙特異性分子。使用具有與重鏈之N端融合之SP34衍生抗CD3ε scFv的西妥昔單抗衍生抗體產生CI107。CI107具有含使Fc功能緘默之突變的人類IgG1 Fc域。為產生CI107，使用側接可撓性富Gly-Ser肽連接子之蛋白酶可裂解受質連接子將用於抗EGFR抗體組分之特異性遮蔽肽與輕鏈之N端融合，如先前描述(Desnoyers 2013)。類似地使用蛋白酶可

裂解受質連接子將對抗CD3組分具有特異性之遮蔽肽添加至scFv。CI107減弱Fc效應功能以使表現FcγR之細胞的交聯減至最少。該設計意欲使富蛋白酶腫瘤微環境中之目標結合及活性最大化，同時使正常組織中之結合及活性最小化。在整個此實例中使用之所有比較性TCB含有具有不同可裂解性程度的EGFR及CD3結合域、遮蔽子及連接肽。CI011及CI040為CI104及CI107之第一代型式。CI104及CI107分子含有最佳化CD3 scFv、下一代可裂解連接子及額外Fc緘默化突變。CI104及CI107具有相同遮蔽子光罩EGFR與CD3結合域，但不同之處為CD3蛋白酶連接子；然而，在蛋白酶活化之後，經活化TCB相同。CI128用作非靶向對照，其中EGFR結合子經不相關抗體(抗RSV)置換。

遮蔽削弱細胞表面上之EGFR結合。

【0242】評定EGFR結合域之遮蔽是否削弱表現於細胞表面上之EGFR的結合，量測CI107及比較性經活化TCB構築體(亦即act-TCB)與表現EGFR之HT29及HCT116細胞的結合。

【0243】將目標細胞與濃度增加之CI107或比較性經活化構築體一起培育，且藉由流動式細胞測量術評估結合。如圖7A及圖7B中所示，相較於經活化TCB CI107，CI107中存在EGFR遮蔽子實質上減弱表現於細胞表面上之EGFR的結合。經活化TCB構築體以0.17 nM之計算Kd結合於HT29細胞，而結合CI107之Kd為91.28 nM，表示相較於經活化TCB，結合減少超過500倍。使用HCT116細胞獲得類似結果。亦評估含有與CI107相同之抗CD3模組但缺乏EGFR靶向的非靶向對照TCB，亦即CI128之結合。此對照並不結合於HT29或HCT116細胞(參見圖7A及圖7B)。

遮蔽削弱淋巴球表面上之CD3結合。

【0244】 為判定抗CD3結合域之遮蔽是否削弱CI107與淋巴球表面上之CD3的結合，量測CI107及經活化CI107 (亦即經活化TCB)與Jurkat細胞之結合。如圖7C中所示，經活化TCB以0.62 nM之Kd結合於Jurkat細胞。然而，未偵測到CI107結合，且無法計算Kd。經活化對照CI128以與經活化TCB類似之親和力結合Jurkat細胞。

【0245】 總之，此等資料表明CI107中之抗EGFR及抗CD3結合域的雙重遮蔽減弱與表現EGFR或CD3之細胞的結合。

遮蔽減弱PBMC共培養物中之細胞毒性及T細胞活化。

【0246】 為解決用CI107靶向EGFR是否可引起抗腫瘤細胞效應，進行活體外細胞毒性分析。將表現螢光素酶之HT29或HCT116細胞與人類PBMC共培養且與濃度增加之CI107、經活化TCB或非靶向對照CI128一起培育。培養48小時後，經由螢光素酶分析量測HCT116-Luc2或HT29-Luc2細胞之活力。如圖8A中所示，用對照CI128處理使得對與PBMC共培養之HCT116-Luc2細胞的細胞毒性最小，表明EGFR及CD3兩者之接合為細胞毒性活性所需。相比之下，經遮蔽CI107及經活化CI107 (亦即act-TCB)兩者對HCT116-Luc2細胞具有細胞毒性效應。然而，經活化TCB相比經遮蔽形式在低得多之濃度下產生細胞毒性，其EC50值分別為0.44 pM及7297 pM。在HT29-Luc2細胞中觀測到類似結果，經活化TCB之EC50值為0.25 pM且CI107為3678 pM (圖8B)。CI107中抗EGFR及抗CD3域之雙重遮蔽使得在無蛋白酶活化存在下由PBMC介導之細胞毒性活性減小大約15,000倍。

用*CI107*處理誘導*T細胞活化*標記物*CD69*之表現。

【0247】 為判定CI107是否引起T細胞活化，在用經遮蔽CI107、經

活化CI107 (亦即act-TCB)及對照CI128處理後量測與HCT116-Luc2或HT29-Luc2細胞共培養之PBMC中的CD69含量。CD69充當T細胞活化之標記物；在TCR/CD3接合之後，快速誘導T淋巴球之表面上的CD69表現且CD69充當T細胞活化及增殖之共刺激分子。用濃度增加之CI107、經活化TCB (亦即經活化CI107)或對照CI128處理與HCT116-Luc2或HT29-Luc2細胞共培養之人類PBMC16小時，且藉由流動式細胞測量術來量測CD69表現量。如圖8C中所示，CI107誘導CD69表現於與HCT116-Luc2細胞共培養之CD8+ T細胞上，其中EC50為14178 pM。相比之下，用經活化CI107處理產生EC50為7.65 pM的CD69誘導，反映相比CI107的T細胞活化曲線之大約18,000倍偏移。未觀測到非EGFR靶向對照CI128之T細胞活化，表明單獨的CD3之接合不足以進行T細胞活化。類似地，處理來自相同供體之與HT29-Luc2細胞共培養之PBMC使得經遮蔽CI107的CD69誘導之EC50值為65971 pM且經活化TCB為8.75 pM，反映CD69誘導能力之大約7500倍之差異(圖8D)。

用CI107處理引起細胞介素釋放。

【0248】 為進一步評定用TCB處理後與表現EGFR之癌細胞共培養的PBMC中之T細胞活化，評估用CI107、經活化TCB (亦即經活化CI107)或對照CI128處理後的細胞介素釋放。用濃度增加之TCB處理後16小時量測IFN-γ、IL-2、IL-6、MCP-1及TNF-α之含量。如圖9A至圖9E中所示，用濃度在104 pM範圍內之CI107處理引起量測到各細胞介素之釋放。相比之下，經活化TCB在以1-100 pM範圍內之濃度處理後引起細胞介素釋放。此等結果在不同PBMC供體細胞與癌細胞株(HCT116-Luc2與HT29-Luc2)之間大體上一致。

【0249】 總之，此等資料表明，CI107中EGFR與CD3結合域之雙重遮蔽減弱在無蛋白酶活化存在下之T細胞活化。

TCB對蛋白酶裂解之敏感性與活體內抗腫瘤功效及瘤內T細胞相關。

【0250】 活體內評估TCB之抗腫瘤功效。用媒劑(PBS)或0.3 mg/kg之具有不同蛋白酶敏感性之含連接子TCB (CI011、CI040)、不可裂解連接子(CI020)或未遮蔽雙特異性治療性CI048持續3週每週處理攜帶HT29-Luc2腫瘤且移植人類PBMC之免疫功能不全小鼠一次。預期CI020歸因於不可裂解連接子而具有最小抗腫瘤活性，而預期未遮蔽CI048具有最高功效。均含有EGFR及CD3遮蔽子的CI011及CI040歸因於不同連接肽而具有不同蛋白酶敏感性；CI040之蛋白酶敏感性大於CI011。

【0251】 如圖10A中所示，用未遮蔽TCB CI048處理引起開始治療後一週內的腫瘤消退。類似地，用經遮蔽CI011及CI040處理亦引起腫瘤消退或停滯；用CI040發現之消退與此分子中相較於CI011更大的連接子可裂解性相關。相比之下，用含有不可裂解連接子之CI020處理並不影響腫瘤生長，表明蛋白酶可裂解性為TCB之活體內抗腫瘤活性所需。

【0252】 為確定由所測試TCB介導之抗腫瘤功效是否與腫瘤中之T細胞存在相關，在動物接受1 mg/kg劑量之經遮蔽TCB或經活化TCB之後一週收集腫瘤，且進行CD3之免疫組織化學。如圖10B中所示，在用媒劑或不可裂解CI020處理後之腫瘤組織中觀測到最少數目之T細胞。相比之下，在用TCB CI040或活體外蛋白酶活化TCB CI048處理後觀測到T細胞之數目增加。此外，具有更大蛋白酶敏感性之TCB(CI040)在腫瘤中產生更大數目之T細胞。

【0253】 總之，此等資料表明TCB會產生瘤內T細胞及活體內抗腫

瘤功效，其與EGFR與CD3結合域遮蔽子對蛋白酶裂解的敏感性相關。

用CI107處理誘導已形成之異種移植腫瘤之劑量依賴性消退。

【0254】評估CI107對活體內腫瘤生長之效應。向NSG小鼠皮下植入HT29細胞，之後IP注射PBMC，且移植PBMC大約11天。隨後持續3週用媒劑、0.5 mg/kg CI107或1.5 mg/kg CI107每週處理動物一次。如圖11A中所示，用0.5 mg/kg CI107處理使得腫瘤停滯，且1.5 mg/kg CI107引起在處理開始後大約一週開始的腫瘤消退。

【0255】亦在HCT116腫瘤中評估CI107之活體內功效。腫瘤及PBMC植入後，用媒劑、0.3 mg/kg CI107、1 mg/kg CI107或0.3 mg/kg經活化TCB處理動物。如圖11B中所示，0.3 mg/kg CI107延遲HCT116腫瘤生長，而1 mg/kg CI107及0.3 mg經活化TCB在處理持續時間內引起類似程度之腫瘤消退及停滯。

【0256】此等資料表明CI107誘導腫瘤生長之劑量依賴性抑制及HT29及HCT116異種移植腫瘤之消退，且劑量高3倍之CI107的抗腫瘤活性與經活化TCB類似。

經遮蔽CI107在食蟹獼猴中提供相對於經活化CI107提高之安全性。

【0257】在食蟹獼猴研究中評估CI107之臨床前耐受性。動物接受單次投與0.06 mg/kg或0.18 mg/kg經活化CI107 (亦即act-TCB)及0.6 mg/kg、2.0 mg/kg、4.0 mg/kg或6.0 mg/kg CI107，且隨後追蹤動物以進行臨床觀測。用0.18 mg/kg經活化TCB處理之動物經歷嚴重臨床效應，包括嘔吐、食慾不振、外表蒼白、駝背姿勢及外觀消瘦，不良作用早在給藥後2小時與至多10天之間注意到。用0.06 mg/kg經活化TCB處理之動物在給藥後第1天經歷中度及短暫臨床效應，包括嘔吐及駝背姿勢；基於此等

效應之快速消退，將0.06 mg/kg定義為經活化TCB之最大耐受劑量(MTD)。相比之下，用2.0 mg/kg CI107處理之動物僅經歷短暫及輕度臨床效應(在第2天嘔吐)，且用0.6 mg/kg CI107處理之動物未經歷任何不良作用。用4.0 mg/kg CI107處理之動物經歷中等臨床效應(包括在給藥後4、8及24小時嘔吐且在第2天食慾不振)。發現用6.0 mg/kg CI107處理之動物在第2天死亡。在死亡之前注意到之臨床病徵包括給藥後之駝背姿勢、外表蒼白、嘔吐及液體糞便。因此，將4.0 mg/kg視為CI107之MTD。總體而言，經遮蔽CI107實現比經活化TCB高60倍之耐受性改良。

【0258】 亦在用經活化CI107或經遮蔽CI107處理後檢查細胞介素含量。如圖12中所示，在給藥後8小時，用經活化TCB處理之動物中的IL-6(12A)及IFN-γ (12B)之含量升高。相比之下，在用0.6 mg/kg或2.0 mg/kg CI107處理後觀測到IL-6或IFN-γ之最少改變；僅在用4.0 mg/kg CI107處理後發現此等細胞介素之含量升高。與臨床觀測一致，CI107使細胞介素釋放劑量反應偏移超過60倍。

【0259】 血清化學之分析亦證實經活化TCB與CI107之間的差異。如圖12C中所示，用經活化TCB處理引起給藥後48小時肝細胞損傷標記物天冬胺酸轉胺酶(AST)之劑量依賴性增加。相比之下，用CI107以耐受劑量水準中之任一者處理後未觀測到AST改變，表明此經遮蔽TCB之耐受性改良。

【0260】 為解決EGFR與CD3結合域之遮蔽是否影響藥物動力學，量測給藥後經活化TCB (亦即經活化CI107)及經遮蔽CI107之血漿濃度。如圖12D中所示，經活化TCB在給藥後24小時內自循環快速清除。相比之下，CI107在給藥後達7天維持於血漿中，表明遮蔽可相對於經活化TCB

