(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 113286817 B
(45)授权公告日 2025.01.28

(21)申请号 201980077649.4
(22)申请日 2019.09.25
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113286817 A
(43)申请公布日 2021.08.20
(30)优先权数据
62/736,358 2018.09.25 US
62/736,368 2018.09.25 US
62/877,227 2019.07.22 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.05.25
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/053017 2019.09.25
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/069028 EN 2020.04.02
(73)专利权人 哈普恩治疗公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 霍尔格·韦舍
理查德·J·奥斯汀
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 刘晓杰 郑霞
(51)Int.Cl.
C07K 16/18(2006.01)
C07K 16/30(2006.01)
C07K 16/28(2006.01)
C07K 14/47(2006.01)
A61K 47/50(2006.01)
(56)对比文件
US 2017037130 A1,2017.02.09
WO 2014125273 A1,2014.08.21
审查员 王鹏

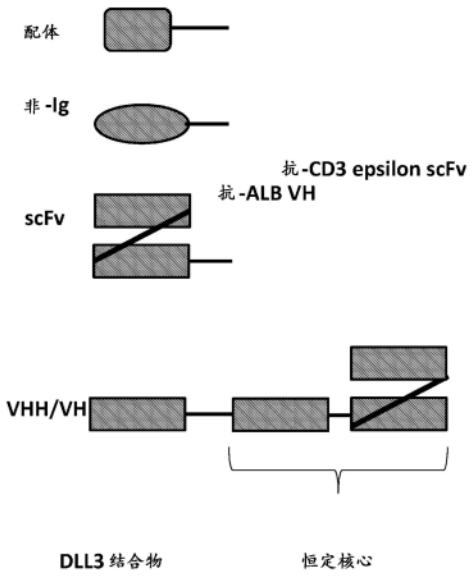
权利要求书2页 说明书137页
序列表（电子公布） 附图36页

(54)发明名称

DLL3结合蛋白及使用方法

(57)摘要

本文提供了DLL3结合蛋白和靶向DLL3的多特异性蛋白(例如,DLL3靶向三特异性蛋白),其包含与CD3结合的结构域、半衰期延长结构域和与DLL3结合的结构域(如本文提供的DLL3结合蛋白)。还提供了其药物组合物,以及用于制备这类DLL3结合蛋白、DLL3靶向三特异性蛋白的核酸、重组表达载体和宿主细胞。还公开了使用所公开的DLL3结合蛋白、DLL3靶向三特异性蛋白预防和/或治疗疾病、病况和病症的方法。



CN 113286817 B

1.一种DLL3靶向三特异性蛋白,其中所述蛋白包含(I)能与人CD3特异性结合的第一结构域(A),其为单链可变片段(scFv);

(II)第二结构域(B),其为特异性地结合人血清白蛋白的单结构域抗体(sdAb);和

(III)能与DLL3蛋白特异性结合的第三结构域(C),其为单结构域抗体(sdAb),其中所述第三结构域(C)包含:

i)由SEQ ID NO:874的氨基酸序列组成的CDR1,由SEQ ID NO:1316的氨基酸序列组成的CDR2和由SEQ ID NO:1758的氨基酸序列组成的CDR3;

ii)由SEQ ID NO:851的氨基酸序列组成的CDR1,由SEQ ID NO:1293的氨基酸序列组成的CDR2和由SEQ ID NO:1735的氨基酸序列组成的CDR3;

iii)由SEQ ID NO:867的氨基酸序列组成的CDR1,由SEQ ID NO:1309的氨基酸序列组成的CDR2和由SEQ ID NO:1751的氨基酸序列组成的CDR3;

iv)由SEQ ID NO:872的氨基酸序列组成的CDR1,由SEQ ID NO:1314的氨基酸序列组成的CDR2和由SEQ ID NO:1756的氨基酸序列组成的CDR3;

v)由SEQ ID NO:873的氨基酸序列组成的CDR1,由SEQ ID NO:1315的氨基酸序列组成的CDR2和由SEQ ID NO:1757的氨基酸序列组成的CDR3;或者

vi)由SEQ ID NO:1887的氨基酸序列组成的CDR1,由SEQ ID NO:1888的氨基酸序列组成的CDR2和由SEQ ID NO:1889的氨基酸序列组成的CDR3;

其中所述第三结构域(C)包含与SEQ ID NO:75具有至少约85%-95%序列同一性的氨基酸序列;其中所述结构域以H2N-(A)-(B)-(C)-COOH或H2N-(C)-(B)-(A)-COOH的顺序连接。

2.根据权利要求1所述的DLL3靶向三特异性蛋白,其中所述第三结构域(C)包含SEQ ID No.408的序列。

3.根据权利要求1所述的DLL3靶向三特异性蛋白,其中所述第三结构域(C)包含SEQ ID No.425的序列。

4.根据权利要求1所述的DLL3靶向三特异性蛋白,其中所述第三结构域(C)包含SEQ ID No.430的序列。

5.根据权利要求1所述的DLL3靶向三特异性蛋白,其中所述第三结构域(C)包含SEQ ID NO:431的序列。

6.根据权利要求1所述的DLL3靶向三特异性蛋白,其中所述第三结构域(C)包含SEQ ID NO:432的序列。

7.根据权利要求1所述的DLL3靶向三特异性蛋白,其中所述第三结构域(C)包含SEQ ID NO:1886的序列。

8.根据权利要求1所述的DLL3靶向三特异性蛋白,其中所述第二结构域(B)包含选自SEQ ID No.1769-1778的序列。

9.根据权利要求1所述的DLL3靶向三特异性蛋白,其中所述第二结构域(B)包含SEQ ID No.1890的序列。

10.根据权利要求1所述的DLL3靶向三特异性蛋白,其中所述第二结构域(B)包含SEQ ID NO:1891的序列。

11.根据权利要求1所述的DLL3靶向三特异性蛋白,其中所述第一结构域(A)包含选自

SEQ ID No.1793-1807的序列。

12.根据权利要求1所述的DLL3靶向三特异性蛋白,其中结构域C和B通过连接体L1连接,并且结构域B和A通过连接体L2连接。

13.根据权利要求12所述的DLL3靶向三特异性蛋白,其中连接体L1和L2各自独立地选自$(GS)_n$(SEQ ID No.1809)、$(GGS)_n$(SEQ IDNo.1810)、$(GGGS)_n$(SEQ ID No.1811)、$(GGSG)_n$(SEQ ID No.1812)、$(GGSGG)_n$(SEQ ID No.1813)或$(GGGGS)_n$(SEQ ID No.1814),其中n为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10,或GGGGSGGGS(SEQ ID No.1808)。

14.根据权利要求13所述的DLL3靶向三特异性蛋白,其中连接体L1和L2各自独立地为$(GGGGS)_4$(SEQ ID No.1817)、$(GGGGS)_3$(SEQ ID No.1818)或GGGGSGGGS(SEQ ID No.1808)。

15.根据权利要求1所述的DLL3靶向三特异性蛋白,其中所述蛋白小于约80kDa。

16.根据权利要求1所述的DLL3靶向三特异性蛋白,其中所述蛋白的消除半衰期为至少约50小时。

17.根据权利要求1所述的DLL3靶向三特异性蛋白,其中所述结构域以H2N-(A)-(B)-(C)-COOH的顺序连接。

18.根据权利要求1-17中任一项所述的DLL3靶向三特异性蛋白在制备用于治疗表达DLL3的癌症的药物中的用途。

19.根据权利要求18所述的用途,其中所述表达DLL3的癌症包括肺癌、胃癌、卵巢癌、前列腺癌、神经内分泌癌、或者三阴性乳腺癌。

20.根据权利要求19所述的用途,其中所述达DLL3的癌症包括肺癌,并且所述肺癌为小细胞肺癌。

21.编码根据权利要求1-17中任一项所述的DLL3靶向三特异性蛋白的多核苷酸。

22.包含根据权利要求21所述的多核苷酸的载体。

23.包含根据权利要求21所述的多核苷酸的宿主细胞。

24.包含如权利要求22所述的载体的宿主细胞。

DLL3结合蛋白及使用方法

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求2018年9月25日提交的第62/736,368号美国临时申请、2018年9月25日提交的第62/736,358号美国临时申请和2019年7月22日提交的第62/877,227号美国临时申请的权益,所述临时申请中的每一个均通过引用整体并入本文。

[0003] 序列表

[0004] 本申请含有序列表,该序列表已经以ASCII格式电子提交,并且通过引用整体并入本文。创建于2019年9月25日的所述ASCII副本被命名为47517-733_601_SL.txt,大小为951,519个字节。

背景技术

[0005] 在多种临床环境中常常需要选择性破坏单个细胞或特定的细胞类型。例如,癌症疗法的首要目标是特定地破坏肿瘤细胞,同时使健康细胞和组织保持完整且不受损伤。一种这样的方法是诱导针对肿瘤的免疫应答,使得免疫效应细胞如自然杀伤(NK)细胞或细胞毒性T淋巴细胞(CTL)攻击并破坏肿瘤细胞。

发明内容

[0006] 仍然需要用于治疗与DLL3过表达有关的肿瘤性疾病如神经内分泌肿瘤的其他可用选择。在某些实施方案中,本公开提供了与肿瘤靶细胞表面上的DLL3特异性结合的单结构域蛋白和多特异性蛋白,如本文所述的含有DLL3结合域的三特异性蛋白。在一些实施方案中,本公开提供了如上所述的δ样配体3(DLL3)结合蛋白或多特异性蛋白,其可以用于诊断和治疗与DLL3的表达相关的适应症。

[0007] 一个实施方案提供了一种DLL3靶向三特异性蛋白,其中所述蛋白包含(a)第一结构域(A),其为能与人CD3特异性结合的单链可变片段;(b)第二结构域(B),其为能与人血清白蛋白特异性结合的单结构域抗体;和(c)第三结构域(C),其为能与DLL3蛋白特异性结合的单结构域抗体。

[0008] 在一些实施方案中,所述结构域以H2N-(A)-(B)-(C)-COOH、H2N-(A)-(C)-(B)-COOH、H2N-(B)-(A)-(C)-COOH、H2N-(B)-(C)-(A)-COOH、H2N-(C)-(B)-(A)-COOH或H2N-(C)-(A)-(B)-COOH的顺序连接,或通过连接体L1和L2,以H2N-(A)-L1-(B)-L2-(C)-COOH、H2N-(A)-L1-(C)-L2-(B)-COOH、H2N-(B)-L1-(A)-L2-(C)-COOH、H2N-(B)-L1-(C)-L2-(A)-COOH、H2N-(C)-L1-(B)-L2-(A)-COOH或H2N-(C)-L1-(A)-L2-(B)-COOH的顺序连接。