增加暴露量。以0.06 mg/kg單次投與經活化TCB之後的AUC(0-7)為0.04天*nM (n=1)，而以2 mg/kg投與CI107後之AUC(0-7)為331.7天*nM (n平均值=3)，表明耐受暴露量提高大於8,000倍。

【0261】 此表明關於經遮蔽CI107觀測到的耐受性及藥物動力學之改良符合對正常組織環境中EGFR及CD3之結合的預期減弱。

表11.序列表

SEQ ID NO:	描述	序列
1	MM1 –複合物67	VSTTCWWDPPCTPNT
2	CM1	GLSGRSDDH
3	VH CDR1 複合物67	KYAMN
4	VH CDR2 複合物67	RIRSKYNNYATYYADSVKD
5	VH CDR3 複合物67	HGNFGNSYISYWAY
6	VL CDR1 複合物67	GSSTGAVTSGNYPN
7	VL CDR2 複合物67	GTKFLAP
8	VL CDR3 複合物67	VLWYSNRWV
9	VH1 複合物67	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS
10	VL1 複合物67	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
11	scFv 複合物67	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
12	連接子	GSSGGSGGSG
13	MM2 複合物67 複合物57	LSCEGWAMNREQCRA

SEQ ID NO:	描述	序列
14	CM2	ISSGLLSGRSDQH
15	VH2 CDR1 複合物67 複合物57	NYGVH
16	VH2 CDR2 複合物67 複合物57	VIWSGGNTDYNTPFTS
17	VH2 CDR3 複合物67 複合物57	ALTYYDYEFAY
18	VL2 CDR1 複合物67 複合物57	RASQSIGTNIH
19	VL2 CDR2 複合物67 複合物57	YASESIS
20	VL2 CDR3 複合物67 複合物57	QQNNNWPTT
21	VH2域 複合物67 複合物57 CI106 (對照)	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQS PGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFF KMNSLQSQDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSA
22	VL2域 複合物67 複合物57 CI106 (對照)	QILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNG SPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADY YCQQNNNWPTTFGAGTKLELK
23	Fc1 複合物67 複合物57	PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG
24	具有末端離胺酸之Fc1	PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
25	CL域 複合物67 複合物57 CI106 (對照)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
26	CH1-人 類	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW

SEQ ID NO:	描述	序列
	IgG1-複合物67 複合物57	NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKV
27	空白	
28	具有/不具有C端離胺酸之Fc2 複合物67 複合物57	PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG
29	具有C端離胺酸之Fc2	PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
30	第一多肽 複合物67	[QGQSGS]VSTTCWWDPPCTPNT**GSSGGSGGSGG***LSGRSD* *DH***GGGS***EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN* *WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSK* *NTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTL* *VTVSS**GGGGSGGGGSGGGGS**QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC* *GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARF* *SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKL* *TVL***GGGGS**QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYG VHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKD NSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQ GTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPG
31	第二多肽 複合物67 複合物57 CI106 (對照)	[QGQSGQG]LSCEGWAMNREQCRA**GGGSSGGS***ISSGLLSG* *RSDQH***GGGS**QILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNI HWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSI NSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
32	第三多肽 複合物67 複合物57	**DKTHTCPPC**PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
33	間隔子	QGQSGS

SEQ ID NO:	描述	序列
34	鉸鏈-1 複合物67 複合物57 CI106 (對照)	EPKSCDKTHTCPPC
35	鉸鏈-2 複合物67 複合物57	DKTHTCPPC
36	具有末端離胺酸之第三多肽 複合物67 複合物57	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
37	複合物67；複合物57 不具有間隔子之第二多肽	LSCEGWAMNREQCRAGGGSSGGSISSGLLSGRSDQHGGG SQILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTN GSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIAD YYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
38	複合物57 具有或不具有末端離胺酸之第一多肽。	QGQSGSGYLWGCEWNCGGITTGSSGGSGGSGGLSGRSDD HGGGSQTVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYAN WVQQTPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPDRFSGSILGNKAALT ITGAQADDESDYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSG GGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFST YAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDR FTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRHGNFGNSYV SWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSL SITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNT DYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCAR ALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP*C*EEQY *G*STYR*C*VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSR*K*EMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVL*K*SDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
39	連接子	GGGS
40	連接子	$(GGGS)_n$
41	連接子	(GSGGS)n
42	連接子	GGSG
43	連接子	GGSG
44	連接子	GSGSG
45	連接子	GSGGG

SEQ ID NO:	描述	序列
46	連接子	GGGSG
47	連接子	GSSSG
48	連接子	GGGGSGGGGSGGGGSGS
49	連接子	GGGGSGS
50	連接子	GGGGSGGGGSGGGGS
51	連接子	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
52	連接子	GGGGS
53	連接子	GGGGSGGGGS
54	連接子	GGGS
55	連接子	GGGSGGGS
56	連接子	GGGSGGGSGGGS
57	連接子	GSSGGSGGSGG
58	連接子	GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
59	連接子	GSTSGSGKPGSSEGST
60	連接子	SKYGPPCPPCPAPEFLG
61	連接子	GGSLDPKGGGGS
62	連接子	PKSCDKTHTCPPCPAPELLG
63	連接子	GKSSGSGSESKS
64	連接子	GSTSGSGKSSEGKG
65	連接子	GSTSGSGKSSEGSGSTKG
66	連接子	GSTSGSGKPGSGEGSTKG
67	MM1	MMYCGGNEVLCGPRV
68	MM1	GYRWGCEWNCGGITT
69	MM1	MMYCGGNEIFCEPRG
70	MM1	GYGWGCEWNCGGSSP
71	MM1	MMYCGGNEIFCGPRG
72	MM1	GYLWGCEWNCGGITT
73	CM1 複合物67 複合物57 CI106	LSGRSDDH
74	CM	ISSGLLSGRSDQH
75	CM	LSGRSDNH
76	CM	TSTSGRSANPRG
77	CM	VHMPLGFLGP
78	CM	AVGLLAPP
79	CM	QNQALRMA
80	CM	ISSGLLSS
81	CM	ISSGLLSGRSDNH
82	CM	LSGRSGNH
83	CM	LSGRSDIH

SEQ ID NO:	描述	序列
84	CM	LSGRSDQH
85	CM	LSGRSDTH
86	CM	LSGRSDYH
87	CM	LSGRSDNP
88	CM	LSGRSANP
89	CM	LSGRSANI
90	CM	LSGRSDNI
91	CM	ISSGLLSGRSANPRG
92	CM	AVGLLAPPTSGRSANPRG
93	CM	AVGLLAPPSGRSANPRG
94	CM	ISSGLLSGRSDDH
95	CM	ISSGLLSGRSDIH
96	CM	ISSGLLSGRSDTH
97	CM	ISSGLLSGRSDYH
98	CM	ISSGLLSGRSDNP
99	CM	ISSGLLSGRSANP
100	CM	ISSGLLSGRSANI
101	CM	AVGLLAPPGGLSGRSDDH
102	CM	AVGLLAPPGGLSGRSDIH
103	CM	AVGLLAPPGGLSGRSDQH
104	CM	AVGLLAPPGGLSGRSDTH
105	CM	AVGLLAPPGGLSGRSDYH
106	CM	AVGLLAPPGGLSGRSDNP
107	CM	AVGLLAPPGGLSGRSANP
108	CM	AVGLLAPPGGLSGRSANI
109	CM	ISSGLLSGRSDNI
110	CM	AVGLLAPPGGLSGRSDNI
111	CM	ISSGLLSGRSGNH
112	複合物67編碼第一多肽之聚核苷酸	CAAGGACAATCTGGCTCTGTGTCCACCACCTGTTGGTGG GACCCTCCATGCACACCTAATACCGGCAGCTCTGGTGGC TCTGGCGGAAGCGGAGGACTGTCTGGCAGATCCGATGA TCACGGCGGAGGATCTGAGGTGCAGCTGGTTGAATCTG GTGGCGGACTGGTTCAGCCTGGCGGATCTCTGAAACTG AGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAACAAATACGCC ATGAACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGCCTTGA ATGGGTCGCCAGAATCAGAAGCAAGTACAACAACTATG CCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGACAGATTCACC ATCAGCCGGGACGACAGCAAGAACACCGCCTACCTGCA GATGAACAACCTGAAAACCGAGGACACCGCCGTGTACT ACTGTGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTACATC AGCTACTGGGCCTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCAC AGTTTCTAGTGGCGGAGGCGGATCTGGCGGCGGTGGAA GTGGCGGCGGAGGTTCTCAAACAGTGGTCACCCAAGAG CCTAGCCTGACCGTTTCTCCTGGCGGAACCGTGACACTG ACATGCGGATCTTCTACAGGCGCCGTGACCAGCGGCAA

SEQ ID NO:	描述	序列
		CTACCCTAATTGGGTGCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCTC CTAGAGGACTGATCGGCGGCACAAAGTTTCTGGCTCCC GGAACACCAGCCAGATTCAGCGGTTCTCTGCTCGGAGG AAAGGCCGCTCTGACACTTTCTGGCGTGCAGCCTGAGG ATGAGGCCGAGTACTATTGCGTGCTGTGGTACAGCAACA GATGGGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTTCTT GGAGGTGGCGGTAGCCAGGTCCAGCTGAAACAATCTGG ACCCGGACTCGTGCAGCCAAGCCAGAGCCTGTCTATCA CCTGTACCGTGTCCGGCTTCAGCCTGACCAATTACGGCG TGCACTGGGTTCGACAATCTCCCGGCAAGGGACTCGAA TGGCTGGGAGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGACTA CAACACCCCATTCACCAGCAGACTGAGCATCAACAAGG ACAACAGCAAGTCCCAGGTGTTCTTCAAGATGAACTCC CTGCAGAGCCAGGATACCGCCATCTATTACTGCGCTCGG GCCCTGACCTACTATGACTACGAGTTTGCCTACTGGGGA CAGGGAACCCTCGTGACAGTGTCTGCTGCTAGCACAAA GGGCCCTAGCGTTTTCCCACTGGCTCCCAGCAGCAAGTC TACATCCGGTGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTGGTCA AGGATTACTTTCCCGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAATA GCGGAGCACTGACATCTGGCGTGCACACATTTCCAGCC GTGCTGCAGTCTAGCGGCCTGTACTCTCTGTCCAGCGTT GTGACAGTGCCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTA CATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTAGCAACACCAAGG TGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGATAAGAC ACACACCTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAGCTGCTCGG AGGCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGA CACCCTGATGATCAGCAGAACCCCTGAAGTGACCTGCG TGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGATCCCGAAGTGAAG TTCAATTGGTACGTCGACGGCGTGGAAGTGCACAATGCC AAGACCAAGCCTTGCGAGGAACAGTACGGCAGCACCTA CAGATGCGTGTCCGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGATTG GCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACA AGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAG GCCAAGGGCCAGCCTAGAGAACCCCAGGTGTACACACT GCCTCCAAGCCGGAAAGAGATGACCAAGAATCAGGTGT CCCTGACCTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATA TCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGACAGCCCGAGAAC AACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGAAGTCCGACGG CTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAG CAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCC CTGTCTCTGAGCCCCGGCAAA
113	編碼第二多肽之聚核苷酸 複合物57 複合物67 CI106	CAAGGCCAGTCTGGCCAAGGTCTTAGTTGTGAAGGTTG GGCGATGAATAGAGAACAATGTCGAGCCGGAGGTGGCT CGAGCGGCGGCTCTATCTCTTCCGGACTGCTGTCCGGCA GATCCGACCAGCACGGCGGAGGATCCCAAATCCTGCTG ACACAGTCTCCTGTCATACTGAGTGTCTCCCCCGGCGAG AGAGTCTCTTTCTCATGTCGGGCCAGTCAGTCTATTGGG ACTAACATACACTGGTACCAGCAACGCACCAACGGAAG

SEQ ID NO:	描述	序列
		CCCGCGCCTGCTGATTAAATATGCGAGCGAAAGCATTAG CGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCA CCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGCGAAG ATATTGCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAACAACTGGC CGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAACTGAAA CGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCAT CTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGT GCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTAC AGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCC AGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC CTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAG ACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
114	編碼第三多肽之聚核苷酸 複合物57 複合物67	GATAAGACCCACACCTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAA CTGCTCGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTTCCTCCAAAG CCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCTGAAGT GACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGATCCCG AAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTG CACAACGCCAAGACAAAGCCCTGCGAGGAACAGTACG GCAGCACCTACAGATGCGTGTCCGTGCTGACAGTGCTG CACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAGAAAA CCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAACCCCAG GTGTACACACTGCCTCCAAGCCGGGAAGAGATGACCAA GAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTCAAGGGCTTCT ACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGAC AGCCCGAGAACAACTACGACACCACACCTCCAGTGCTG GACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCGACCTGACC GTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAG CTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACA CCCAGAAGTCCCTGAGCCTGTCTCCTGGCAAA
115	輕鏈/第二多肽 複合物57 複合物67 CI106	CAAGGACAATCTGGACAGGGCCTGAGCTGTGAAGGCTG GGCCATGAATAGAGAGCAGTGCAGAGCTGGCGGCGGAT CTTCTGGCGGCTCTATCTCTTCTGGACTGCTGAGCGGCA GAAGCGATCAACACGGCGGAGGCTCTCAGATCCTGCTG ACACAGAGCCCCGTGATCCTGTCTGTGTCTCCTGGCGAG AGAGTGTCCTTCAGCTGTAGAGCCAGCCAGTCCATCGG CACCAACATCCACTGGTATCAGCAGCGGACCAACGGCA GCCCCAGACTGCTGATTAAGTACGCCAGCGAGAGCATC AGCGGCATCCCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCTGGC ACCGACTTCACCCTGAGCATCAACAGCGTGGAAAGCGA GGATATCGCCGACTACTACTGCCAGCAGAACAACAACTG GCCCACCACCTTTGGAGCCGGCACCAAGCTGGAACTGA AGAGAACAGTGGCCGCTCCTAGCGTGTTCATCTTCCCAC CTTCCGACGAGCAGCTGAAAAGCGGCACAGCCTCTGTC GTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCAGAGAAGCCAA

SEQ ID NO:	描述	序列
		GGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGC AATAGCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGA CTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACACTGAGCA AGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTGCGAA GTGACCCACCAGGGCCTTTCTAGCCCTGTGACCAAGAG CTTCAACCGGGGCGAGTGT
116	間隔子	QGQSGS
117	間隔子	QGQSGQG
118	間隔子	QGQSGS
119	間隔子	QGQSGQG
120	不具有間隔子且具有末端離胺酸之第一多肽 複合物67	VSTTCWWDPPCTPNT**GSSGGSGGSGG***LSGRSDDH***GGGS***EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS***GG GGSGGGGSGGGGS***QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLG GKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL***GG GGS***QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWV RQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQ VFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVT VSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR KEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
121	空白	
122	抗CD3 scFv V16 複合物57 CI106	QTVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQ TPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPDRFSGSILGNKAALTITGAQ ADDESDYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTYAMN WVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRHGNFGNSYVSWFA YWGQGTLVTVSS
123	CI106 –重鏈 CRF41-2008-C225v5Fcmt4-h20GG-0011-v16sc-H-N	QGQSGSGYLWGCEWNCGGITTGSSGGSGGSGGLSGRSDD HGGGSQTVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYAN WVQQTPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPDRFSGSILGNKAALT ITGAQADDESDYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSG GGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFST YAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDR FTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRHGNFGNSYV SWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSL SITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNT DYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCAR

SEQ ID NO:	描述	序列
		ALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY QSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
124	Fc CI106	PAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
125	CI106重鏈-CRF41-2008-C225v5Fcmt4-h20GG-0011-v16sc-H-N	CAAGGCCAGTCTGGATCCGGTTATCTGTGGGGTTGCGAG TGGAATTGCGGAGGGATCACTACAGGCTCGAGCGGTGG CAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATG ATCATGGCGGCGGTTCTCAAACTGTAGTAACTCAAGAAC CAAGCTTCTCCGTCTCCCCTGGGGGAACAGTCACACTTA CCTGCCGAAGTAGTACAGGTGCTGTTACGACCAGTAACT ATGCCAATTGGGTACAACAAACGCCTGGTCAGGCTCCG CGCGGATTGATAGGAGGCACGAATAAACGGGCACCCGG TGTCCCGGACAGATTCAGCGGAAGCATACTCGGTAATAA GGCAGCTCTTACTATCACTGGGGCCCAAGCTGATGATGA AAGTGATTATTATTGTGCGCTCTGGTACAGCAACCTCTG GGTGTTTGGGGGTGGCACGAAACTTACTGTCTTGGGCG GCGGCGGATCAGGGGGAGGTGGCTCTGGAGGAGGAGG CTCAGAAGTCCAACTGGTCGAATCCGGGGGAGGGCTCG TACAGCCGGGTGGGTCCCTCAAACTCTCTTGTGCGGCCT CAGGGTTTACCTTCAGTACATACGCGATGAATTGGGTCC GGCAGGCCAGTGGGAAAGGGCTCGAATGGGTAGGACG AATCCGATCAAAATACAACAACTACGCTACTTATTACGCT GATTCCGTGAAGGACAGATTCACAATATCCCGCGACGAT AGCAAGAATACGGCATATCTTCAGATGAATTCTCTTAAA ACTGAGGATACCGCTGTGTATTACTGCACAAGACATGGT AATTTTGGAAACTCATATGTCTCTTGGTTCGCTTATTGGG GACAGGGCACGTTGGTTACCGTGTCTAGCGGAGGTGGT GGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCT GGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACCTGCACCG TGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGG TGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGC GTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCG TTTACCAGCCGCCTGAGCATTAACAAAGATAACAGCAAA AGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCA GGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCTGACCTAT TATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCCTGG TGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTC TTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC

SEQ ID NO:	描述	序列
		ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGA CCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCT CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCT CCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAG TTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAATTTGAAGGGGGACCGTCAGTC TTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACG TGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCG CGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAG CGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCA AGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA GCCTCAATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCA GCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCC GGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC TCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTC TCCGGGTAAA
126	連接子	(GGGGS)n
127	連接子	GGGSSGGS
128	VH1 CDR1 複合物57 CI106 (對照)	TYAMN
129	VH1 CDR2 複合物57 CI106 (對照)	RIRSKYNNYATYYADSVKD
130	VH1 CDR3 複合物57 CI106 (對照)	HGNFGNSYVSWFAY
131	VL1 CDR1 複合物57 CI106 (對照)	RSSTGAVTTSNYAN
132	VL1 CDR2 複合物57 CI106 (對照)	GTNKRAP
133	VL1 CDR3 複合物57 CI106 (對照)	ALWYSNLWV
134	VH1域	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTYAMNWVRQ

SEQ ID NO:	描述	序列
	複合物57 CI106 (對照)	ASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRHGNFGNSYVSWFAYWGQ GTLVTVSS
135	VL1域 複合物57 CI106 (對照)	QTVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQ TPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPDRFSGSILGNKAALTITGAQ ADDESDYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL
136	複合物57 具有末端離胺酸之第一多肽	QGQSGSGYLWGCEWNCGGITTGSSGGSGGSGGLSGRSDD HGGGSQTVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYAN WVQQTPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPDRFSGSILGNKAALT ITGAQADDESDYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSG GGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFST YAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDR FTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRHGNFGNSYV SWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSL SITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNT DYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCAR ALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP*C*EEQY *G*STYR*C*VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSR*K*EMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVL*K*SDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
137	第一多肽 具有末端離胺酸之複合物67	[QGQSGS]VSTTCWWDPPCTPNT**GSSGGSGGSGG***LSGRSD* *DH***GGGS***EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN* *WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSK* *NTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTL* *VTVSS**GGGGSGGGGSGGGGS**QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC* *GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARF* *SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKL* *TVL***GGGGS**QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYG VHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKD NSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQ GTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
138	空白	
139	編碼具有或不具有末端離胺	CAAGGACAATCTGGCTCTGTGTCCACCACCTGTTGGTGG GACCCTCCATGCACACCTAATACCGGCAGCTCTGGTGGC TCTGGCGGAAGCGGAGGACTGTCTGGCAGATCCGATGA

SEQ ID NO:	描述	序列
	酸之第一多肽的聚核苷酸複合物67	TCACGGCGGAGGATCTGAGGTGCAGCTGGTTGAATCTG GTGGCGGACTGGTTCAGCCTGGCGGATCTCTGAAACTG AGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAACAAATACGCC ATGAACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGCCTTGA ATGGGTCGCCAGAATCAGAAGCAAGTACAACAACTATG CCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGACAGATTCACC ATCAGCCGGGACGACAGCAAGAACACCGCCTACCTGCA GATGAACAACCTGAAAACCGAGGACACCGCCGTGTACT ACTGTGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTACATC AGCTACTGGGCCTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCAC AGTTTCTAGTGGCGGAGGCGGATCTGGCGGCGGTGGAA GTGGCGGCGGAGGTTCTCAAACAGTGGTCACCCAAGAG CCTAGCCTGACCGTTTCTCCTGGCGGAACCGTGACACTG ACATGCGGATCTTCTACAGGCGCCGTGACCAGCGGCAA CTACCCTAATTGGGTGCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCTC CTAGAGGACTGATCGGCGGCACAAAGTTTCTGGCTCCC GGAACACCAGCCAGATTCAGCGGTTCTCTGCTCGGAGG AAAGGCCGCTCTGACACTTTCTGGCGTGCAGCCTGAGG ATGAGGCCGAGTACTATTGCGTGCTGTGGTACAGCAACA GATGGGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTTCTT GGAGGTGGCGGTAGCCAGGTCCAGCTGAAACAATCTGG ACCCGGACTCGTGCAGCCAAGCCAGAGCCTGTCTATCA CCTGTACCGTGTCCGGCTTCAGCCTGACCAATTACGGCG TGCACTGGGTTCGACAATCTCCCGGCAAGGGACTCGAA TGGCTGGGAGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGACTA CAACACCCCATTCACCAGCAGACTGAGCATCAACAAGG ACAACAGCAAGTCCCAGGTGTTCTTCAAGATGAACTCC CTGCAGAGCCAGGATACCGCCATCTATTACTGCGCTCGG GCCCTGACCTACTATGACTACGAGTTTGCCTACTGGGGA CAGGGAACCCTCGTGACAGTGTCTGCTGCTAGCACAAA GGGCCCTAGCGTTTTCCCACTGGCTCCCAGCAGCAAGTC TACATCCGGTGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTGGTCA AGGATTACTTTCCCGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAATA GCGGAGCACTGACATCTGGCGTGCACACATTTCCAGCC GTGCTGCAGTCTAGCGGCCTGTACTCTCTGTCCAGCGTT GTGACAGTGCCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTA CATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTAGCAACACCAAGG TGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGATAAGAC ACACACCTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAGCTGCTCGG AGGCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGA CACCCTGATGATCAGCAGAACCCCTGAAGTGACCTGCG TGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGATCCCGAAGTGAAG TTCAATTGGTACGTCGACGGCGTGGAAGTGCACAATGCC AAGACCAAGCCTTGCGAGGAACAGTACGGCAGCACCTA CAGATGCGTGTCCGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGATTG GCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACA AGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAG GCCAAGGGCCAGCCTAGAGAACCCCAGGTGTACACACT GCCTCCAAGCCGGAAAGAGATGACCAAGAATCAGGTGT

SEQ ID NO:	描述	序列
		CCCTGACCTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATA TCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGACAGCCCGAGAAC AACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGAAGTCCGACGG CTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAG CAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCC CTGTCTCTGAGCCCCGGC
140	具有C端離胺酸之第三多肽 複合物67 複合物57	**DKTHTCPPC**PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
141	編碼不具有編碼C端離胺酸之密碼子的第三多肽的聚核苷酸 複合物67 複合物57	GATAAGACCCACACCTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAA CTGCTCGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTTCCTCCAAAG CCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCTGAAGT GACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGATCCCG AAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTG CACAACGCCAAGACAAAGCCCTGCGAGGAACAGTACG GCAGCACCTACAGATGCGTGTCCGTGCTGACAGTGCTG CACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAGAAAA CCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAACCCCAG GTGTACACACTGCCTCCAAGCCGGGAAGAGATGACCAA GAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTCAAGGGCTTCT ACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGAC AGCCCGAGAACAACTACGACACCACACCTCCAGTGCTG GACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCGACCTGACC GTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAG CTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACA CCCAGAAGTCCCTGAGCCTGTCTCCTGGC
142	編碼第一多肽之聚核苷酸(不具有C端離胺酸之密碼子) 複合物57	CAAGGACAATCTGGATCCGGCTATCTGTGGGGCTGCGAG TGGAATTGTGGCGGCATCACAACAGGCTCTAGCGGCGG AAGCGGAGGATCTGGTGGACTGTCTGGCAGATCCGATG ATCATGGCGGCGGATCCCAGACCGTGGTCACACAAGAG CCTAGCTTCTCCGTGTCTCCTGGCGGCACAGTGACCCTG ACATGCAGATCTTCTACAGGCGCCGTGACCACCAGCAA CTACGCCAATTGGGTGCAGCAGACCCCTGGACAGGCTC CTAGAGGACTGATCGGCGGCACCAACAAAAGAGCCCCT GGCGTCCCAGATAGATTCAGCGGCTCTATCCTGGGCAAC AAGGCCGCACTGACAATCACAGGCGCCCAGGCCGATGA CGAGAGCGATTACTATTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCT GTGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTTCTTG GCGGAGGCGGAAGTGGTGGTGGCGGATCTGGTGGCGGT GGATCTGAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGAGGACT TGTTCAGCCAGGCGGCTCTCTGAAGCTGTCTTGTGCCGC CTCCGGCTTCACCTTTAGCACCTACGCCATGAACTGGGT CCGACAGGCCTCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTCGGAC GGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTACG

SEQ ID NO:	描述	序列
		CCGACAGCGTGAAGGACAGATTCACCATCAGCCGGGAC GACAGCAAGAACACCGCCTACCTGCAGATGAACAGCCT GAAAACCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCAGAC ACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCT ACTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTTAGTTCTGGC GGCGGAGGTTCTCAGGTGCAGCTGAAACAGTCTGGCCC TGGACTGGTGCAGCCTAGCCAGTCTCTGAGCATCACCTG TACCGTGTCCGGCTTCTCCCTGACCAATTACGGCGTGCA CTGGGTTCGACAATCCCCAGGCAAGGGACTCGAATGGC TGGGAGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGACTACAAC ACCCCATTCACCAGCAGACTGTCCATCAACAAGGACAA CAGCAAGTCCCAGGTGTTCTTCAAGATGAACTCCCTGCA GAGCCAGGATACCGCCATCTATTACTGCGCTCGGGCCCT GACCTACTATGACTACGAGTTCGCCTATTGGGGACAGGG AACCCTCGTGACAGTGTCTGCCGCTAGCACAAAGGGCC CTAGCGTTTTCCCACTGGCTCCCAGCAGCAAGTCTACAT CCGGTGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAT TACTTTCCCGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAATAGCGGA GCACTGACATCTGGCGTGCACACATTTCCAGCCGTGCTG CAGTCTAGCGGCCTGTACTCTCTGTCCAGCGTTGTGACA GTGCCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGC AATGTGAACCACAAGCCTAGCAACACCAAGGTGGACAA GAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGATAAGACACACACCT GTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAGCTGCTCGGAGGCCCTT CCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGA TGATCAGCAGAACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTG GATGTGTCCCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGG TACGTCGACGGCGTGGAAGTGCACAATGCCAAGACCAA GCCTTGCGAGGAACAGTACGGCAGCACCTACAGATGCG TGTCCGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAAC GGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCT GCCTGCTCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGG GCCAGCCTAGAGAACCCCAGGTGTACACACTGCCTCCA AGCCGGAAAGAGATGACCAAGAATCAGGTGTCCCTGAC CTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGT GGAATGGGAGAGCAATGGACAGCCCGAGAACAACTACA AGACAACCCCTCCTGTGCTGAAGTCCGACGGCTCATTCT TCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGG CAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCT GAGCCCCGGC
143	編碼第1多肽之聚核苷酸(具有C端離胺酸之密碼子) 複合物57	CAAGGACAATCTGGATCCGGCTATCTGTGGGGCTGCGAG TGGAATTGTGGCGGCATCACAACAGGCTCTAGCGGCGG AAGCGGAGGATCTGGTGGACTGTCTGGCAGATCCGATG ATCATGGCGGCGGATCCCAGACCGTGGTCACACAAGAG CCTAGCTTCTCCGTGTCTCCTGGCGGCACAGTGACCCTG ACATGCAGATCTTCTACAGGCGCCGTGACCACCAGCAA CTACGCCAATTGGGTGCAGCAGACCCCTGGACAGGCTC CTAGAGGACTGATCGGCGGCACCAACAAAAGAGCCCCT

SEQ ID NO:	描述	序列
		GGCGTCCCAGATAGATTCAGCGGCTCTATCCTGGGCAAC AAGGCCGCACTGACAATCACAGGCGCCCAGGCCGATGA CGAGAGCGATTACTATTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCT GTGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTTCTTG GCGGAGGCGGAAGTGGTGGTGGCGGATCTGGTGGCGGT GGATCTGAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGAGGACT TGTTCAGCCAGGCGGCTCTCTGAAGCTGTCTTGTGCCGC CTCCGGCTTCACCTTTAGCACCTACGCCATGAACTGGGT CCGACAGGCCTCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTCGGAC GGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTACG CCGACAGCGTGAAGGACAGATTCACCATCAGCCGGGAC GACAGCAAGAACACCGCCTACCTGCAGATGAACAGCCT GAAAACCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCAGAC ACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCT ACTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTTAGTTCTGGC GGCGGAGGTTCTCAGGTGCAGCTGAAACAGTCTGGCCC TGGACTGGTGCAGCCTAGCCAGTCTCTGAGCATCACCTG TACCGTGTCCGGCTTCTCCCTGACCAATTACGGCGTGCA CTGGGTTCGACAATCCCCAGGCAAGGGACTCGAATGGC TGGGAGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGACTACAAC ACCCCATTCACCAGCAGACTGTCCATCAACAAGGACAA CAGCAAGTCCCAGGTGTTCTTCAAGATGAACTCCCTGCA GAGCCAGGATACCGCCATCTATTACTGCGCTCGGGCCCT GACCTACTATGACTACGAGTTCGCCTATTGGGGACAGGG AACCCTCGTGACAGTGTCTGCCGCTAGCACAAAGGGCC CTAGCGTTTTCCCACTGGCTCCCAGCAGCAAGTCTACAT CCGGTGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAT TACTTTCCCGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAATAGCGGA GCACTGACATCTGGCGTGCACACATTTCCAGCCGTGCTG CAGTCTAGCGGCCTGTACTCTCTGTCCAGCGTTGTGACA GTGCCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGC AATGTGAACCACAAGCCTAGCAACACCAAGGTGGACAA GAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGATAAGACACACACCT GTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAGCTGCTCGGAGGCCCTT CCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGA TGATCAGCAGAACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTG GATGTGTCCCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGG TACGTCGACGGCGTGGAAGTGCACAATGCCAAGACCAA GCCTTGCGAGGAACAGTACGGCAGCACCTACAGATGCG TGTCCGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAAC GGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCT GCCTGCTCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGG GCCAGCCTAGAGAACCCCAGGTGTACACACTGCCTCCA AGCCGGAAAGAGATGACCAAGAATCAGGTGTCCCTGAC CTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGT GGAATGGGAGAGCAATGGACAGCCCGAGAACAACTACA AGACAACCCCTCCTGTGCTGAAGTCCGACGGCTCATTCT TCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGG CAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGA

SEQ ID NO:	描述	序列
		GGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCT GAGCCCCGGCAAA
144	複合物67 不具有間隔子且不具有末端離胺酸之第一多肽	VSTTCWWDPPCTPNTGSSGGSGGSGGLSGRSDDHGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTV TLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAP GTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCT VSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTP FTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYY DYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
145	複合物57 不具有間隔子且不具有末端離胺酸之第一多肽	GYLWGCEWNCGGITTGSSGGSGGSGGLSGRSDDHGGGSQ TVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQT PGQAPRGLIGGTNKRAPGVPDRFSGSILGNKAALTITGAQA DDESDYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTYAMN WVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRHGNFGNSYVSWFA YWGQGTLVTVSSGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCT VSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTP FTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYY DYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
146	CM	ALAHGLF
147	CM	APRSALAHGLF
148	CM	ISSGLLSGRSNI
149	CM	LSGRSNI

* * *

【0262】 本發明之範疇不受本文所描述之態樣限制。實際上，根據

前文描述及隨附圖式，除所描述之修改之外，本發明之各種修改對熟習此項技術者而言將變得顯而易見。此等修改意欲屬於隨附申請專利範圍之範疇內。

【0263】 本文中所引用之所有參考文獻(例如公開案或專利或專利申請案)均以全文引用之方式且出於所有目的併入本文中，其併入程度如同每一個別參考文獻(例如公開案或專利或專利申請案)特別地且個別地指示為出於所有目的而以全文引用之方式併入一般。

【0264】 一些態樣在以下申請專利範圍內。

【符號說明】

【0265】

100: CD3遮蔽部分

101: 第一可裂解部分

102: 抗CD3 scFv

103: 抗EGFR重鏈可變域及CH1域

104: 第一Fc域

105: EGFR遮蔽部分

106: 第二可裂解部分

107: 抗EGFR輕鏈可變域及恆定輕鏈域

108: 第二Fc域

109: 鉸鏈區

110: 鉸鏈區

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="C251243SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.2.0" productionDate="2023-01-
04">
 <ApplicantFileReference>4681.001PC02</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/256,410</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2021-10-15</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">美商賽特艾克斯生物製藥公司(CYTOMX
THERAPEUTICS, INC.)及美商安進公司(AMGEN INC.)</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>CYTOMX THERAPEUTICS, INC. AND AMGEN
INC.</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">可活化之多肽複合物</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>149</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q299">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>MM1  Complex 67</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>MM1複合物67</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q300">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>VSTTCWWDPPCTPNT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q301">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CM1</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>第一可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q302">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GLSGRSDDH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q303">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>VH CDR1 Complex-67</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>VH CDR1複合物67</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q304">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KYAMN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q305">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>VH CDR2 Complex-67</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>VH CDR2複合物67</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q306">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RIRSKYNNYATYYADSVKD</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="5">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q307">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>VH CDR3 Complex-67</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>VH CDR3複合物67</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q308">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>HGNFGNSYISYWAY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q309">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>VL CDR1  Complex-67</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>VL CDR1複合物67</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q310">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GSSTGAVTSGNYPN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q398">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>VL CDR2  Complex 67</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>VL CDR2複合物67</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q399">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GTKFLAP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q400">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>VL CDR3  Complex-67</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>VL CDR3複合物67</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q401">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>VLWYSNRWV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>125</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..125</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q402">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>VH1 Complex 67</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>VH1複合物67</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q403">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY
ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequenc
e>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>109</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..109</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q404">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>VL1 Complex-67</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>VL1複合物67</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q405">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA
RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>249</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..249</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q406">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>scFv Complex-67</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>scFv複合物67</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q407">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY
ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT
VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQP
```

```
EDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q408">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Linker</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q409">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GSSGGSGGSG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q410">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>MM2 Complex-67 Complex-57</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>Mm2複合物67 複合物
57</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q411">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>LSCEGWAMNREQCRA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q412">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CM2</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>第二可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q413">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ISSGLLSGRSDQH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q414">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>VH2 CDR1 Complex-67 Complex-57</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>VH2 CDR1複合物67 複合物
57</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q415">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>NYGVH</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="16">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q416">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>VH2 CDR3 Complex-67 Complex-57</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>VH2 CDR3複合物67 複合物
57</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q417">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>VIWSGGNTDYNTPFTS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="17">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q418">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>VH2 CDR3 Complex 67 Complex 57</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>VH2 CDR3複合物67 複合物
57</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q419">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ALTYYDYEFAY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

```
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q420">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>VL2 CDR1 Complex 67 Complex 57</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>VL2 CDR1複合物67 複合物
57</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q421">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RASQSIGTNIH</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="19">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q422">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>VL2 CDR2 Complex-67 Complex-57</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>VL2 CDR2複合物67 複合物
57</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q423">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>YASESIS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="20">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q424">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>VL2 CDR3 Complex 67 Complex 57</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>VL2 CDR3複合物67 複合物
57</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q425">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QQNNNWPTT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="21">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q426">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>VH2 Domain Complex-67 Complex-57 CI106
(Control)</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>VH2域 複合物67 複合物57 CI106 (對照
)</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q427">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTP
FTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="22">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q428">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>VL2 Domain Complex-67 Complex-57 CI106
(Control)</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>VL2域 複合物67 複合物57 CI106 (對照
)</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q429">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRF
SGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="23">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q430">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Fc1 Complex-67 Complex-57</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>Fc1複合物67複合物
57</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q431">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
CEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="24">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>218</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..218</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q432">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Fc1 with terminal lysine</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>具有末端離胺酸之
Fc1</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q433">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
CEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</IN
SDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="25">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q434">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CL Domain Complex-67 Complex-57 CI106
(Control)</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>Cl域複合物67 複合物57 CI106 (對照
)</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q435">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="26">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q436">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CH1 Human IgG1 Complex 67 Complex
57</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>CH1人類IgG1複合物67 複合物
57</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q437">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="27">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length/>
   <INSDSeq_moltype/>
   <INSDSeq_division/>
   <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="28">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q440">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Fc2 w/o C-terminal lysine Complex-67 Complex-
57</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>具有/不具有C端離胺酸之Fc2 複合物67 複合物
57</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q441">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
CEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="29">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>218</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..218</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q442">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Fc2 with C-terminal lysine</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>具有C端離胺酸之Fc2</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q443">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
CEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</IN
SDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="30">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>746</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..746</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q444">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>First Polypeptide  Complex -67</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>第一多肽 複合物67</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q445">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QGQSGSVSTTCWWDPPCTPNTGSSGGSGGSGGLSGRSDDHGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL
KLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYC
VRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV
QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSQVQL
```

KQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNS
LQSQDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA
LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="31">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>261</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..261</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q446">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Second Polypeptide Complex 67 Complex 57 CI106
control</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>第二多肽 複合物67 複合物57 CI106對照
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q447">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QGQSGQGLSCEGWAMNREQCRAGGGSSGGSISSGLLSGRSDQHGGGSQILLTQSPVILSVSP
GERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWP
TTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL

SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="32">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>226</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q448">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Third Polypeptide Complex 67 Complex 57</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>第三多肽 複合物67 複合物 57</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q449">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q450">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Spacer</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>間隔子</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q451">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QGQSGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q452">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Hinge-1 Complex-67 Complex-57 CI106
(control)</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>鉸鏈1 複合物67 複合物57 CI106 (對照
)</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q453">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>EPKSCDKTHTCPPC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="35">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q454">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Hinge-2 Complex-67  Complex-57</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>鉸鏈2 複合物67 複合物
57</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q455">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DKTHTCPPC</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="36">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q456">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Third Polypeptide with terminal lysine Complex-67
Complex-57</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>具有末端離胺酸之第三多肽 複合物67 複合物
57</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q457">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="37">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>254</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..254</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q458">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Complex 67 Complex 57 2nd polypeptide without
spacer</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>複合物67 複合物57 不具有間隔子之第二多肽
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q459">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>LSCEGWAMNREQCRAGGGSSGGSISSGLLSGRSDQHGGGSQILLTQSPVILSVSPGERVSFS
CRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGT
KLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS
KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="38">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>746</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..746</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q460">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Complex-57 1st Polypeptide w/o terminal
lysine.</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>複合物57 具有/不具有末端離胺酸之第一多肽
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q461">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QGQSGSGYLWGCEWNCGGITTGSSGGSGGSGGLSGRSDDHGGGSQTVVTQEPSFSVSPGGTV
TLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQTPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPDRFSGSILGNKAALTITGAQADDESDYYCALWYSNLW
VFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSK
YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSQVQL
KQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNS

LQSQDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA
LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="39">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q462">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Linker</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q463">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GGGS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="40">
  <INSDSeq>

```
    <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q464">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Linker</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q465">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>&gt;4</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q466">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>the entire sequence of amino acids can be repeated
one or more times.</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>完整胺基酸序列可重複一或多次
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GGGS</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="41">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q467">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Linker</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q468">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>&gt;5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q469">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>the entire sequence of amino acids can be repeated
one or more times.</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>完整胺基酸序列可重複一或多次
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GSGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="42">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q470">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Linker</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q471">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGSG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="43">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q472">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Linker</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q473">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGSGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="44">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q474">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Linker</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q475">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GSGSG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="45">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q476">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Linker</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q477">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GSGGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="46">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q478">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Linker</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q479">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGSG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="47">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q480">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Linker</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q481">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GSSSG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="48">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q482">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Linker</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q483">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGSGS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="49">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q484">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Linker</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q485">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GGGGSGS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="50">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q486">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Linker</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q487">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="51">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q488">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Linker</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q489">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="52">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q490">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Linker</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q491">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GGGGS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="53">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q492">
```

```
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Linker</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q493">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="54">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q494">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Linker</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q495">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GGGS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="55">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q496">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Linker</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q497">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GGGSGGGS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="56">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q498">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Linker</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q499">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGSGGGSGGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="57">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q500">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Linker</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q501">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GSSGGSGGSGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="58">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>24</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..24</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q502">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Linker</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q503">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="59">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q504">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Linker</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q505">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GSTSGSGKPGSSEGST</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="60">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q506">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Linker</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q507">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SKYGPPCPPCPAPEFLG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="61">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q508">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Linker</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q509">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GGSLDPKGGGGS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="62">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q510">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Linker</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q511">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>PKSCDKTHTCPPCPAPELLG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="63">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q512">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Linker</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q513">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>GKSSGSGSESKS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="64">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q514">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Linker</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q515">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GSTSGSGKSSEGKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="65">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q516">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Linker</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q517">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GSTSGSGKSSEGSGSTKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="66">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q518">
```

```
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Linker</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q519">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GSTSGSGKPGSGEGSTKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="67">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q520">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MM1</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>第一遮蔽部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q521">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MMYCGGNEVLCGPRV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="68">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q522">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MM1</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>第一遮蔽部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q523">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GYRWGCEWNCGGITT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="69">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q524">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>mm1</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>第一遮蔽部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q525">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MMYCGGNEIFCEPRG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="70">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q526">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MM1</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>第一遮蔽部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q527">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GYGWGCEWNCGGSSP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="71">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q528">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MM1</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>第一遮蔽部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q529">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MMYCGGNEIFCGPRG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="72">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q530">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MM1</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>第一遮蔽部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q531">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GYLWGCEWNCGGITT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
 <SequenceData sequenceIDNumber="73">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q532">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CM1 Complex-67 Complex-57
CI106</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>CM1 複合物67 複合物57
CI106</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q533">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>LSGRSDDH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="74">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q534">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q535">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ISSGLLSGRSDQH</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="75">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q536">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q537">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>LSGRSDNH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="76">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q538">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q539">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>TSTSGRSANPRG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="77">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q540">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q541">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>VHMPLGFLGP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="78">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q542">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q543">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AVGLLAPP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="79">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q544">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q545">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QNQALRMA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="80">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q546">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q547">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ISSGLLSS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="81">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q548">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q549">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ISSGLLSGRSDNH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="82">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q550">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q551">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>LSGRSGNH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="83">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q552">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q553">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>LSGRSDIH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="84">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q554">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q555">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>LSGRSDQH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="85">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q556">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q557">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>LSGRSDTH</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="86">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q558">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q559">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>LSGRSDYH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="87">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q560">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q561">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>LSGRSDNP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="88">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q562">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q563">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>LSGRSANP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="89">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q564">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q565">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>LSGRSANI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="90">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q566">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q567">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>LSGRSDNI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="91">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q568">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q569">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ISSGLLSGRSANPRG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="92">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q570">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q571">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>AVGLLAPPTSGRSANPRG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="93">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q572">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q573">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AVGLLAPPSGRSANPRG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="94">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q574">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q575">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ISSGLLSGRSDDH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="95">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q576">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q577">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ISSGLLSGRSDIH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="96">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q578">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q579">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ISSGLLSGRSDTH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="97">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q580">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q581">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ISSGLLSGRSDYH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="98">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q582">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q583">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ISSGLLSGRSDNP</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="99">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q584">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q585">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ISSGLLSGRSANP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="100">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q586">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q587">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ISSGLLSGRSANI</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="101">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q588">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q589">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AVGLLAPPGGLSGRSDDH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="102">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q590">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q591">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>AVGLLAPPGGLSGRSDIH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="103">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q592">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q593">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>AVGLLAPPGGLSGRSDQH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="104">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q594">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q595">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AVGLLAPPGGLSGRSDTH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="105">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q596">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q597">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>AVGLLAPPGGLSGRSDYH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="106">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q598">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q599">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AVGLLAPPGGLSGRSDNP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="107">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q600">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q601">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AVGLLAPPGGLSGRSANP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="108">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q602">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q603">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AVGLLAPPGGLSGRSANI</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="109">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q604">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q605">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ISSGLLSGRSDNI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="110">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q606">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q607">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>AVGLLAPPGGLSGRSDNI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="111">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q608">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q609">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ISSGLLSGRSGNH</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="112">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>2241</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..2241</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q610">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Complex-67 Polynucleotide Encoding a First
Polypeptide</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>複合物67 編碼第一多肽之聚核苷酸
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q611">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caaggacaatctggctctgtgtccaccacctgttggtgggaccctccatgcacacctaatac
cggcagctctggtggctctggcggaagcggaggactgtctggcagatccgatgatcacggcggaggatctgaggtgcagc
tggttgaatctggtggcggactggttcagcctggcggatctctgaaactgagctgtgccgccagcggcttcaccttcaac
aaatacgccatgaactgggtccgacaggcccctggcaaaggccttgaatgggtcgccagaatcagaagcaagtacaacaa
ctatgccacctactacgccgacagcgtgaaggacagattcaccatcagccgggacgacagcaagaacaccgcctacctgc
agatgaacaacctgaaaaccgaggacaccgccgtgtactactgtgtgcggcacggcaacttcggcaacagctacatcagc
tactgggcctattggggccagggcacactggtcacagtttctagtggcggaggcggatctggcggcggtggaagtggcgg
cggaggttctcaaacagtggtcacccaagagcctagcctgaccgtttctcctggcggaaccgtgacactgacatgcggat
cttctacaggcgccgtgaccagcggcaactaccctaattgggtgcagcagaagccaggccaggctcctagaggactgatc
```

ggcggcacaaagtttctggctcccggaacaccagccagattcagcggttctctgctcggaggaaaggccgctctgacact
ttctggcgtgcagcctgaggatgaggccgagtactattgcgtgctgtggtacagcaacagatgggtgttcggcggaggca
ccaagctgacagttcttggaggtggcggtagccaggtccagctgaaacaatctggacccggactcgtgcagccaagccag
agcctgtctatcacctgtaccgtgtccggcttcagcctgaccaattacggcgtgcactgggttcgacaatctcccggcaa
gggactcgaatggctgggagtgatttggagcggcggcaacaccgactacaacaccccattcaccagcagactgagcatca
acaaggacaacagcaagtcccaggtgttcttcaagatgaactccctgcagagccaggataccgccatctattactgcgct
cgggccctgacctactatgactacgagtttgcctactggggacagggaaccctcgtgacagtgtctgctgctagcacaaa
gggccctagcgttttcccactggctcccagcagcaagtctacatccggtggaacagccgctctgggctgcctggtcaagg
attactttcccgagccagtgaccgtgtcctggaatagcggagcactgacatctggcgtgcacacatttccagccgtgctg
cagtctagcggcctgtactctctgtccagcgttgtgacagtgcccagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaa
tgtgaaccacaagcctagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcgataagacacacacctgtcctc
catgtcctgctccagagctgctcggaggcccttccgtgtttctgttccctccaaagcctaaggacaccctgatgatcagc
agaacccctgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggatcccgaagtgaagttcaattggtacgtcgacgg
cgtggaagtgcacaatgccaagaccaagccttgcgaggaacagtacggcagcacctacagatgcgtgtccgtgctgacag
tgctgcaccaggattggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgctcctatcgagaaa
accatcagcaaggccaagggccagcctagagaaccccaggtgtacacactgcctccaagccggaaagagatgaccaagaa
tcaggtgtccctgacctgcctggtcaagggcttctacccttccgatatcgccgtggaatgggagagcaatggacagcccg
agaacaactacaagacaacccctcctgtgctgaagtccgacggctcattcttcctgtacagcaagctgaccgtggacaag
agcagatggcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccct
gtctctgagccccggcaaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="113">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>783</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..783</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q612">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Polynucleotide Encoding a Second
Polypeptide</INSDQualifier_value>

<NonEnglishQualifier_value>編碼第二多肽之聚核苷酸
</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q613">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caaggccagtctggccaaggtcttagttgtgaaggttgggcgatgaatagagaacaatgtcg
agccggaggtggctcgagcggcggctctatctcttccggactgctgtccggcagatccgaccagcacggcggaggatccc
aaatcctgctgacacagtctcctgtcatactgagtgtctcccccggcgagagagtctctttctcatgtcgggccagtcag
tctattgggactaacatacactggtaccagcaacgcaccaacggaagcccgcgcctgctgattaaatatgcgagcgaaag
cattagcggcattccgagccgctttagcggcagcggcagcggcaccgattttaccctgagcattaacagcgtggaaagcg
aagatattgcggattattattgccagcagaacaacaactggccgaccacctttggcgcgggcaccaaactggaactgaaa
cgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtg
cctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccagg
agagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgag
aaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtg
t</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="114">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>681</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..681</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q614">