[0009] 在一些实施方案中,所述第三结构域(C)包含亲和力成熟的结合分子。在一些实施方案中,所述亲和力成熟的结合分子衍生自与所述DLL3蛋白特异性结合的亲本分子。在一些实施方案中,其中所述亲和力成熟的DLL3结合分子对所述DLL3蛋白的结合亲和力是所述亲本分子对所述DLL3蛋白的结合亲和力的约2倍至约50倍。在一些实施方案中,所述第三结构域(C)包含与选自SEQ ID No.1-442和1886的序列至少80%相同的序列。在一些实施方案中,所述第三结构域(C)包含与选自SEQ ID No.1-52的序列至少80%相同的序列。在一些实

施方案中,所述第三结构域(C)包含CDR1、CDR2和CDR3,其中所述CDR1包含选自SEQ ID No.443-884和1887的序列,其中所述CDR2包含选自SEQ ID No.885-1326和1888的序列,并且其中所述CDR3包含选自SEQ ID No.1327-1768和1889的序列。在一些实施方案中,所述CDR1包含选自SEQ ID No.495-528的序列。在一些实施方案中,所述CDR2包含选自SEQ ID No.937-970的序列。在一些实施方案中,所述CDR3包含选自SEQ ID No.1379-1412的序列。在一些实施方案中,所述第三结构域(C)包含与选自SEQ ID No.53-86的序列至少80%相同的序列。在一些实施方案中,所述CDR1包含选自SEQ ID No.529-809的序列。在一些实施方案中,所述CDR2包含选自SEQ ID No.971-1251的序列。在一些实施方案中,所述CDR3包含选自SEQ ID No.1379-1412的序列。在一些实施方案中,所述第三结构域(C)包含与选自SEQ ID No.87-367的序列至少80%相同的序列。在一些实施方案中,所述CDR1包含选自SEQ ID No.810-884的序列。在一些实施方案中,所述CDR2包含选自SEQ ID No.1252-1326的序列。在一些实施方案中,所述CDR3包含选自SEQ ID No.1692-1768的序列。在一些实施方案中,根据权利要求1所述的DLL3靶向三特异性蛋白,其中所述第三结构域(C)包含与选自SEQ ID No.368-442的序列至少80%相同的序列。

[0010] 一个实施方案提供了一种DLL3靶向三特异性蛋白,其中所述蛋白包含(a)第一结构域(A),其为能与人CD3特异性结合的单链可变片段;(b)第二结构域(B),其为能与人血清白蛋白特异性结合的单结构域抗体;和(c)第三结构域(C),其为能与DLL3特异性结合的单结构域抗体,其中所述第三结构域包含SEQ ID No.68或SEQ ID No.75的序列,或衍生自SEQ ID No.68或SEQ ID No.75。

[0011] 在一些实施方案中,所述第三结构域(C)衍生自SEQ ID No.75。在一些实施方案中,所述第三结构域包含CDR1、CDR2和CDR3,其中所述CDR1包含以下序列:$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7SX_8A$,所述CDR2包含以下序列:$GJ_1SJ_2J_3GJ_4J_5J_6YJ_7J_8SVKG$(SEQ ID No.1894),并且所述CDR3包含以下序列:$Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6Z_7Z_8Z_9$。

[0012] 在一些实施方案中:

[0013] X_1为A、D、E、F、G、H、K、L、M、N、Q、R、S、V、W或Y;

[0014] X_2为D、E、H、K、M、P、R、S、T或Y;

[0015] X_3为A、D、G、H、K、N、P、Q、R、S、T、V或Y;

[0016] X_4为K、S或V;

[0017] X_5为A、F、G、H、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W或Y;

[0018] X_6为D、F、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、V或Y;

[0019] X_7为L或M;且

[0020] X_8为I、L、M、S、T或V。

[0021] 在一些实施方案中:

[0022] J_1为I或V;

[0023] J_2为A、D、E、G、H、I、K、L、N、P、Q、R、S、T、V或Y;

[0024] J_3为A、D、E、G、H、N、R或T;

[0025] J_4为H、P、R或S;

[0026] J_5为A、H、I、K、M、N、Q、R、T或V;

[0027] J_6为A、D、G、H、I、L、M、N、S、T、V或Y;

[0028] J_7为A、F、I、L、M、R、S、T、V或Y;

[0029] J_8为A、D、E、G、H、K、L、N、R、S或V;

[0030] 在一些实施方案中:

[0031] Z_1为L或Y;

[0032] Z_2为D、E、G、H、K、N、Q、R、S、T、V或Y;

[0033] Z_3为Q或W;

[0034] Z_4为A、D、E、G、H、I、K、L、M、P、R、S、T或V;

[0035] Z_5为A、D、E、G、N、R、S、T或Y;

[0036] Z_6为A、P、R或S;

[0037] Z_7为A、D、F、G、H、L、M、N、Q、R、S、T、V或Y;

[0038] $Z_{8为}$A、G、I、K、P、Q、R、S或T;且

[0039] Z_9为F、H或Y。

[0040] 在一些实施方案中,连接体L1和L2各自独立地选自$(GS)_n$(SEQ ID No.1809)、$(GGS)_n$(SEQ ID No.1810)、$(GGGS)_n$(SEQ ID No.1811)、$(GGSG)_n$(SEQ ID No.1812)、$(GGSGG)_n$(SEQ ID No.1813)或$(GGGGS)_n$(SEQ ID No.1814),其中n为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10或GGGGSGGGS(SEQ ID No.1808)。在一些实施方案中,所述结构域以H2N-(A)-(B)-(C)-COOH的顺序或通过连接体L1和L2以H2N-(A)-L1-(B)-L2-(C)-COOH的顺序连接。

[0041] 一个实施方案提供了一种DLL3结合蛋白,其包含下式:

[0042] f1-r1-f2-r2-f3-r3-f4

[0043] 其中,r1是互补决定区1(CDR1),并且与选自SEQ ID No.443-884和1887的序列相同或相对于该序列包含一个或多个氨基酸残基置换;r2是CDR2,并且与选自SEQ ID No.885-1326和1888的序列相同或相对于该序列包含一个或多个氨基酸残基置换;且r3是CDR3,并且与选自SEQ ID No.1327-1768和1889的序列相同或相对于该序列包含一个或多个氨基酸残基置换;并且其中f1、f2、f3和f4是框架残基。

[0044] 一个实施方案提供了一种治疗或改善增生性疾病或肿瘤性疾病的方法,其包括向有需要的受试者施用根据本公开的DLL3靶向三特异性蛋白。

[0045] 在个实施方案提供了一种DLL3靶向三特异性蛋白,其中所述蛋白包含(a)能与人CD3特异性结合的第一结构域(A);(b)第二结构域(B),其为半衰期延长结构域;和(c)能与DLL3蛋白特异性结合的第三结构域(C)。在一些实施方案中,所述结构域以H2N-(A)-(B)-(C)-COOH、H2N-(A)-(C)-(B)-COOH、H2N-(B)-(A)-(C)-COOH、H2N-(B)-(C)-(A)-COOH、H2N-(C)-(B)-(A)-COOH或H2N-(C)-(A)-(B)-COOH的顺序连接。在一些实施方案中,所述第三结构域(C)包含亲和力成熟的结合分子。在一些实施方案中,所述亲和力成熟的结合分子衍生自与所述DLL3蛋白特异性结合的亲本分子。在一些实施方案中,所述亲和力成熟的结合分子在亲和力成熟轮次后衍生自与DLL3特异性结合的亲本分子。在一些实施方案中,所述亲和力成熟轮次包括针对所述DLL3蛋白淘选噬菌体展示文库。在一些实施方案中,所述噬菌体展示文库是通过使所述亲本分子的一个或多个残基突变而生成的。在一些实施方案中,所述噬菌体展示文库表达衍生自所述亲本分子的一种或多种分子。在一些实施方案中,所述亲和力成熟的结合分子选自衍生自所述亲本分子的一种或多种分子。在一些实施方案中,所述亲和力成熟的DLL3结合分子对所述DLL3蛋白的结合亲和力大于所述亲本分子对所

述DLL3蛋白的结合亲和力。在一些实施方案中,所述亲和力成熟的DLL3结合分子对所述DLL3蛋白的结合亲和力是所述亲本分子对所述DLL3蛋白的结合亲和力的约2倍至约50倍。在一些实施方案中,所述亲和力成熟的DLL3结合分子对所述DLL3蛋白的结合亲和力是所述亲本分子对所述DLL3蛋白的结合亲和力的约3倍。在一些实施方案中,所述第三结构域(C)包含与选自SEQ ID No.1-442和1886的序列至少约75%相同的序列。在一些实施方案中,所述第三结构域(C)包含与选自SEQ ID No.1-52的序列至少约75%相同的序列。在一些实施方案中,所述第三结构域(C)包含CDR1、CDR2和CDR3。

[0046] 在一些实施方案中,所述CDR1包含选自SEQ ID No.443-884和1887的序列,或相对于选自SEQ ID No.443-884和1887的序列的一个或多个氨基酸置换。在一些实施方案中,所述CDR2包含选自SEQ ID No.885-1326和1888的序列,或相对于选自SEQ ID No.885-1326和1888的序列的一个或多个氨基酸置换。在一些实施方案中,所述CDR3包含选自SEQ ID No.1327-1768和1889的序列,或相对于选自SEQ ID No.1327-1768和1889的序列的一个或多个置换。在一些实施方案中,所述CDR1包含选自SEQ ID No.495-528的序列,或相对于选自SEQ ID No.495-528的序列的一个或多个氨基酸置换。在一些实施方案中,所述CDR2包含选自SEQ ID No.937-970的序列,或相对于选自SEQ ID No.937-970的序列的一个或多个氨基酸置换。在一些实施方案中,所述CDR3包含选自SEQ ID No.1379-1412的序列,或相对于选自SEQ ID No.1379-1412的序列的一个或多个氨基酸置换。