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Polynucleotide Encoding a Third
Polypeptide</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>編碼第三多肽之聚核苷酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q615">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gataagacccacacctgtcctccatgtcctgctccagaactgctcggcggaccttccgtgtt
cctgtttcctccaaagcctaaggacaccctgatgatcagcagaacccctgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtccc
acgaggatcccgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagacaaagccctgcgaggaa
cagtacggcagcacctacagatgcgtgtccgtgctgacagtgctgcaccaggattggctgaacggcaaagagtacaagtg
caaggtgtccaacaaggccctgcctgctcctatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagcctagagaaccccagg
tgtacacactgcctccaagccgggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctggtcaagggcttctaccct
tccgatatcgccgtggaatgggagagcaatggacagcccgagaacaactacgacaccacacctccagtgctggacagcga
cggctcattcttcctgtacagcgacctgaccgtggacaagagcagatggcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtga
tgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctgagcctgtctcctggcaaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="115">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>783</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..783</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q616">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Light Chain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>輕鏈</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q617">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caaggacaatctggacagggcctgagctgtgaaggctgggccatgaatagagagcagtgcag
agctggcggcggatcttctggcggctctatctcttctggactgctgagcggcagaagcgatcaacacggcggaggctctc
agatcctgctgacacagagccccgtgatcctgtctgtgtctcctggcgagagagtgtccttcagctgtagagccagccag
tccatcggcaccaacatccactggtatcagcagcggaccaacggcagccccagactgctgattaagtacgccagcgagag
catcagcggcatccccagcagattttctggcagcggctctggcaccgacttcaccctgagcatcaacagcgtggaaagcg
aggatatcgccgactactactgccagcagaacaacaactggcccaccacctttggagccggcaccaagctggaactgaag
agaacagtggccgctcctagcgtgttcatcttcccaccttccgacgagcagctgaaaagcggcacagcctctgtcgtgtg
cctgctgaacaacttctaccccagagaagccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaatagccaag
agtctgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgag
aagcacaaagtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctttctagccctgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtg
t</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="116">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q618">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>spacer</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>間隔子</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q619">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QGQSGS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="117">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q620">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>spacer</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>間隔子</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q621">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QGQSGQG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="118">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q622">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>spacer</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>間隔子</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q623">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QGQSGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="119">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q624">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>spacer</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>間隔子</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q625">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QGQSGQG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="120">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>741</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..741</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q626">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>First polypeptide without
spacer</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>不具有間隔子之第一多肽
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q627">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>VSTTCWWDPPCTPNTGSSGGSGGSGGLSGRSDDHGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAA
SGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNF
GNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQ
APRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSQVQLKQSGPG
LVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDT
AIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="121">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length/>
   <INSDSeq_moltype/>
   <INSDSeq_division/>
   <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

```
 <SequenceData sequenceIDNumber="122">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>249</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..249</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q653">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Anti-CD3 scFv V16  Complex-57
CI106</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗CD3 scFv V16 複合物57
CI106</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q654">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QTVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQTPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPD
RFSGSILGNKAALTITGAQADDESDYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL
KLSCAASGFTFSTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYC
TRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="123">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>747</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..747</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q655">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CI106 - Heavy Chain CRF41-2008C225v5Fcmt4h20GG-
0011v16sc-H-N</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>CI106 - 重鏈CRF41-2008C225v5Fcmt4h20GG-
0011v16sc-H-N</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q656">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QGQSGSGYLWGCEWNCGGITTGSSGGSGGSGGLSGRSDDHGGGSQTVVTQEPSFSVSPGGTV
TLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQTPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPDRFSGSILGNKAALTITGAQADDESDYYCALWYSNLW
VFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSK
YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSQVQL
KQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNS
LQSQDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA
LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="124">
  <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>218</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..218</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q657">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Fc CI106</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>Fc域CI106</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q658">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>PAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</IN
SDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="125">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>2241</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

<INSDFeature_location>1..2241</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q659">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>CI106 Heavy Chain - CRF41-2008C225v5Fcmt4h20GG-0011v16sc-H-N</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>CI106 重鏈- CRF41-2008C225v5Fcmt4h20GG-0011v16sc-H-N</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q660">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caaggccagtctggatccggttatctgtggggttgcgagtggaattgcggagggatcactac
aggctcgagcggtggcagcggtggctctggtggtctgagcggccgttccgatgatcatggcggcggttctcaaactgtag
taactcaagaaccaagcttctccgtctcccctgggggaacagtcacacttacctgccgaagtagtacaggtgctgttacg
accagtaactatgccaattgggtacaacaaacgcctggtcaggctccgcgcggattgataggaggcacgaataaacgggc
acccggtgtcccggacagattcagcggaagcatactcggtaataaggcagctcttactatcactggggcccaagctgatg
atgaaagtgattattattgtgcgctctggtacagcaacctctgggtgtttgggggtggcacgaaacttactgtcttgggc
ggcggcggatcaggggaggtggctctggaggaggaggctcagaagtccaactggtcgaatccgggggagggctcgtaca
gccgggtgggtccctcaaactctcttgtgcggcctcagggtttaccttcagtacatacgcgatgaattgggtccggcagg
ccagtgggaaagggctcgaatgggtaggacgaatccgatcaaaatacaacaactacgctacttattacgctgattccgtg
aaggacagattcacaatatcccgcgacgatagcaagaatacggcatatcttcagatgaattctcttaaaactgaggatac
cgctgtgtattactgcacaagacatggtaattttggaaactcatatgtctcttggttcgcttattggggacagggcacgt
tggttaccgtgtctagcggaggtggtggatcccaggtgcagctgaaacagagcggcccgggcctggtgcagccgagccag
agcctgagcattacctgcaccgtgagcggctttagcctgaccaactatggcgtgcattgggtgcgccagagcccgggcaa
aggcctggaatggctgggcgtgatttggagcggcggcaacaccgattataacaccccgtttaccagccgcctgagcatta
acaaagataacagcaaaagccaggtgtttttaaaatgaacagcctgcaaagccaggataccgcgatttattattgcgcg
cgcgcgctgacctattatgattatgaatttgcgtattggggccagggcaccctggtgaccgtgagcgcggctagcaccaa
gggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaagg
actacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta
cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaa

cgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccac
cgtgcccagcacctgaatttgaaggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcc
cggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg
cgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtaccagagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccg
tcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcctcaatcgagaaa
accatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaa
ccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccgg
agaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaag
agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcct
ctccctgtctccgggtaaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="126">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q673">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Linker</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q674">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>

```
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>&gt;5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q675">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>wherein the amino acid sequence can be repeated
between 1 and 10 times.</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>其中胺基酸序列可重複1至10次。
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GGGGS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="127">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q676">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Linker</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q677">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GGGSSGGS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="128">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q678">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>VH1 CDR1 Complex-57  CI106
(control)</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>VH1 CDR1複合物57 CI106（對照
)</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q679">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>TYAMN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="129">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q680">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>VH1 CDR2 Complex-57 CI106
(control)</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>VH1 CDR2複合物57 CI106（對照
)</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q681">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RIRSKYNNYATYYADSVKD</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="130">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q682">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>VH1 CDR3 Complex-57 CI106
(control)</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>VH1 CDR3複合物57 CI106（對照
)</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q683">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>HGNFGNSYVSWFAY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="131">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q684">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>VL1 CDR1 Complex-57  CI106
(control)</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>VL1 CDR1複合物57 CI106（對照
)</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q685">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RSSTGAVTTSNYAN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="132">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q686">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>VL1 CDR2 Complex-57  CI106
(control)</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>VL1 CDR2複合物57 CI106（對照
)</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q687">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GTNKRAP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="133">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q688">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>VL1 CDR3 Complex-57  CI106
(control)</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>VL1 CDR3複合物57 CI106 (對照
)</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q689">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ALWYSNLWV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="134">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>125</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..125</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q690">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>VH1 Domain Complex-57  CI106
(control)</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>VH1域複合物57 CI106 (對照
)</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q691">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYY
ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequenc
e>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="135">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>109</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..109</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q692">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>VL1 Domain Complex-57  CI106
(control)</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>VL1域複合物57 CI106（對照
)</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q693">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QTVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQTPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPD
RFSGSILGNKAALTITGAQADDESDYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="136">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>747</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..747</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q694">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Complex-57 First Polypeptide with terminal lysine</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>複合物57 具有末端離胺酸之第一多肽</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q695">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QGQSGSGYLWGCEWNCGGITTGSSGGSGGSGGLSGRSDDHGGGSQTVVTQEPSFSVSPGGTV
TLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQTPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPDRFSGSILGNKAALTITGAQADDESDYYCALWYSNLW
VFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSK
YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSQVQL
KQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNS
LQSQDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA
LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="137">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>747</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..747</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q696">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>First Polypeptide  Complex-67 w/terminal
lysine</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>第一多肽 具有末端離胺酸之複合物
67</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q697">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QGQSGSVSTTCWWDPPCTPNTGSSGGSGGSGGLSGRSDDHGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL
KLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYC
VRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV
QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSQVQL
KQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNS
LQSQDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA
LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="138">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length/>
```

```
   <INSDSeq_moltype/>
   <INSDSeq_division/>
   <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="139">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>2238</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..2238</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q698">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Polynucleotide encoding lst polypeptide w/o terminal
lysine  Complex-67</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>編碼具有/不具有末端離胺酸之第一多肽的聚核苷酸
複合物67</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q699">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caaggacaatctggctctgtgtccaccacctgttggtgggaccctccatgcacacctaatac
cggcagctctggtggctctggcggaagcggaggactgtctggcagatccgatgatcacggcggaggatctgaggtgcagc
tggttgaatctggtggcggactggttcagcctggcggatctctgaaactgagctgtgccgccagcggcttcaccttcaac
aaatacgccatgaactgggtccgacaggcccctggcaaaggccttgaatgggtcgccagaatcagaagcaagtacaacaa
ctatgccacctactacgccgacagcgtgaaggacagattcaccatcagccgggacgacagcaagaacaccgcctacctgc
agatgaacaacctgaaaaccgaggacaccgccgtgtactactgtgtgcggcacggcaacttcggcaacagctacatcagc
```

tactgggcctattggggccagggcacactggtcacagtttctagtggcggaggcggatctggcggcggtggaagtggcgg
cggaggttctcaaacagtggtcacccaagagcctagcctgaccgtttctcctggcggaaccgtgacactgacatgcggat
cttctacaggcgccgtgaccagcggcaactaccctaattgggtgcagcagaagccaggccaggctcctagaggactgatc
ggcggcacaaagtttctggctcccggaacaccagccagattcagcggttctctgctcggaggaaaggccgctctgacact
ttctggcgtgcagcctgaggatgaggccgagtactattgcgtgctgtggtacagcaacagatgggtgttcggcggaggca
ccaagctgacagttcttggaggtggcggtagccaggtccagctgaaacaatctggacccggactcgtgcagccaagccag
agcctgtctatcacctgtaccgtgtccggcttcagcctgaccaattacggcgtgcactgggttcgacaatctcccggcaa
gggactcgaatggctgggagtgatttggagcggcggcaacaccgactacaacaccccattcaccagcagactgagcatca
acaaggacaacagcaagtcccaggtgttcttcaagatgaactccctgcagagccaggataccgccatctattactgcgct
cgggccctgacctactatgactacgagtttgcctactggggacagggaaccctcgtgacagtgtctgctgctagcacaaa
gggccctagcgttttcccactggctcccagcagcaagtctacatccggtggaacagccgctctgggctgcctggtcaagg
attactttcccgagccagtgaccgtgtcctggaatagcggagcactgacatctggcgtgcacacatttccagccgtgctg
cagtctagcggcctgtactctctgtccagcgttgtgacagtgcccagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaa
tgtgaaccacaagcctagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcgataagacacacacctgtcctc
catgtcctgctccagagctgctcggaggcccttccgtgtttctgttccctccaaagcctaaggacaccctgatgatcagc
agaacccctgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggatcccgaagtgaagttcaattggtacgtcgacgg
cgtggaagtgcacaatgccaagaccaagccttgcgaggaacagtacggcagcacctacagatgcgtgtccgtgctgacag
tgctgcaccaggattggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgctcctatcgagaaa
accatcagcaaggccaagggccagcctagagaaccccaggtgtacacactgcctccaagccggaaagagatgaccaagaa
tcaggtgtccctgacctgcctggtcaagggcttctacccttccgatatcgccgtggaatgggagagcaatggacagcccg
agaacaactacaagacaacccctcctgtgctgaagtccgacggctcattcttcctgtacagcaagctgaccgtggacaag
agcagatggcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccct
gtctctgagccccggc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="140">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>

```
      <INSDQualifier id="q700">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>3rd Polypeptide w/C-terminal  lysine  Complex-67
Complex-57</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>具有/不具有C端離胺酸之第三多肽 複合物67 複合物
57</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q701">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="141">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>678</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..678</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q702">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Polynucleotide encoding 3rd Polypeptide without
codon encoding Cterminal lysine  Complex-67  Complex-57</INSDQualifier_value>
```

<NonEnglishQualifier_value>編碼不具有編碼C端離胺酸之密碼子之第三多肽的聚核苷酸 複合物67 複合物57</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q703">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gataagacccacacctgtcctccatgtcctgctccagaactgctcggcggaccttccgtgtt
cctgtttcctccaaagcctaaggacaccctgatgatcagcagaacccctgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtccc
acgaggatcccgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagacaaagccctgcgaggaa
cagtacggcagcacctacagatgcgtgtccgtgctgacagtgctgcaccaggattggctgaacggcaaagagtacaagtg
caaggtgtccaacaaggccctgcctgctcctatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagcctagagaaccccagg
tgtacacactgcctccaagccgggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctggtcaagggcttctaccct
tccgatatcgccgtggaatgggagagcaatggacagcccgagaacaactacgacaccacacctccagtgctggacagcga
cggctcattcttcctgtacagcgacctgaccgtggacaagagcagatggcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtga
tgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctgagcctgtctcctggc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="142">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>2238</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..2238</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q704">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Polynucleotide encoding 1st polypeptide (without codon for C-terminal lysine) Complex-57</INSDQualifier_value>

<NonEnglishQualifier_value>編碼第一多肽(不具有用於C端離胺酸之密碼子)的聚核苷酸 複合物67</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q705">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caaggacaatctggatccggctatctgtggggctgcgagtggaattgtggcggcatcacaac
aggctctagcggcggaagcggaggatctggtggactgtctggcagatccgatgatcatggcggcggatcccagaccgtgg
tcacacaagagcctagcttctccgtgtctcctggcggcacagtgaccctgacatgcagatcttctacaggcgccgtgacc
accagcaactacgccaattgggtgcagcagacccctggacaggctcctagaggactgatcggcggcaccaacaaaagagc
ccctggcgtcccagatagattcagcggctctatcctgggcaacaaggccgcactgacaatcacaggcgcccaggccgatg
acgagagcgattactattgcgccctgtggtacagcaacctgtgggttttcggcggaggcaccaagctgacagttcttggc
ggaggcggaagtggtggtggcggatctggtggcggtggatctgaagtgcagctggtggaatctggcggaggacttgttca
gccaggcggctctctgaagctgtcttgtgccgcctccggcttcacctttagcacctacgccatgaactgggtccgacagg
cctctggcaaaggcctggaatgggtcggacggatcagaagcaagtacaacaattacgccacctactacgccgacagcgtg
aaggacagattcaccatcagccgggacgacagcaagaacaccgcctacctgcagatgaacagcctgaaaaccgaggacac
cgccgtgtactactgcaccagacacggcaacttcggcaacagctatgtgtcttggtttgcctactggggccagggcacac
tggtcacagttagttctggcggcggaggttctcaggtgcagctgaaacagtctggccctggactggtgcagcctagccag
tctctgagcatcacctgtaccgtgtccggcttctccctgaccaattacggcgtgcactgggttcgacaatccccaggcaa
gggactcgaatggctgggagtgatttggagcggcggcaacaccgactacaacaccccattcaccagcagactgtccatca
acaaggacaacagcaagtcccaggtgttcttcaagatgaactccctgcagagccaggataccgccatctattactgcgct
cgggccctgacctactatgactacgagttcgcctattggggacagggaaccctcgtgacagtgtctgccgctagcacaaa
gggccctagcgttttcccactggctcccagcagcaagtctacatccggtggaacagccgctctgggctgcctggtcaagg
attactttccccgagccagtgaccgtgtcctggaatagcggagcactgacatctggcgtgcacacatttccagccgtgctg
cagtctagcggcctgtactctctgtccagcgttgtgacagtgcccagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaa
tgtgaaccacaagcctagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcgataagacacacacctgtcctc
catgtcctgctccagagctgctcggaggcccttccgtgtttctgttccctccaaagcctaaggacaccctgatgatcagc
agaaccccctgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggatcccgaagtgaagttcaattggtacgtcgacgg
cgtggaagtgcacaatgccaagaccaagccttgcgaggaacagtacggcagcacctacagatgcgtgtccgtgctgacag
tgctgcaccaggattggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgctcctatcgagaaa
accatcagcaaggccaagggccagcctagagaaccccaggtgtacacactgcctccaagccggaaagagatgaccaagaa
tcaggtgtccctgacctgcctggtcaagggcttctaccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaatggacagcccg
agaacaactacaagacaacccctcctgtgctgaagtccgacggctcattcttcctgtacagcaagctgaccgtggacaag
agcagatggcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccct
gtctctgagccccggc</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="143">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>2241</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..2241</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q706">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Polynucleotide encoding 1st polypeptide (with codon
for C-terminal lysine)  Complex-57</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>編碼第一多肽(具有用於C端離胺酸之密碼子)的聚核
苷酸 複合物57</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q707">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caaggacaatctggatccggctatctgtggggctgcgagtggaattgtggcggcatcacaac
aggctctagcggcggaagcggaggatctggtggactgtctggcagatccgatgatcatggcggcggatcccagaccgtgg
tcacacaagagcctagcttctccgtgtctcctggcggcacagtgaccctgacatgcagatcttctacaggcgccgtgacc
accagcaactacgccaattgggtgcagcagacccctggacaggctcctagaggactgatcggcggcaccaacaaaagagc
ccctggcgtcccagatagattcagcggctctatcctgggcaacaaggccgcactgacaatcacaggcgcccaggccgatg
acgagagcgattactattgcgccctgtggtacagcaacctgtgggttttcggcggaggcaccaagctgacagttcttggc
ggaggcggaagtggtggtggcggatctggtggcggtggatctgaagtgcagctggtggaatctggcggaggacttgttca
gccaggcggctctctgaagctgtcttgtgccgcctccggcttcacctttagcacctacgccatgaactgggtccgacagg
cctctggcaaaggcctggaatgggtcggacggatcagaagcaagtacaacaattacgccacctactacgccgacagcgtg
```

aaggacagattcaccatcagccgggacgacagcaagaacaccgcctacctgcagatgaacagcctgaaaaccgaggacac
cgccgtgtactactgcaccagacacggcaacttcggcaacagctatgtgtcttggtttgcctactggggccagggcacac
tggtcacagttagttctggcggcggaggttctcaggtgcagctgaaacagtctggccctggactggtgcagcctagccag
tctctgagcatcacctgtaccgtgtccggcttctccctgaccaattacggcgtgcactgggttcgacaatccccaggcaa
gggactcgaatggctgggagtgatttggagcggcggcaacaccgactacaacaccccattcaccagcagactgtccatca
acaaggacaacagcaagtcccaggtgttcttcaagatgaactccctgcagagccaggataccgccatctattactgcgct
cgggccctgacctactatgactacgagttcgcctattggggacagggaaccctcgtgacagtgtctgccgctagcacaaa
gggccctagcgttttcccactggctcccagcagcaagtctacatccggtggaacagccgctctgggctgcctggtcaagg
attactttcccgagccagtgaccgtgtcctggaatagcggagcactgacatctggcgtgcacacatttccagccgtgctg
cagtctagcggcctgtactctctgtccagcgttgtgacagtgcccagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaa
tgtgaaccacaagcctagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcgataagacacacacctgtcctc
catgtcctgctccagagctgctcggaggcccttccgtgtttctgttccctccaaagcctaaggacaccctgatgatcagc
agaacccctgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggatcccgaagtgaagttcaattggtacgtcgacgg
cgtggaagtgcacaatgccaagaccaagccttgcgaggaacagtacggcagcacctacagatgcgtgtccgtgctgacag
tgctgcaccaggattggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgctcctatcgagaaa
accatcagcaaggccaagggccagcctagagaaccccaggtgtacacactgcctccaagccggaaagagatgaccaagaa
tcaggtgtccctgacctgcctggtcaagggcttctacccttccgatatcgccgtggaatgggagagcaatggacagcccg
agaacaactacaagacaacccctcctgtgctgaagtccgacggctcattcttcctgtacagcaagctgaccgtggacaag
agcagatggcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccct
gtctctgagccccggcaaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="144">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>740</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..740</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q708">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Complex-67 1st polypeptide without the spacer and without a terminal lysine</INSDQualifier_value>

<NonEnglishQualifier_value>複合物67 不具有間隔子且不具有末端離胺酸之第一多肽</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q709">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>VSTTCWWDPPCTPNTGSSGGSGGSGGLSGRSDDHGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAA
SGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNF
GNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQ
APRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSQVQLKQSGPG
LVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDT
AIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="145">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>740</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..740</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q710">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>