[0047] 在一些实施方案中,所述第三结构域(C)包含与选自SEQ ID No.53-86的序列至少约80%相同的序列。在一些实施方案中,所述CDR1包含选自SEQ ID No.529-809的序列,或相对于选自SEQ ID No.529-809的序列的或多个氨基酸置换。在一些实施方案中,所述CDR2包含的序列具有相对于选自SEQ ID No.971-1251的序列的一个或多个氨基酸置换。在一些实施方案中,所述CDR3包含选自SEQ ID No.1379-1412的序列,或相对于选自SEQ ID No.1379-1412的序列的一个或多个氨基酸置换。在一些实施方案中,所述第三结构域(C)包含与选自SEQ ID No.87-367的序列至少约75%相同的序列。在一些实施方案中,所述CDR1包含选自SEQ ID No.810-884的序列,或相对于选自SEQ ID No.810-884的序列的一个或多个氨基酸置换。在一些实施方案中,所述CDR2包含选自SEQ ID No.1252-1326的序列,或相对于选自SEQ ID No.1252-1326的序列的一个或多个氨基酸置换。在一些实施方案中,所述CDR3包含选自SEQ ID No.1692-1768的序列,或相对于选自SEQ ID No.1692-1768的序列的一个或多个氨基酸置换。在一些实施方案中,所述第三结构域(C)包含与选自SEQ ID No.368-442的序列至少约75%相同的序列。

[0048] 在个实施方案提供了一种DLL3靶向三特异性蛋白,其中所述蛋白包含(a)能与人CD3特异性结合的第一结构域(A);(b)第二结构域(B),其为半衰期延长结构域;和(c)能与DLL3特异性结合的第三结构域(C),其中所述第三结构域包含SEQ ID No.68的序列或衍生自SEQ ID No.68。在一些实施方案中,所述第三结构域(C)衍生自SEQ ID No.68。在一些实施方案中,SEQ ID No.68包含CDR1、CDR2和CDR3。在一些实施方案中,所述CDR1包含以下序列:$GX_1X_2X_3X_4X_5NX_6X_7X_8$。在一些实施方案中,所述CDR2包含以下序列:$GJ_1SJ_2J_3J_4J_5J_6J_7J_8J_9J_{10}SJ_{11}KJ_{12}$(SEQ ID No.1895)。

[0049] 在一些实施方案中,所述CDR3包含以下序列:

[0050] $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6Z_7Z_8Z_9Z_{10}Z_{11}$。在一些实施方案中:

[0051] X_1为A、E、F、G、I、K、L、N、Q、R、S、T、V或Y；

[0052] X_2为A、G、I、K、P、R、S、T或V；

[0053] X_3为A、D、F、K、L、N、P、Q、R、S、T或Y；

[0054] X_4为A、D、F、H、I、K、L、M、N、P、R、S、T、V或Y；

[0055] X_5为F、I、K、L、M、N、R、S、T或V；

[0056] X_6为A或G；

[0057] X_7为F、I、L、M、T、V或Y；且

[0058] X_8为A或G。

[0059] 在一些实施方案中：

[0060] J_1为I或V；

[0061] J_2为A、K、P、R或S；

[0062] J_3为D或N；

[0063] J_4为D、E、G、K、N、Q、R、S、T或Y；

[0064] J_5为S或T；

[0065] J_6为A、E、F、H、I、K、L、N、Q、R、S、T、V或Y；

[0066] J_7为A、I、L、M、V或Y；

[0067] $J_{8为}$D、F、H、I、L、N、S、T、V或Y；

[0068] J_9为A、D、E、F、G、I、K、L、N、Q、R、S、T、V或Y；

[0069] J_{10}为A、D、E、G、K、Q、S或V；

[0070] J_{11}为A或V；且

[0071] J_{12}为G或V。

[0072] 在一些实施方案中：

[0073] Z_1为F或Y；

[0074] Z_2为G、H、I、K、N、R、S或T；

[0075] Z_3为A、F、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T或Y；

[0076] Z_4为A、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V或Y；

[0077] Z_5为A、C、D、E、G、H、I、K、L、N、P、Q、R、S、T、W或Y；

[0078] Z_6为G、K、L、R或T；

[0079] Z_7为A、G、H、L、Q、R、S、T、V或Y；

[0080] $Z_{8为}$A、D、E、G、H、P、Q、S、T、W或Y；

[0081] Z_9为A、G、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V或Y；

[0082] Z_{10}为A、G、K、P、R、S、T或V；且

[0083] Z_{11}为A、F、S或Y。

[0084] 在个实施方案提供了一种DLL3靶向三特异性蛋白，其中所述蛋白包含(a)能与人CD3特异性结合的第一结构域(A)；(b)第二结构域(B)，其为半衰期延长结构域；和(c)能与DLL3特异性结合的第三结构域(C)，其中所述第三结构域包含SEQ ID No.75的序列或衍生自SEQ ID No.75。在一些实施方案中，SEQ ID No.75包含CDR1、CDR2和CDR3，其中所述CDR1包含以下序列：

[0085] $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7SX_8A$，所述CDR2包含以下序列：

[0086] $GJ_1SJ_2J_3GJ_4J_5J_6YJ_7J_8SVKG$(SEQ ID No.1894),并且所述CDR3包含以下序列：$Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6Z_7Z_8Z_9$。

[0087] 在一些实施方案中：

[0088] X_1为A、D、E、F、G、H、K、L、M、N、Q、R、S、V、W或Y；

[0089] X_2为D、E、H、K、M、P、R、S、T或Y；

[0090] X_3为A、D、G、H、K、N、P、Q、R、S、T、V或Y；

[0091] X_4为K、S或V；

[0092] X_5为A、F、G、H、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W或Y；

[0093] X_6为D、F、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、V或Y；

[0094] X_7为L或M;且

[0095] X_8为I、L、M、S、T或V。

[0096] 在一些实施方案中：

[0097] J_1为I或V；

[0098] J_2为A、D、E、G、H、I、K、L、N、P、Q、R、S、T、V或Y；

[0099] J_3为A、D、E、G、H、N、R或T；

[0100] J_4为H、P、R或S；

[0101] J_5为A、H、I、K、M、N、Q、R、T或V；

[0102] J_6为A、D、G、H、I、L、M、N、S、T、V或Y；

[0103] J_7为A、F、I、L、M、R、S、T、V或Y；

[0104] J_8为A、D、E、G、H、K、L、N、R、S或V；

[0105] 在一些实施方案中：

[0106] Z_1为L或Y；

[0107] Z_2为D、E、G、H、K、N、Q、R、S、T、V或Y；

[0108] Z_3为Q或W；

[0109] Z_4为A、D、E、G、H、I、K、L、M、P、R、S、T或V；

[0110] Z_5为A、D、E、G、N、R、S、T或Y；

[0111] Z_6为A、P、R或S；

[0112] Z_7为A、D、F、G、H、L、M、N、Q、R、S、T、V或Y；

[0113] Z_8为A、G、I、K、P、Q、R、S或T;且

[0114] Z_9为F、H或Y。

[0115] 在一些实施方案中,所述第三结构域(C)包含人源化抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述第三结构域(C)包含与DLL3特异性结合的单结构域抗体、VHH结构域、scFv、VH结构域、VL结构域、Fab、Fab'、非Ig结构域、配体、knottin或小分子实体。在一些实施方案中,第三结构域(C)包含所述单结构域抗体。在一些实施方案中,所述第二结构域(B)结合大体积血清蛋白。在一些实施方案中,所述第二结构域(B)包含与所述大体积血清蛋白特异性结合的单结构域抗体、VHH结构域、scFv、VH结构域、VL结构域、Fab、Fab'、非Ig结构域、配体、knottin或小分子实体。在一些实施方案中,所述第二结构域(B)包含与所述大体积血清蛋白特异性结合的单结构域抗体。在一些实施方案中,所述大体积血清蛋白包括白蛋白、转铁蛋白、IgG1、IgG2、IgG4、IgG3、IgA单体、因子XIII、纤维蛋白原、IgE、五聚体IgM或

无Igκ的轻链。在一些实施方案中,所述大体积血清蛋白包括白蛋白。在一些实施方案中,所述第二结构域(B)包含与选自SEQ ID No.1769-1778的序列至少约75％相同的序列。在一些实施方案中,所述第二结构域(B)包含与SEQ ID No.1774至少约75％相同的序列。

[0116] 在一些实施方案中,所述第一结构域(A)包含与CD3特异性结合的单结构域抗体、VHH结构域、scFv、VH结构域、VL结构域、Fab、Fab'、非Ig结构域、配体、knottin或小分子实体。在一些实施方案中,所述第一结构域(A)包含选自SEQ ID No.1793-1807的序列。在一些实施方案中,所述所述第三结构域(C)包含下式:

[0117] f1-r1-f2-r2-f3-r3-f4

[0118] 其中,r1与选自SEQ ID No.443-884和1887的序列相同或相对于该序列包含一个或多个氨基酸残基置换;r2与选自SEQ ID No.885-1326和1888的序列相同或相对于该序列包含一个或多个氨基酸残基置换;且r3与选自SEQ ID No.1327-1768和1889的序列相同或相对于该序列包含一个或多个氨基酸残基置换;并且其中f1、f2、f3和f4是框架残基。在一些实施方案中,所述第三结构域(C)包含与选自SEQ ID No.1-442和1886的序列至少75％相同的序列。在一些实施方案中,结构域C和B通过连接体L1连接,并且结构域B和A通过连接体L2连接。在一些实施方案中,连接体L1和L2各自独立地选自$(GS)_n$(SEQ ID No.1809)、$(GGS)_n$(SEQ ID No.1810)、$(GGGS)_n$(SEQ ID No.1811)、$(GGSG)_n$(SEQ ID No.1812)、$(GGSGG)_n$(SEQ ID No.1813)或$(GGGGS)_n$(SEQ ID No.1814),其中n为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。在一些实施方案中,连接体L1和L2各自独立地为$(GGGGS)_4$(SEQ ID No.1817)或$(GGGGS)_3$(SEQ ID No.1818)。在一些实施方案中,所述蛋白以约0.1nM至约50nM的结合亲和力(Kd)与DLL3结合。在一些实施方案中,所述蛋白与人DLL3、食蟹猴DLL3或人和食蟹猴DLL3两者结合。在一些实施方案中,所述蛋白小于约80kDa。在一些实施方案中,所述蛋白为约50kDa至约75kDa。在一些实施方案中,所述蛋白小于约60kDa。在一些实施方案中,所述蛋白的消除半衰期为至少约50小时。在一些实施方案中,所述蛋白的消除半衰期为至少约100小时。在一些实施方案中,与IgG相比,所述蛋白对同一DLL3具有增加的组织穿透。在一些实施方案中,所述结构域以H2N-(A)-(B)-(C)-COOH的顺序连接。