<INSDQualifier_value>Complex-57 1st Polypeptide without the spacer and without a terminal lysine</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>複合物567 不具有間隔子且不具有末端離胺酸之第一多肽</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q711">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GYLWGCEWNCGGITTGSSGGSGGSGGLSGRSDDHGGGSQTVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRS
STGAVTTSNYANWVQQTPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPDRFSGSILGNKAALTITGAQADDESDYYCALWYSNLWVFGGGT
KLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYAT
YYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSQVQLKQSGPG
LVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDT
AIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="146">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>

```
      <INSDQualifier id="q712">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q713">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ALAHGLF</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="147">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q714">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q715">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>APRSALAHGLF</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="148">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q716">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q717">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ISSGLLSGRSNI</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="149">
 <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q718">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CM</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>可裂解部分</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q719">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>LSGRSNI</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種可活化抗EGFR、抗CD3異源多聚雙特異性多肽複合物(HBPC)，其包含：

(a)第一多肽，其包含：(i)包含第一重鏈可變域(VH1)及第一輕鏈可變域(VL1)之單鏈可變片段(scFv)，其中該VH1及該VL1一起形成特異性結合CD3多肽之T細胞分化簇(CD3)靶向域，(ii)第一遮蔽部分(MM1)，(iii)第一可裂解部分(CM1)，(iv)第二重鏈可變域(VH2)，及(v)第一單體Fc域(Fc1)；

(b)第二多肽，其包含：(i)第二輕鏈可變域(VL2)，其中該VH2及該VL2一起形成特異性結合EGFR之EGFR靶向域，(ii)第二遮蔽部分(MM2)，及(iii)第二可裂解部分(CM2)；及

(c)第三多肽，其(i)包含第二單體Fc域(Fc2)，且(ii)不包含免疫球蛋白可變域。

【請求項2】

如請求項1之可活化雙特異性多肽複合物，其中該CD3多肽為CD3之ε鏈。

【請求項3】

如請求項1之可活化雙特異性多肽複合物，其中該VH1包含：

(i) 包含胺基酸序列KYAMN (SEQ ID NO:3)之VH CDR1，

(ii) 包含胺基酸序列RIRSKYNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:4)之VH CDR2，及

(iii) 包含胺基酸序列HGNFGNSYISYWAY (SEQ ID NO:5)之VH

CDR3；且其中該VL1包含：

(i) 包含胺基酸序列GSSTGAVTSGNYPN (SEQ ID NO:6)之VL CDR1，

(ii) 包含胺基酸序列GTKFLAP (SEQ ID NO:7)之VL CDR2，及

(iii) 包含胺基酸序列VLWYSNRWV (SEQ ID NO:8)之VL CDR3。

【請求項4】

如請求項3之可活化雙特異性多肽複合物，其中該scFv包含具有與SEQ ID NO:9至少90%一致之胺基酸序列的VH1及/或具有與SEQ ID NO:10至少90%一致之胺基酸序列的VL1。

【請求項5】

如請求項4之可活化雙特異性多肽複合物，其中該scFv包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:9的VH1及具有胺基酸序列SEQ ID NO:10的VL1。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中該VH2包含：

(i) 包含胺基酸序列NYGVH (SEQ ID NO:15)之VH CDR1，

(ii) 包含胺基酸序列VIWSGGNTDYNTPFTS (SEQ ID NO:16)之VH CDR2，及

(iii) 包含胺基酸序列ALTYYDYEFAY (SEQ ID NO:17)之VH CDR3。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中該VL2包含：

(i) 包含RASQSIGTNIH (SEQ ID NO:18)之VL CDR1，

(ii) 包含YASESIS (SEQ ID NO:19)之VL CDR2，及

(iii) 包含QQNNNWPTT (SEQ ID NO:20)之VL CDR3。

【請求項8】

如請求項6之可活化雙特異性多肽複合物，其中該VH2包含與SEQ ID NO:21至少90%一致的胺基酸序列。

【請求項9】

如請求項6之可活化雙特異性多肽複合物，其中該VH2包含胺基酸序列SEQ ID NO:21。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中該Fc1包含與SEQ ID NO:23至少90%一致之胺基酸序列。

【請求項11】

如請求項10之可活化雙特異性多肽複合物，其中Fc1包含胺基酸序列SEQ ID NO:23。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中該第一多肽進一步包含該VH2與該Fc1之間的重鏈CH1域。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中該第一多肽進一步包含該VH2與該Fc1之間的免疫球蛋白鉸鏈區。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中該第一

多肽包含自胺基端至羧基端之如下結構排列：MM1-CM1-scFv-VH2-CH1-鉸鏈區-Fc1，其中各「-」獨立地為直接或間接連接。

【請求項15】

如請求項1至14中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中該第一多肽包含一或多個連接子。

【請求項16】

如請求項15之可活化雙特異性多肽複合物，其中該連接子包含約1至約20個胺基酸。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中該VL2包含：

(i) 包含胺基酸序列RASQSIGTNIH (SEQ ID NO:18)之VL CDR1，

(ii) 包含胺基酸序列YASESIS (SEQ ID NO:19)之VL CDR2，及

(iii) 包含胺基酸序列QQNNNWPTT (SEQ ID NO:20)之VL CDR3。

【請求項18】

如請求項17之可活化雙特異性多肽複合物，其中該VL2包含與SEQ ID NO:22至少90%一致之胺基酸序列。

【請求項19】

如請求項18之可活化雙特異性多肽複合物，其中該VL2包含SEQ ID NO:22之胺基酸序列。

【請求項20】

如請求項1至19中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中該第二

多肽包含自胺基端至羧基端之如下結構排列：MM2-CM2-VL2，其中各「-」獨立地為直接或間接連接。

【請求項21】

如請求項1至20中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中該第二多肽包含一或多個連接子。

【請求項22】

如請求項21之可活化雙特異性多肽複合物，其中該連接子包含約1至約20個胺基酸。

【請求項23】

如請求項1至22中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中該Fc2結合於該Fc1。

【請求項24】

如請求項1至23中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中該Fc2包含與SEQ ID NO:28至少90%一致之胺基酸序列。

【請求項25】

如請求項24之可活化雙特異性多肽複合物，其中該Fc2包含胺基酸序列SEQ ID NO:28。

【請求項26】

如請求項1至25中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中該第一多肽及該第三多肽中之至少一者進一步包含免疫球蛋白鉸鏈區。

【請求項27】

如請求項26之可活化雙特異性多肽複合物，其中該第一多肽及該第三多肽中之各者包含免疫球蛋白鉸鏈區。

【請求項28】

如請求項27之可活化雙特異性多肽複合物，其中該第一多肽之該免疫球蛋白鉸鏈區及該第三多肽之免疫球蛋白鉸鏈區包含相同胺基酸序列。

【請求項29】

如請求項27之可活化雙特異性多肽複合物，其中該第一多肽之該免疫球蛋白鉸鏈區及該第三多肽之免疫球蛋白鉸鏈區包含不同胺基酸序列。

【請求項30】

如請求項1至29中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中該第三多肽包含自胺基端至羧基端呈如下結構排列的免疫球蛋白鉸鏈區：鉸鏈區-Fc2。

【請求項31】

如請求項1至29中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中該第一、第二及/或第三多肽包含一或多個連接子。

【請求項32】

如請求項1至31中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中MM1經由連接子L1連接至CM1。

【請求項33】

如請求項1至32中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中MM2經由連接子L2連接至CM2。

【請求項34】

如請求項1至31中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中L1及L2之胺基酸序列相同。

【請求項35】

如請求項1至31中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中L1及L2之胺基酸序列不同。

【請求項36】

如請求項1至35中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中該CM1及該CM2各自包含存在於患有癌症之個體之腫瘤微環境中的蛋白酶之受質。

【請求項37】

如請求項1至36中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中該CM1及該CM2各自包含相同蛋白酶之受質。

【請求項38】

如請求項1至36中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中該CM1及該CM2包含不同蛋白酶之受質。

【請求項39】

如請求項32至38中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中CM1及CM2各自獨立地包含選自表2中所示之蛋白酶群的蛋白酶之受質。

【請求項40】

如請求項1至39中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中該CM1及CM2中之至少一者包含絲胺酸蛋白酶或基質金屬肽酶(MMP)之受質。

【請求項41】

如請求項1至40中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中CM1包含胺基酸序列SEQ ID NO:2及/或CM2包含胺基酸序列SEQ ID NO:14。

【請求項42】

如請求項41之可活化雙特異性多肽複合物，其中CM1包含胺基酸序

列SEQ ID NO:2。

【請求項43】

如請求項41或42中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中CM2包含胺基酸序列SEQ ID NO:14。

【請求項44】

如請求項1至40中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中CM1包含胺基酸序列SEQ ID NO:73及/或CM2包含胺基酸序列SEQ ID NO:14。

【請求項45】

如請求項44之可活化雙特異性多肽複合物，其中CM1包含胺基酸序列SEQ ID NO:73。

【請求項46】

如請求項44或45中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中CM2包含胺基酸序列SEQ ID NO:14。

【請求項47】

如請求項1至46中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中該MM1及/或該MM2包含約5個胺基酸至約40個胺基酸。

【請求項48】

如請求項1至46中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中該MM1係選自由以下組成之群：SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71或SEQ ID NO:72。

【請求項49】

如請求項1至48中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中MM2

包含胺基酸序列SEQ ID NO:13。

【請求項50】

如請求項1至49中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中MM1包含胺基酸序列SEQ ID NO:1。

【請求項51】

如請求項15至50中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中該一或多個連接子中之至少一者係選自由組成之群：

(i)基於甘胺酸-絲胺酸之連接子，其選自由以下組成之群：$(GS)_n$，其中n為至少1之整數；$(GGS)_n$，其中n為至少1之整數(例如約1至約20或約1至約10之整數)；$(GGGS)_n$ (SEQ ID NO:40)，其中n為至少1之整數(例如約1至約20或約1至約10之整數)；(GGGGS)n (SEQ ID NO:126)，其中n為至少1之整數(例如約1至約20或約1至約10之整數)；(GSGGS)n (SEQ ID NO:41)，其中n為至少1之整數(例如約1至約20或約1至約10之整數)；GSSGGSGGSG (SEQ ID NO:12)；GGSG (SEQ ID NO:42)；GGSGG (SEQ ID NO:43)；GSGSG (SEQ ID NO:44)；GSGGG (SEQ ID NO:45)；GGGSG (SEQ ID NO:46)；及GSSSG (SEQ ID NO:47)；GGGGSGGGGSGGGGSGS (SEQ ID NO:48)；GGGGSGS (SEQ ID NO:49)；GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:50)；GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:51)；GGGGS (SEQ ID NO:52)；GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:53)；GGGS (SEQ ID NO:54)；GGGSGGGS (SEQ ID NO:55)；GGGSGGGSGGGS (SEQ ID NO:56)；GSSGGSGGSGG (SEQ ID NO:57)；GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:58)；GGGSSGGS

(SEQ ID NO:127)；及GS；及

(ii)選自由以下組成之群的包含甘胺酸及絲胺酸以及離胺酸、蘇胺酸或脯胺酸中之至少一者的連接子：GSTSGSGKPGSSEGST (SEQ ID NO:59)、SKYGPPCPPCPAPEFLG (SEQ ID NO:60)、GGSLDPKGGGGS (SEQ ID NO:61)、PKSCDKTHTCPPCPAPELLG (SEQ ID NO:62)、GKSSGSGSESKS (SEQ ID NO:63)、GSTSGSGKSSEGKG (SEQ ID NO:64)、GSTSGSGKSSEGSGSTKG (SEQ ID NO:65)及GSTSGSGKPGSGEGSTKG (SEQ ID NO:66)。

【請求項52】

如請求項1至51中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中：(1)該第一多肽包含胺基酸序列SEQ ID NO:30，(2)該第二多肽包含胺基酸序列SEQ ID NO:31，及(3)該第三多肽包含胺基酸序列SEQ ID NO:32。

【請求項53】

如請求項1至51中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中：(1)該第一多肽包含胺基酸序列SEQ ID NO:120，(2)該第二多肽包含胺基酸序列SEQ ID NO:37，且(3)該第三多肽包含胺基酸序列SEQ ID NO:32。

【請求項54】

如請求項1至51中任一項之可活化雙特異性多肽複合物，其中：(1)該第一多肽包含胺基酸序列SEQ ID NO:144，(2)該第二多肽包含胺基酸序列SEQ ID NO:37，及(3)該第三多肽包含胺基酸序列SEQ ID NO:32。

【請求項55】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至54中任一項之可活化雙特異性多肽複合物及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項56】

一種套組，其包含如請求項55之醫藥組合物。

【請求項57】

一種核酸，其包含編碼如請求項1至54中任一項之可活化雙特異性多肽之該第一多肽、該第二多肽及該第三多肽的核苷酸序列。

【請求項58】

一種載體，其包含如請求項57之核酸。

【請求項59】

一種宿主細胞，其包含如請求項58之載體。

【請求項60】

一種產生可活化異源多聚雙特異性多肽複合物(HBPC)的方法，其包含：

(a)在足以產生該HBPC之條件下於液體培養基中培養如請求項59之宿主細胞；及

(b)回收該HBPC。

【請求項61】

一種治療個體之疾病的方法，其包含向該個體投與治療有效量的如請求項1至54中任一項之可活化雙特異性多肽複合物或如請求項55之醫藥組合物。

【請求項62】

如請求項61之方法，其中該個體為人類。

【請求項63】

如請求項61或62之方法，其中該疾病為癌症。

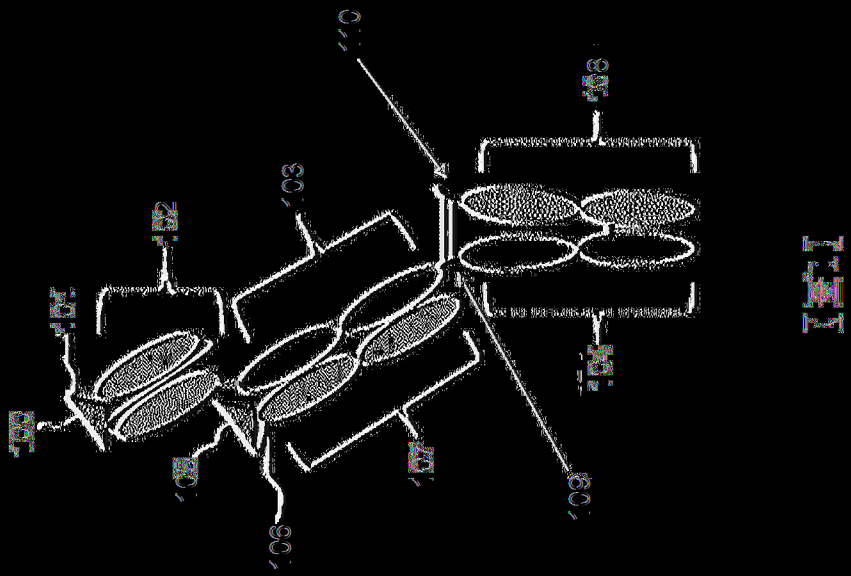
【請求項64】

如請求項1至54中任一項之可活化雙特異性多肽或如請求項55之醫藥組合物，其用於抑制有需要個體之腫瘤生長。

【請求項65】

一種如請求項1至54中任一項之可活化雙特異性多肽複合物或如請求項55之醫藥組合物的用途，其用於製造治療癌症之藥物。

(發明圖式)



化合物57
複合物57
複合物57
經活化複合物57
經活化複合物57
經活化複合物57
EGFR
HTRF信號(EGFR)
化合物濃度(M)
(圖2A)

C'.06
複合物57
複合物67
細胞:C'.06
細胞:複合物57
細胞:複合物67
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
5000
0.000
0.00
100
1000
mV
(pA)

C'.06
複合物57
組注ノ1複合物57
組注ノ1複合物57
組注ノ1C'.06
100
75
50
25
0
-25
-0.4
-0.2
0.0
0.2
0.4
0.6
V
相対強度%
実施例11
実施例29
図3A

C'.06
複合物67
經過之複合物67
經過之C'.06
100
75
50
25
0
溶出率%
0.4
0.2
0.0
-0.2
-0.4
V
圖3(b)

對照組
化合物67，0.2 mg/kg
化合物67，0.6 mg/kg
化合物67，1.8 mg/kg
腫瘤體積(mm³)
給藥後天數
29日實驗个人

圖 42

1,000
800
600
400
200
0
0
5
10
15
20
25
字符次數
(mm²)
(351)
實施例6
經三次複合物67 (0.3 mg/kg)
經三次複合物67 (1 mg/kg)
複合物67 (1 mg/kg)
複合物67 (3 mg/kg)

○ 複合物67
△ 複合物57
□ C'06
——— 線形(複合物67)
—— 線形(複合物57)
…… 線形(C'06)
%阻害率
濃度(μg/mL)
100.0
98.0
96.0
94.0
92.0
90.0
88.0
0.0
2.0
4.0
6.0
8.0

図7(続)

MCI (PCD)
2000
500
2000
500
C3G7
Ac-C3G8
C3G8
Ac-C3G8
C3G7
Ac-C3G8
C3G8
Ac-C3G8
VA
VA
VA
VA
0.52
0.57
0.23
0.57
0.57
0.23
0.57
0.23
0.57
0.23

202330611

(a) 化合物(2)のNMRスペクトル

(b) 化合物(3)のNMRスペクトル

C128
C127
Ac-C3
C123
Ac-C2
VC-1
(CV)控制
【圖6】

C128
C127
Ac-C3
C123
Ac-C3
【圖9】

PBS
0.3 mg/kg C.97
1 mg/kg C.97
0.3 mg/kg A.97
1200
1000
800
600
400
200
0
5
10
15
20
25
腫瘤體積 (mm³)
距離首次給藥後之天數

【圖3】

PBS
0.5 mg/kg C.97
1.5 mg/kg C.97
800
600
400
200
0
5
10
15
20
25
腫瘤體積 (mm³)
距離首次給藥後之天數

【圖4】

Act-TC3, 0.06 mg/kg
Act-TC3, 0.18 mg/kg
C:07, 2.0 mg/kg
C:07, 2.0 mg/kg
C:07, 2.0 mg/kg
Act-TC3
C:07
Act-TC3
C:07
Act-TC3
C:07
Act-TC3
C:07
pg/mL
pg/mL
U/L
mM