[0119] 一个实施方案提供了一种药物组合物,其包含(i)根据上述实施方案中任一项所述的DLL3靶向三特异性蛋白或根据本公开的DLL3结合蛋白,和(ii)药学上可接受的载体。一个实施方案提供了一种制备根据上述实施方案中任一项所述的DLL3靶向三特异性结合蛋白的方法,该方法包括:i)提供DLL3蛋白或其片段;ii)将DLL3结合蛋白的重组文库暴露于所述DLL3蛋白或其片段;iii)从所述文库中选择与所述寡聚物或其衍生物特异性结合的DLL3结合蛋白;以及(iv)使用步骤(iii)中鉴定的DLL3结合蛋白制备DLL3靶向三特异性蛋白。在一些实施方案中,通过用所述DLL3蛋白筛查所述重组文库,将DLL3结合蛋白的所述重组文库在体外暴露于所述DLL3蛋白。在一些实施方案中,所述重组文库在噬菌体的表面上表达。在一些实施方案中,所述重组文库在酵母细胞的表面上表达。在一些实施方案中,所述重组文库在细菌细胞的表面上表达。在一些实施方案中,所述重组文库被表达为RNA-蛋白质融合体。在一些实施方案中,所述重组文库是scFv文库或Fab文库。在一些实施方案中,所述重组抗体文库是单结构域文库。

[0120] 一个实施方案提供了一种产生根据上述实施方案中任一项所述的DLL3靶向三特异性蛋白的方法,所述方法包括在允许表达DLL3靶向三特异性蛋白的条件下培养用载体转

化或转染的宿主,该载体包含编码根据上述实施方案中任一项所述的DLL3三特异性蛋白的核酸序列,以及从培养物中回收并纯化所产生的蛋白。

[0121] 一个实施方案提供了一种DLL3结合蛋白,其包含下式:

[0122] f1-r1-f2-r2-f3-r3-f4

[0123] 其中,r1是互补决定区1(CDR1),并且与选自SEQ ID No.443-884和1887的序列相同或相对于该序列包含一个或多个氨基酸残基置换;r2是CDR2,并且与选自SEQ ID No.885-1326和1888的序列相同或相对于该序列包含一个或多个氨基酸残基置换;且r3是CDR3,并且与选自SEQ ID No.1327-1768和1889的序列相同或相对于该序列包含一个或多个氨基酸残基置换;并且其中f1、f2、f3和f4是框架残基。在一些实施方案中,所述DLL3结合蛋白包含与选自SEQ ID No.1-442和1886的序列至少约75％相同的序列。在一些实施方案中,所述DLL3结合蛋白包含与选自SEQ ID No.1-52的序列至少约75％相同的序列。在一些实施方案中,所述DLL3结合蛋白包含与选自SEQ ID No.53-86的序列至少约75％相同的序列。在一些实施方案中,所述DLL3结合蛋白包含与选自SEQ ID No.87-367的序列至少约75％相同的序列。在一些实施方案中,所述DLL3结合蛋白包含与选自SEQ ID No.368-442的序列至少约75％相同的序列。一个实施方案提供了一种DLL3结合蛋白,其衍生自包含SEQ ID No.68的序列的亲本DLL3结合蛋白。一个实施方案提供了一种DLL3结合蛋白,其衍生自包含SEQ ID No.75的序列的亲本DLL3结合蛋白,或者包含SEQ ID No.75的序列。

[0124] 一个实施方案提供了一种制备根据本公开的DLL3结合蛋白的方法,该方法包括:i)提供DLL3蛋白或其片段;ii)将DLL3结合蛋白的重组文库暴露于所述DLL3蛋白或其片段;iii)从所述文库中选择与所述寡聚物或其衍生物特异性结合的DLL3结合蛋白。在一些实施方案中,通过用所述DLL3蛋白筛查所述重组文库,将DLL3结合蛋白的所述重组文库在体外暴露于所述DLL3蛋白。在一些实施方案中,所述重组文库在噬菌体的表面上表达。在一些实施方案中,所述重组文库在酵母细胞的表面上表达。在一些实施方案中,所述重组文库在细菌细胞的表面上表达。在一些实施方案中,所述重组文库被表达为RNA-蛋白质融合体。在一些实施方案中,所述重组文库是scFv文库或Fab文库。在一些实施方案中,所述重组抗体文库是单结构域文库。

[0125] 一个实施方案提供了一种产生根据本公开的DLL3结合蛋白的方法,所述方法包括在允许表达DLL3结合蛋白的条件下培养用载体转化或转染的宿主,该载体包含编码根据本公开的DLL3结合蛋白的核酸序列,以及从培养物中回收并纯化所产生的蛋白。

[0126] 一个实施方案提供了一种治疗或改善增生性疾病或肿瘤性疾病的方法,其包括向有需要的受试者施用根据上述实施方案中任一项所述的DLL3靶向三特异性蛋白,根据本公开的DLL3结合蛋白,或本文提供的药物组合物。在一些实施方案中,所述受试者是人。在一些实施方案中,所述方法进一步包括与根据上述实施方案的DLL3靶向三特异性蛋白、根据本公开的DLL3结合蛋白或本文提供的药物组合物联合施用药剂。在一些实施方案中,所述DLL3靶向三特异性蛋白或DLL3结合蛋白选择性地结合表达DLL3的肿瘤细胞。在一些实施方案中,所述DLL3靶向三特异性蛋白介导T细胞对表达DLL3的肿瘤细胞的杀伤。在一些实施方案中,所述肿瘤性疾病包括实体瘤疾病。在一些实施方案中,所述实体瘤疾病包括肺癌、胃癌、卵巢癌或三阴性乳腺癌。在一些实施方案中,所述实体瘤疾病是转移性的。

[0127] 一个实施方案提供了一种治疗或改善增生性疾病或肿瘤性疾病的方法,其包括施

用包含含有选自SEQ ID No.1-442和1886的序列的DLL3结合域的DLL3靶向三特异性蛋白，或包含选自SEQ ID No.1-442和1886的序列的DLL3结合蛋白。在一些实施方案中，所述DLL3靶向三特异性蛋白或DLL3结合蛋白选择性地结合表达DLL3的肿瘤细胞。在一些实施方案中，所述DLL3靶向三特异性蛋白引导T细胞对表达DLL3的肿瘤细胞的杀伤。在一些实施方案中，所述肿瘤性疾病包括实体瘤疾病。在一些实施方案中，所述实体瘤疾病包括肺癌、胃癌、卵巢癌或三阴性乳腺癌。在一些实施方案中，所述实体瘤疾病是转移性的。

[0128] 一个实施方案提供了一种治疗或改善增生性疾病或肿瘤性疾病的方法，其包括施用包含SEQ ID No.68或75所示序列的DLL3结合域，或包含SEQ ID No.68或75所示序列的DLL3结合蛋白。在一些实施方案中，所述DLL3靶向三特异性蛋白或DLL3结合蛋白的剂量为至多10mg/kg。在一些实施方案中，所述蛋白每周施用至少一次。在一些实施方案中，所述蛋白每周施用两次。在一些实施方案中，所述蛋白每隔一周施用一次。在一些实施方案中，所述蛋白每三周施用一次。

[0129] 在一个实施方案中提供了一种DLL3结合蛋白，其包含SEQ ID No.1890或SEQ ID No.1891所示的氨基酸序列。

[0130] 一个实施方案提供了一种DLL3靶向三特异性蛋白，其中所述蛋白包含(a)第一结构域(A)，其为能与人CD3特异性结合的单链可变片段；(b)第二结构域(B)，其为能与人血清白蛋白特异性结合的单结构域抗体；和(c)第三结构域(C)，其为能与DLL3蛋白特异性结合的单结构域抗体，其中所述第三结构域(C)包含与选自SEQ ID No.1-442和1886的序列至少80％相同的序列。

[0131] 在一些实施方案中，所述结构域以H2N-(A)-(B)-(C)-COOH、H2N-(A)-(C)-(B)-COOH、H2N-(B)-(A)-(C)-COOH、H2N-(B)-(C)-(A)-COOH、H2N-(C)-(B)-(A)-COOH或H2N-(C)-(A)-(B)-COOH的顺序连接，或通过连接体L1和L2，以H2N-(A)-L1-(B)-L2-(C)-COOH、H2N-(A)-L1-(C)-L2-(B)-COOH、H2N-(B)-L1-(A)-L2-(C)-COOH、H2N-(B)-L1-(C)-L2-(A)-COOH、H2N-(C)-L1-(B)-L2-(A)-COOH或H2N-(C)-L1-(A)-L2-(B)-COOH的顺序连接。

[0132] 在一些实施方案中，所述第三结构域(C)是亲和力成熟的结合分子，其衍生自与所述DLL3蛋白特异性结合的亲本分子。在一些实施方案中，所述亲和力成熟的DLL3结合分子对所述DLL3蛋白的结合亲和力是所述亲本分子对所述DLL3蛋白的结合亲和力的约2倍至约50倍。

[0133] 在一些实施方案中，所述第三结构域(C)包含选自SEQ ID No.1-442和1886的序列。在一些实施方案中，所述第三结构域(C)包含选自SEQ ID No.1-52的序列。在一些实施方案中，所述第三结构域(C)包含CDR1、CDR2和CDR3，其中所述CDR1包含选自SEQ ID No.443-884和1887的序列，其中所述CDR2包含选自SEQ ID No.885-1326和1888的序列，并且其中所述CDR3包含选自SEQ ID No.1327-1768和1889的序列。在一些实施方案中，所述CDR1包含选自SEQ ID No.495-528的序列。在一些实施方案中，所述CDR2包含选自SEQ ID No.937-970的序列。在一些实施方案中，所述CDR3包含选自SEQ ID No.1379-1412的序列。在一些实施方案中，所述第三结构域(C)包含选自SEQ ID No.53-86的序列。

[0134] 在一些实施方案中，所述第三结构域(C)包含CDR1、CDR2和CDR3，并且其中所述CDR1包含选自SEQ ID No.529-809的序列。在一些实施方案中，所述CDR2包含选自SEQ ID No.971-1251的序列。在一些实施方案中，所述CDR3包含选自SEQ ID No.1379-1412的序列。

在一些实施方案中,所述第三结构域(C)包含选自SEQ ID No.87-367的序列。在一些实施方案中,所述第三结构域(C)包含CDR1、CDR2和CDR3,并且其中所述CDR1包含选自SEQ ID No.810-884的序列。在一些实施方案中,所述CDR2包含选自SEQ ID No.1252-1326的序列。在一些实施方案中,所述CDR3包含选自SEQ ID No.1692-1768的序列。在一些实施方案中,所述第三结构域(C)包含选自SEQ ID No.368-442的序列。在一些实施方案中,所述第一结构域(A)包含选自SEQ ID No.1793-1807和1897-1898的序列。

[0135] 在一些实施方案中,所述第二结构域(B)包含选自SEQ ID No.1769-1778的序列。在一些实施方案中,连接体L1和L2各自独立地选自$(GS)_n$(SEQ ID No.1809)、$(GGS)_n$(SEQ ID No.1810)、$(GGGS)_n$(SEQ ID No.1811)、$(GGSG)_n$(SEQ ID No.1812)、$(GGSGG)_n$(SEQ ID No.1813)或$(GGGGS)_n$(SEQ ID No.1814),其中n为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。在一些实施方案中,所述结构域以H2N-(A)-(B)-(C)-COOH的顺序或通过连接体L1和L2以H2N-(A)-L1-(B)-L2-(C)-COOH的顺序连接。在一些实施方案中,连接体L1和L2独立地包含GGGGSGGGS(SEQ ID No.1808)的序列。在一些实施方案中,所述DLL3靶向三特异性蛋白包含SEQ ID No.1890或SEQ ID No.1891的序列。

[0136] 一个实施方案提供了一种DLL3靶向三特异性蛋白,其中所述蛋白包含(a)第一结构域(A),其为能与人CD3特异性结合的单链可变片段;(b)第二结构域(B),其为能与人血清白蛋白特异性结合的单结构域抗体;和(c)第三结构域(C),其为能与DLL3特异性结合的单结构域抗体,其中所述第三结构域包含SEQ ID No.68或SEQ ID No.75的序列,或衍生自SEQ ID No.68或SEQ ID No.75。在一些实施方案中,所述第三结构域(C)衍生自SEQ ID No.68或SEQ ID No.75。在一些实施方案中,所述第三结构域(C)包含SEQ ID No.68的序列或SEQ ID No.75的序列。

[0137] 一个实施方案提供了一种DLL3结合蛋白,其包含下式:

[0138] f1-r1-f2-r2-f3-r3-f4

[0139] 其中,r1是互补决定区1(CDR1),并且与选自SEQ ID No.443-884和1887的序列相同或相对于该序列包含一个或多个氨基酸残基置换;r2是CDR2,并且与选自SEQ ID No.885-1326和1888的序列相同或相对于该序列包含一个或多个氨基酸残基置换;且r3是CDR3,并且与选自SEQ ID No.1327-1768和1889的序列相同或相对于该序列包含一个或多个氨基酸残基置换;并且其中f1、f2、f3和f4是框架残基。在一些实施方案中,所述CDR1包含选自SEQ ID No.443-884和1887的序列,所述CDR2包含选自SEQ ID No.885-1326和1888的序列,并且所述CDR3包含选自SEQ ID No.1327-1768和1889的序列。

[0140] 一个实施方案提供了一种DLL3靶向三特异性蛋白,其中所述蛋白包含(a)第一结构域(A),其为能与人CD3特异性结合的单链可变片段;(b)第二结构域(B),其为能与人血清白蛋白特异性结合的单结构域抗体;和(c)第三结构域(C),其为能与DLL3蛋白特异性结合的单结构域抗体,其中所述第三结构域(C)包含具有SEQ ID No.874的氨基酸序列的CDR1、具有SEQ ID No.1316的氨基酸序列的CDR2和具有SEQ ID No.1758的氨基酸序列的CDR3。

[0141] 一个实施方案提供了一种DLL3靶向三特异性蛋白,其中所述蛋白包含(a)第一结构域(A),其为能与人CD3特异性结合的单链可变片段;(b)第二结构域(B),其为能与人血清白蛋白特异性结合的单结构域抗体;和(c)第三结构域(C),其为能与DLL3特异性结合的单结构域抗体,其中所述第三结构域包含具有选自SEQ ID No.851、867、871、872、873、874和

1887的氨基酸序列的CDR1;具有选自SEQ ID No.1293、1309、1313、1314、1315、1316和1888的氨基酸序列的CDR2;和具有选自SEQ ID No.1735、1751、1755、1756、1757、1758和1889的氨基酸序列的CDR3。在一些实施方案中,所述第三结构域(C)包含与选自SEQ ID No.408、425、432、430、431和1886的序列至少80％相同的序列。在一些实施方案中,所述第三结构域(C)包含选自SEQ ID No.408、425、432、430、431和1886的序列。

[0142] 在一些实施方案中,所述结构域以H2N-(A)-(B)-(C)-COOH、H2N-(A)-(C)-(B)-COOH、H2N-(B)-(A)-(C)-COOH、H2N-(B)-(C)-(A)-COOH、H2N-(C)-(B)-(A)-COOH或H2N-(C)-(A)-(B)-COOH的顺序连接,或通过连接体L1和L2,以H2N-(A)-L1-(B)-L2-(C)-COOH、H2N-(A)-L1-(C)-L2-(B)-COOH、H2N-(B)-L1-(A)-L2-(C)-COOH、H2N-(B)-L1-(C)-L2-(A)-COOH、H2N-(C)-L1-(B)-L2-(A)-COOH或H2N-(C)-L1-(A)-L2-(B)-COOH的顺序连接。

[0143] 在一些实施方案中,所述结构域以H2N-(A)-(B)-(C)-COOH的顺序或通过连接体L1和L2以H2N-(A)-L1-(B)-L2-(C)-COOH的顺序连接。在一些实施方案中,所述结构域以H2N-(C)-(B)-(A)-COOH的顺序或通过连接体L1和L2以H2N-(C)-L1-(B)-L2-(A)-COOH的顺序连接。在一些实施方案中,所述第三结构域(C)是亲和力成熟的结合分子,其衍生自与所述DLL3蛋白特异性结合的亲本分子。

[0144] 在一些实施方案中,所述亲和力成熟的DLL3结合分子对所述DLL3蛋白的结合亲和力是所述亲本分子对所述DLL3蛋白的结合亲和力的约2倍至约50倍。在一些实施方案中,所述亲本分子包含SEQ ID No.68或SEQ ID No.75的氨基酸序列。

[0145] 在一些实施方案中,连接体L1和L2各自独立地选自$(GS)_n$(SEQ ID No.1809)、$(GGS)_n$(SEQ ID No.1810)、$(GGGS)_n$(SEQ ID No.1811)、$(GGSG)_n$(SEQ ID No.1812)、$(GGSGG)_n$(SEQ ID No.1813)或$(GGGGS)_n$(SEQ ID No.1814),其中n为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。在一些实施方案中,连接体L1和L2独立地包含GGGGSGGGS(SEQ ID No.1808)的序列。

[0146] 在一些实施方案中,所述第二结构域(B)包含选自SEQ ID No.1769-1778的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述第一结构域(A)包含选自SEQ ID No.1793-1802和1897-1898的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述DLL3靶向三特异性蛋白包含SEQ ID No.1890或SEQ ID No.1891的序列。在一些实施方案中,所述第三结构域(C)与包含SEQ ID No.1893的序列的人DLL3蛋白结合。

[0147] 一个实施方案提供了一种DLL3结合蛋白,其包含具有SEQ ID No.874的氨基酸序列的CDR1,具有SEQ ID No.1316的氨基酸序列的CDR2,和具有SEQ ID No.1758的氨基酸序列的CDR3。在一些实施方案中,所述DLL3结合蛋白包含与SEQ ID No.432的氨基酸序列至少80％相同的序列。

[0148] 一个实施方案提供了一种DLL3结合蛋白,其包含具有选自SEQ ID No.851、867、871、872、873、874和1887的氨基酸序列的CDR1;具有选自SEQ ID No.1293、1309、1313、1314、1315、1316和1888的氨基酸序列的CDR2;和具有选自SEQ ID No.1和SEQ ID No.1735、1751、1755、1756、1757、1758和1889的氨基酸序列的CDR3。在一些实施方案中,所述DLL3结合蛋白包含与选自SEQ ID No.408、425、432、430、431和1886的序列至少80％相同的序列。

[0149] 一个实施方案提供了一种治疗或改善疾病的方法,其包括施用有效量的根据上述实施方案中任一项的DLL3靶向三特异性蛋白。

[0150] 援引并入

[0151] 本说明书中所提及的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本文,其程度犹如具体地且单独地指出每个单独的出版物、专利或专利申请均通过引用而并入。

附图说明

[0152] 本发明的新颖特征在所附权利要求书中具体阐述。通过参考以下对利用本发明原理的说明性实施方案加以阐述的详细描述以及附图,将会对本发明的特征和优点获得更好的理解,在这些附图中:

[0153] 图1示出了本公开的示例性DLL3靶向三特异性蛋白的各个结构域。

[0154] 图2示出了使用包含本公开的DLL3结合域DH18、DH11、DH67和DH56的示例性DLL3靶向三特异性蛋白,对DMS-153细胞的T细胞依赖性细胞毒性(TDCC)测定的结果。

[0155] 图3示出了使用包含本公开的示例性DLL3结合域DH2、DH43、DH10和DH6的示例性DLL3靶向三特异性蛋白,对DMS-153细胞的TDCC测定的结果。

[0156] 图4示出了使用包含本公开的示例性DLL3结合域DH82、DH23、DH89和DH17的示例性DLL3靶向三特异性蛋白,对DMS-153细胞的TDCC测定的结果。

[0157] 图5示出了使用包含本公开的示例性DLL3结合域DH83、DH12、DH61和DH29的示例性DLL3靶向三特异性蛋白,对DMS-153细胞的TDCC测定的结果。

[0158] 图6示出了使用包含本公开的示例性DLL3结合域DH58和DH70的示例性DLL3靶向三特异性蛋白,以及对照三特异性蛋白,对DMS-153细胞的TDCC测定的结果。

[0159] 图7示出了使用包含本公开的示例性DLL3靶向域1A011、2E05、1H012、2E02和1C03的示例性亲和力成熟的DLL3靶向三特异性蛋白,对DMS-153细胞的TDCC测定的结果。

[0160] 图8示出了使用包含本公开的示例性DLL3靶向域2E010、2E01、2H02、2A04和2F11的示例性亲和力成熟的DLL3结合三特异性蛋白,对DMS-153细胞的TDCC测定的结果。

[0161] 图9示出了使用包含本公开的示例性DLL3靶向域2E011、3C04、4H04、4H011和4D09的示例性亲和力成熟的DLL3结合三特异性蛋白,对DMS-153细胞的TDCC测定的结果。

[0162] 图10示出了使用包含本公开的示例性DLL3靶向域4B07、4E02、4C06、3H011和3D07的示例性亲和力成熟的DLL3结合三特异性蛋白,对DMS-153细胞的TDCC测定的结果。

[0163] 图11示出了使用包含本公开的示例性DLL3结合域3H06和4B011以及亲本DLL结合域DH43、DH6的示例性亲和力成熟的DLL3靶向三特异性蛋白,以及对照三特异性蛋白,对DMS-153细胞的TDCC测定的结果。

[0164] 图12示出了使用包含本公开的示例性DLL3靶向域2E05-M106Y、2E05-M106Q、4D09-M34L和4H11-M34L的示例性纯化的、亲和力成熟的、CHO表达的DLL3结合三特异性蛋白,对DMS-153细胞的TDCC测定的结果。

[0165] 图13示出了使用包含本公开的示例性DLL3结合域1A011(在图13上标记为1A11)、1H012(在图13上标记为1H12)、2E02和2E05的示例性纯化的、亲和力成熟的、CHO表达的DLL3靶向三特异性蛋白,对DMS-153细胞的TDCC测定的结果。

[0166] 图14示出了使用包含本公开的示例性DLL3结合域2H02、3C04、4D09和4H11的示例性纯化的、亲和力成熟的、CHO表达的DLL3靶向三特异性蛋白,对DMS-153细胞的TDCC测定的结果。

[0167] 图15示出了使用包含亲本示例性DLL3结合域DH43和DH6的示例性纯化的DLL3靶向

三特异性蛋白,以及靶向GFP的对照三特异性蛋白,对DMS-153细胞的TDCC测定的结果。

[0168] 图16示出了使用来自第二轮亲和力成熟的包含本公开的示例性DLL3结合域的示例性DLL3靶向三特异性蛋白,对DMS-153细胞的TDCC测定的结果。

[0169] 图17示出了每个泳道加载2.4微克非还原蛋白质并用考马斯染色的10-20%TRIS甘氨酸SDS-PAGE的图像。泳道编号由凝胶图像顶部的数字示出,分子量标准的迁移由凝胶图像右侧的数字(千道尔顿)示出。凝胶加样:泳道1空,泳道2分子量标准,泳道3空,泳道4包含DLL3结合域51G2的抗DLL3三特异性蛋白,泳道5包含DLL3结合域51G10的抗DLL3三特异性蛋白,泳道6包含DLL3结合域51H5的抗DLL3三特异性蛋白,泳道7包含DLL3结合域51X5的抗DLL3三特异性蛋白,泳道8包含DLL3结合域52B1的抗DLL3三特异性蛋白,泳道9包含DLL3结合域52C4的抗DLL3三特异性蛋白,泳道10包含DLL3结合域52D4的抗DLL3三特异性蛋白,泳道11包含DLL3结合域51A2的抗DLL3三特异性蛋白,泳道12包含DLL3结合域51A5的抗DLL3三特异性蛋白,泳道13包含DLL3结合域51F3的抗DLL3三特异性蛋白,泳道14为空,泳道15空。

[0170] 图18示出了使用包含本公开的示例性DLL3结合域51G2、51G10、51H5、51X5、52B1、52C4、52D4、51A2以及亲本DLL3结合域DH6的示例性纯化的、亲和力成熟的、CHO表达的DLL3靶向三特异性蛋白,以及对照三特异性蛋白,对DMS-53细胞的TDCC测定的结果。

[0171] 图19示出了使用包含本公开的示例性DLL3结合域51G2、51G10、51H5、51X5、52B1、52C4、52D4、51A2以及亲本DLL3结合域DH6的本公开的示例性纯化的、亲和力成熟的、CHO表达的DLL3靶向三特异性蛋白,以及靶向GFP的对照结合三特异性蛋白,对DMS-153细胞的TDCC测定的结果。

[0172] 图20提供了DLL3靶向三特异性蛋白的示意图,其以抗DLL3:抗ALB:抗CD3方向(TAC方向)包含本公开的示例性DLL3结合蛋白(DLL3结合物)、CD3结合域(抗CD3 epsilon scFv)和白蛋白结合(抗ALB)域。

[0173] 图21提供了DLL3靶向三特异性蛋白的示意图,其以抗CD3:抗ALB:抗DLL3方向(CAT方向)包含本公开的示例性DLL3结合蛋白(DLL3结合物)、CD3结合域(抗CD3 epsilon scFv)和白蛋白结合(抗ALB)域。

[0174] 图22示出了在人血清白蛋白(HSA)或牛血清白蛋白(BSA)的存在下测试的,使用以抗CD3:抗ALB:抗DLL3(CAT)构型或抗DLL3:抗ALB:抗CD3(TAC)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3三特异性蛋白,对NCI-H2171细胞的T细胞依赖性细胞毒性(TDCC)测定的结果。

[0175] 图23示出了在存在或不存在人血清白蛋白(HSA)的情况下测试的,使用以抗CD3:抗ALB:抗DLL3(CAT)构型或抗DLL3:抗ALB:抗CD3(TAC)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白,对DMS-79细胞的T细胞依赖性细胞毒性(TDCC)测定的结果。

[0176] 图24示出了在人血清白蛋白(HSA)或牛血清白蛋白(BSA)的存在下测试的,使用以抗CD3:抗ALB:抗DLL3(CAT)构型或抗DLL3:抗ALB:抗CD3(TAC)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3三特异性蛋白,对SHP77细胞的T细胞依赖性细胞毒性(TDCC)测定的结果。

[0177] 图25示出了在人血清白蛋白(HSA)或牛血清白蛋白(BSA)的存在下测试的,使用以抗CD3:抗ALB:抗DLL3(CAT)构型或抗DLL3:抗ALB:抗CD3(TAC)构型包含本公开的DLL3结合

域52D04的示例性DLL3三特异性蛋白,对WM2664细胞的T细胞依赖性细胞毒性(TDCC)测定的结果。

[0178] 图26描绘了与仅含第二抗体的对照或没有任何抗体或三特异性分子的细胞相比,以抗DLL3:抗ALB:抗CD3(TAC)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白与来自四个不同供体的人T细胞的结合。

[0179] 图27描绘了与仅含第二抗体的对照或没有任何抗体或三特异性分子的细胞相比,以抗CD3:抗ALB:抗DLL3(CAT)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白与来自四个不同供体的人T细胞的结合。

[0180] 图28描绘了与具有GFP结合域的三特异性分子相比,以抗DLL3:抗ALB:抗CD3(TAC)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白与表达人DLL3的细胞系NCI-H82(左上)、SHP77(右上)、DMS53(左下)或NCI-H2171(右下)的结合。

[0181] 图29描绘了与具有GFP结合域的三特异性分子相比,以抗CD3:抗ALB:抗DLL3(CAT)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白与表达人DLL3的细胞系NCI-H82(左上)、SHP77(右上)、DMS53(左下)或NCI-H2171(右下)的结合.

[0182] 图30示出了使用来自四个不同供体的T细胞,在人血清白蛋白(HSA)的存在下测试的,使用以抗DLL3:抗ALB:抗CD3(TAC)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白对NCI-H82细胞的TDCC测定的结果。

[0183] 图31示出了使用来自四个不同供体的T细胞,在人血清白蛋白(HSA)的存在下测试的,使用以抗DLL3:抗ALB:抗CD3(TAC)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白对SHP77细胞的TDCC测定的结果。

[0184] 图32示出了使用来自四个不同供体的T细胞,在人血清白蛋白(HSA)的存在下测试的,使用以抗DLL3:抗ALB:抗CD3(TAC)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白对DMS53细胞的TDCC测定的结果。

[0185] 图33示出了使用来自四个不同供体的T细胞,在人血清白蛋白(HSA)的存在下测试的,使用以抗DLL3:抗ALB:抗CD3(TAC)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白对NCI-H2171细胞的TDCC测定的结果。

[0186] 图34示出了使用来自四个不同供体的T细胞,在人血清白蛋白(HSA)的存在下测试的,使用以抗CD3:抗ALB:抗DLL3(CAT)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白对NCI-H82细胞的TDCC测定的结果。

[0187] 图35示出了使用来自四个不同供体的T细胞,在人血清白蛋白(HSA)的存在下测试的,使用以抗CD3:抗ALB:抗DLL3(CAT)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白对SHP77细胞的TDCC测定的结果。

[0188] 图36示出了使用来自四个不同供体的T细胞,在人血清白蛋白(HSA)的存在下测试的,使用以抗CD3:抗ALB:抗DLL3(CAT)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白对DMS53细胞的TDCC测定的结果。

[0189] 图37示出了使用来自四个不同供体的T细胞,在人血清白蛋白(HSA)的存在下测试的,使用以抗CD3:抗ALB:抗DLL3(CAT)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白对NCI-H2171细胞的TDCC测定的结果。

[0190] 图38示出了在与NCI-H82细胞共培养的T细胞上CD69表达的流式细胞术测量结果,

其中滴定了以抗DLL3:抗ALB:抗CD3(TAC)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白,使用来自四个不同供体的T细胞,在人血清白蛋白(HSA)的存在下进行测试。

[0191] 图39示出了在与NCI-H82细胞共培养的T细胞上CD25表达的流式细胞术测量结果,其中滴定了以抗DLL3:抗ALB:抗CD3(TAC)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白,使用来自四个不同供体的T细胞,在人血清白蛋白(HSA)的存在下进行测试。

[0192] 图40示出了在与DMS53细胞共培养的T细胞上CD69表达的流式细胞术测量结果,其中滴定了以抗DLL3:抗ALB:抗CD3(TAC)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白,使用来自四个不同供体的T细胞,在人血清白蛋白(HSA)的存在下进行测试。

[0193] 图41示出了在与DMS53细胞共培养的T细胞上CD25表达的流式细胞术测量结果,其中滴定了以抗DLL3:抗ALB:抗CD3(TAC)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白,在人血清白蛋白(HSA)的存在下进行测试。

[0194] 图42示出了在与NCI-H82细胞共培养的T细胞上CD69表达的流式细胞术测量结果,其中滴定了以抗CD3:抗ALB:抗DLL3(CAT)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白,使用来自四个不同供体的T细胞,在人血清白蛋白(HSA)的存在下进行测试。

[0195] 图43示出了在与NCI-H82细胞共培养的T细胞上CD25表达的流式细胞术测量结果,其中滴定了以抗CD3:抗ALB:抗DLL3(CAT)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白,使用来自四个不同供体的T细胞,在人血清白蛋白(HSA)的存在下进行测试。

[0196] 图44示出了在与DMS53细胞共培养的T细胞上CD69表达的流式细胞术测量结果,其中滴定了以抗CD3:抗ALB:抗DLL3(CAT)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白,使用来自四个不同供体的T细胞,在人血清白蛋白(HSA)的存在下进行测试。

[0197] 图45示出了在与DMS53细胞共培养的T细胞上CD25表达的流式细胞术测量结果,其中滴定了以抗CD3:抗ALB:抗DLL3(CAT)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白,在人血清白蛋白(HSA)的存在下进行测试。

[0198] 图46示出了T细胞和NCI-H82细胞的共培养物在条件培养基中的IFNγ测量的结果,所述细胞与滴定的以抗DLL3:抗ALB:抗CD3(TAC)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白一起孵育,在人血清白蛋白(HSA)的存在下进行测试。

[0199] 图47示出了T细胞和SHP77细胞的共培养物在条件培养基中的IFNγ测量的结果,所述细胞与滴定的以抗DLL3:抗ALB:抗CD3(TAC)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白一起孵育,在人血清白蛋白(HSA)的存在下进行测试。

[0200] 图48示出了T细胞和NCI-H82细胞的共培养物在条件培养基中的IL-2测量的结果,所述细胞与滴定的以抗DLL3:抗ALB:抗CD3(TAC)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白一起孵育,在人血清白蛋白(HSA)的存在下进行测试。

[0201] 图49示出了T细胞和SHP77细胞的共培养物在条件培养基中的IL-2测量的结果,所

述细胞与滴定的以抗DLL3:抗ALB:抗CD3(TAC)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白一起孵育,在人血清白蛋白(HSA)的存在下进行测试。

[0202] 图50示出了T细胞和NCI-H82细胞的共培养物在条件培养基中的TNFα测量的结果,所述细胞与滴定的以抗DLL3:抗ALB:抗CD3(TAC)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白一起孵育,在人血清白蛋白(HSA)的存在下进行测试。

[0203] 图51示出了T细胞和SHP77细胞的共培养物在条件培养基中的TNFα测量的结果,所述细胞与滴定的以抗DLL3:抗ALB:抗CD3(TAC)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白一起孵育,在人血清白蛋白(HSA)的存在下进行测试。

[0204] 图52示出了T细胞和NCI-H82细胞的共培养物在条件培养基中的IFNγ测量的结果,所述细胞与滴定的以抗CD3:抗ALB:抗DLL3(CAT)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白一起孵育,在人血清白蛋白(HSA)的存在下进行测试。

[0205] 图53示出了T细胞和SHP77细胞的共培养物在条件培养基中的IFNγ测量的结果,所述细胞与滴定的以抗CD3:抗ALB:抗DLL3(CAT)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白一起孵育,在人血清白蛋白(HSA)的存在下进行测试。

[0206] 图54示出了T细胞和NCI-H82细胞的共培养物在条件培养基中的IL-2测量的结果,所述细胞与滴定的以抗CD3:抗ALB:抗DLL3(CAT)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白一起孵育,在人血清白蛋白(HSA)的存在下进行测试。

[0207] 图55示出了T细胞和SHP77细胞的共培养物在条件培养基中的IL-2测量的结果,所述细胞与滴定的以抗CD3:抗ALB:抗DLL3(CAT)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白一起孵育,在人血清白蛋白(HSA)的存在下进行测试。

[0208] 图56示出了T细胞和NCI-H82细胞的共培养物在条件培养基中的TNFα测量的结果,所述细胞与滴定的以抗CD3:抗ALB:抗DLL3(CAT)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白一起孵育,在人血清白蛋白(HSA)的存在下进行测试。

[0209] 图57示出了T细胞和SHP77细胞的共培养物在条件培养基中的TNFα测量的结果,所述细胞与滴定的以抗CD3:抗ALB:抗DLL3(CAT)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白一起孵育,在人血清白蛋白(HSA)的存在下进行测试。

[0210] 图58描绘了在注射人T细胞与NCI-H82小细胞肺癌细胞混合物的小鼠中,在20μg/kg、100μg/kg或500μg/kg剂量下,以抗DLL3:抗ALB:抗CD3(TAC)构型或抗CD3:抗ALB:抗DLL3(CAT)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白能够抑制肿瘤生长。

[0211] 图59描绘了在注射人T细胞的小鼠中,在10μg/kg和100μg/kg剂量下,以抗CD3:抗ALB:抗DLL3(CAT)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白能够消除NCI-H82异种移植肿瘤的生长。

[0212] 图60描绘了在注射人T细胞与SHP77小细胞肺癌细胞混合物的小鼠中,在10μg/kg和100μg/kg剂量下,以抗CD3:抗ALB:抗DLL3(CAT)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白能够抑制肿瘤生长。

[0213] 图61描绘了以抗CD3:抗ALB:抗DLL3(CAT)构型(ID编号1和2)或抗DLL3:抗ALB:抗CD3(TAC)构型(ID编号3和4)包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白的药代动力学谱。图中显示了在以0.3mg/kg注射到食蟹猴后的不同时间点,该DLL3靶向

三特异性蛋白的血清水平。

[0214] 图62描绘了以抗CD3:抗ALB:抗DLL3(CAT)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白的药代动力学谱。图中显示了在以1mg/kg或10mg/kg注射到食蟹猴后的不同时间点。

[0215] 图63描绘了在本公开的示例性DLL3结合TriTAC分子以1mg/kg和10mg/kg剂量或媒介物对照的首次给药后的瞬时细胞因子增加。上图显示了IFNγ的瞬时增加,第二幅图显示了IL-6的瞬时增加,第三幅图显示了IL-10的瞬时增加。

[0216] 图64示出了对DMS53细胞进行的TDCC测定的结果,其中使用以抗CD3:抗ALB:抗DLL3(CAT)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白,使用新鲜融化的蛋白质,或使用在给予10mg/kg DLL3靶向三特异性蛋白质后168小时采集的食蟹猴血清样品中存在的蛋白质,在8.4%食蟹猴血清的存在下进行测量。

具体实施方式

[0217] 在一些实施方案中,本文描述了特异性结合δ样配体3(DLL3)和含有它的多特异性(例如三特异性)蛋白,其药物组合物,以及用于制备这类蛋白的核酸、重组表达载体和宿主细胞。还提供了使用所公开的DLL3结合蛋白或含有它的DLL3靶向三特异性蛋白中的至少一种预防和/或治疗疾病、病况和病症的方法。所述DLL3靶向三特异性蛋白能够特异性结合DLL3以及CD3,并且具有半衰期延长结构域,如能够特异性结合人白蛋白(ALB)的结构域。图1描绘了三特异性DLL3结合蛋白的一个非限制性实例。在一些实施方案中,该DLL3靶向三特异性蛋白包含抗体,如三特异性抗体。

[0218] 某些定义

[0219] “抗体”通常是指Y形四聚体蛋白质,其包含通过共价二硫键和非共价相互作用保持在一起的两条重(H)多肽链和两条轻(L)多肽链。人轻链包含可变域(VL)和恒定域(CL),其中基于氨基酸序列和基因座,该恒定域可被容易地分类为κ或λ。每条重链包含一个可变域(VH)和恒定区,在IgG、IgA和IgD的情况下,恒定区包含三个结构域,分别被称为CH1、CH2和CH3(IgM和IgE具有第四个结构域——CH4)。在IgG、IgA和IgD类别中,CH1和CH2结构域被柔性铰链区隔开,该柔性铰链区是可变长度(在IgG中通常为约10个至约60个氨基酸)的富含脯氨酸和半胱氨酸的区段。轻链和重链中的可变域都通过约12个或更多个氨基酸的“J”区与恒定域连接,并且重链还具有约10个额外氨基酸的“D”区。每种类别的抗体进一步包含由成对的半胱氨酸残基形成的链间和链内二硫键。免疫球蛋白分子中存在两种类型的天然二硫桥或二硫键:链间和链内二硫键。链间二硫键的位置和数目根据免疫球蛋白的类别和种类而不同。链间二硫键位于免疫球蛋白的表面上,是溶剂可及的,并且通常相对易于还原。在人IgG1同种型中,存在四个链间二硫键,从每个重链到轻链有一个,而两个在重链之间。链间二硫键不是链缔合所必需的。众所周知,重链的富含半胱氨酸的IgG1铰链区通常被保持为由三个部分组成:上铰链、核心铰链和下铰链。本领域技术人员将会理解,IgG1铰链区在重链中含有半胱氨酸,这些半胱氨酸构成链间二硫键(两个重/重,两个重/轻),其提供有助于Fab运动的结构柔性。IgG1的轻链和重链之间的链间二硫键在κ或λ轻链的C214与重链上铰链区中的C220之间形成。重链之间的链间二硫键位于位置C226和C229处(全部按照EU索引编号,根据Kabat等人,下文)。

[0220] 如本文所用的,术语“抗体”包括多克隆抗体、多个克隆抗体、单克隆抗体、嵌合抗体、人源化和灵长类动物化抗体、CDR移植的抗体、人抗体、重组产生的抗体,胞内抗体(intrabodies)、多特异性抗体、双特异性抗体、单价抗体、多价抗体、抗独特型抗体、合成抗体,包括突变蛋白(muteins)及其变体,免疫特异性抗体片段,如Fd、Fab、F(ab')2、F(ab')片段、单链片段(例如,ScFv和ScFvFc)、二硫键连接的Fv(sdFv)、由VH和CH1结构域组成的Fd片段、线性抗体、单结构域抗体,如sdAb(VH、VL或VHH结构域);及其衍生物,包括Fc融合物和其他修饰,以及其他任何免疫反应性分子,只要其包含具有与DLL3蛋白优先缔合或结合的结合位点的结构域即可。此外,除非上下文约束另有指示,否则该术语还包括所有类别的抗体(即,IgA、IgD、IgE、IgG和IgM)和所有亚类(即,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)。对应于不同抗体类别的重链恒定域一般分别用相应的小写希腊字母α、δ、ε、γ 和μ来表示。来自任何脊椎动物物种的抗体的轻链,基于其恒定域的氨基酸序列,可以归为两种截然不同的类型(称为κ(kappa)和λ(lambda))之一。

[0221] 在一些实施方案中,本公开的DLL3靶向三特异性蛋白的DLL3结合域包含仅重链的抗体,如VH或VHH结构域。在一些情况下,所述DLL3结合蛋白包含仅重链抗体,其为工程化VH结构域。在一些实例中,通过淘选噬菌体展示文库产生工程化人VH结构域。在一些实施方案中,本公开的DLL3靶向三特异性蛋白的DLL3结合域包含VHH。如本文所用的术语“VHH”是指不含轻链的单链抗体结合域。在一些情况下,VHH衍生自可在骆驼科或软骨鱼中发现的天然缺乏轻链的类型的抗体,或者衍生自可以相应构建的合成和非免疫的VHH。每条重链包含由V-、D-和J-外显子编码的可变区。在一些情况下,VHH是天然的VHH,如骆驼科来源的VHH,或包含重链可变域的重组蛋白。在一些实施方案中,该VHH来源于选自骆驼、美洲驼、骆马(vicugnas)、大羊驼(guanacos)和软骨鱼(例如但不限于鲨鱼)的物种。在另一个实施方案中,该VHH来源于羊驼(例如但不限于霍加耶羊驼(Huacaya Alpaca)或苏里羊驼(Suri alpaca))。

[0222] 如本文所用的,“可变区”或“可变域”是指以下情况:可变域的某些部分在抗体之间在序列上广泛不同,并且在每种特定抗体对其特定抗原的结合和特异性中使用。然而,可变性并非均匀地分布在抗体的整个可变域中。其集中在轻链(VL)和重链(VH)可变域中被称为互补决定区(CDR)或高变区的三个区段中。可变域更高度保守的部分被称为框架(FR)。天然重链和轻链的可变域各自包含四个FR区,其主要采取β-折叠构型,通过三个CDR连接,它们形成连接β折叠结构的环,并且在一些情况下形成β折叠结构的一部分。每条链中的CDR通过FR区紧密靠近保持在一起,并且与来自另一条链的CDR一起有助于形成抗体的抗原结合位点(参见Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第五版,National Institute of Health,Bethesda,Md.(1991))。恒定域虽然不直接参与抗体与抗原的结合,但表现出各种效应物功能,诸如抗体参与抗体的抗体依赖性细胞毒性。在一些情况下通过遗传工程获得的scFv片段(对于单链片段可变)在单个多肽链中缔合抗体的VH和VL区,这两个区域被肽连接体隔开。

[0223] 在本公开的一些实施方案中,所述DLL3结合域,如DLL3靶向三特异性蛋白的DLL3结合域,包含单结构域抗体,如仅重链的抗体,如VH或VHH结构域,并且包含三个CDR。在一些实施方案中,这类仅重链的抗体以单体形式结合DLL3,其最佳结合亲和力不依赖于与VL(轻链可变)区的二聚化。在本公开的一些实施方案中,所述DLL3靶向三特异性蛋白的CD3结合

域包含scFv。在本公开的一些实施方案中,所述DLL3靶向三特异性蛋白的白蛋白结合域包含仅重链的抗体,如包含VH结构域或VHH结构域的单结构域抗体。

[0224] 在一些实施方案中,除非另有说明,否则将氨基酸指定到每个结构域、框架区和CDR是根据以下提供的编号方案之一:Kabat等人(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest(第5版),US Dept.of Health and Human Services,PHS,NIH,NIH Publication no.91-3242;Chothia等人,1987,PMID:3681981;Chothia等人,1989,PMID:2687698;MacCallum等人,1996,PMID:8876650;或Dubel,Ed.(2007)Handbook of Therapeutic Antibodies,第3版,Wily-VCH Verlag GmbH and Co or AbM(Oxford Molecular/MSI Pharmacopia)。这并不意味着本公开的CDR必然对应于Kabat编号约定。在本公开的一些实施方案中,所述DLL3结合蛋白包含单结构域抗体,如仅重链的抗体,如VH或VHH结构域,并且包含三个CDR。在一些实施方案中,这类仅重链的抗体以单体形式结合DLL3,其最佳结合亲和力不依赖于与VL(轻链可变)区的二聚化。

[0225] “按照Kabat的可变域残基编号”或“按照Kabat的氨基酸位置编号”及其变化形式是指在Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第五版Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,Md.(1991)中用于抗体编译的重链可变域或轻链可变域的编号系统。使用该编号系统,实际的线性氨基酸序列可含有较少的或额外的氨基酸,其对应于可变域的FR或CDR的缩短或向其中的插入。例如,重链可变域可包含在H2的残基52之后的单氨基酸插入(根据Kabat为残基52a)和在重链FR残基82之后的插入残基(例如,根据Kabat为残基82a、82b和82c等)。可通过将抗体序列在同源性区域与“标准”Kabat编号的序列进行比对来确定给定抗体的残基的Kabat编号。

[0226] 术语“框架”或“FR”残基(或区)是指除本文定义的CDR或高变区残基之外的可变域残基。“人共有框架”是代表在选择人免疫球蛋白VL或VH框架序列中最常出现的氨基酸残基的框架。

[0227] 如本文所用的,用于序列的术语“氨基酸序列同一性百分比(%)”被定义为在将序列进行比对并引入空位(如果需要)以达到最大序列同一性百分比之后,候选序列中的氨基酸残基与特定序列中的氨基酸残基相同的百分比,并且不认为任何保守置换是序列同一性的一部分。用于确定氨基酸序列同一性百分比目的的比对可通过本领域技术范围内的各种方式实现,例如,使用可公开获得的计算机软件,如EMBOSS MATCHER、EMBOSS WATER、EMBOSS STRETCHER、EMBOSS NEEDLE、EMBOSS LALIGN、BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign(DNASTAR)软件。本领域技术人员可确定用于测量比对的适当参数,包括在所比较的序列的全长上实现最大比对所需的任何算法。

[0228] 如本文所用的,“消除半衰期”以其普通含义使用,如在Goodman和Gillman的The Pharmaceutical Basis of Therapeutics 21-25(Alfred Goodman Gilman、Louis S.Goodman和Alfred Gilman编著,第六版1980)中所述。简言之,该术语意在包括药物消除的时间过程的定量量度。大多数药物的消除是指数式的(即,遵循一级动力学),因为药物浓度通常并未接近消除过程的饱和所需的浓度。指数过程的速率可由其速率常数k或由其半衰期t1/2表示,速率常数k表示每单位时间的分数变化,半衰期t1/2表示该过程完成50%所需的时间。这两个常数的单位分别是时间-1和时间。该反应的一级速率常数和半衰期简单相关(k×t1/2=0.693)并且可以相应地互换。由于一级消除动力学指示每单位时间损失恒

定分数的药物,因此药物浓度的对数相对于时间的图形在初始分布阶段之后(即在药物吸收和分布完成之后)一直是线性的。可从这样的图形准确地确定药物消除的半衰期。

[0229] 如本文所用的,术语“结合亲和力”是指本公开内容中描述的蛋白质与其结合靶标的亲和力,并且使用“Kd”值以数字表示。如果表明两种或更多种蛋白质对其结合靶标具有相当的结合亲和力,那么各蛋白质与其结合靶标结合的Kd值在彼此的±2倍之内。如果表明两种或更多种蛋白质对单一结合靶标具有相当的结合亲和力,那么各蛋白质与所述单一结合靶标结合的Kd值在彼此的±2倍之内。如果表明蛋白质以相当的结合亲和力结合两种或更多种靶标,那么所述蛋白质与所述两种或更多种靶标结合的Kd值在彼此的±2倍之内。通常,较高的Kd值对应于较弱的结合。在一些实施方案中,使用BIAcore™-2000或BIAcore™-3000(BIAcore,Inc.,Piscataway,N.J.)通过放射性标记的抗原结合测定(RIA)或表面等离子体共振测定来测量“Kd”。在某些实施方案中,还使用BIAcore™-2000或BIAcore™-3000(BIAcore,Inc.,Piscataway,N.J.)通过表面等离子体共振技术来测定“缔合率”或“缔合的速率”或“缔合速率”或“kon”以及“解离率”或“解离的速率”或“解离速率”或“koff”。在另外的实施方案中,使用OCTET®Systems(Pall Life Sciences)来测定“Kd”、“kon”和“koff”。在使用OCTET®Systems测量结合亲和力的示例性方法中,将配体(例如,生物素化的人或食蟹猴DLL3)固定在OCTET®链霉亲和素毛细管传感器端头表面上,然后按照制造商的说明书使用约20-50μg/ml的人或食蟹猴DLL3蛋白质激活该链霉亲和素端头。还引入PBS/酪蛋白溶液作为封闭剂。对于缔合动力学测量,以约10ng/mL至约100μg/mL、约50ng/mL至约5μg/mL或约2ng/mL至约20μg/mL的浓度引入DLL3结合蛋白变体。在一些实施方案中,DLL3结合单结构域蛋白质以约2ng/mL至约20μg/mL的浓度使用。在阴性对照,即不含结合蛋白的测定缓冲液的情况下观察到完全解离。然后使用适当的工具例如ForteBio软件来确定结合反应的动力学参数。

[0230] 一个实施方案提供了一种DLL3结合蛋白(本文也称为DLL3结合域,如本公开的DLL3三特异性抗体的DLL3结合域),其包含单结构域抗体,该单结构域抗体含有包含选自SEQ ID No.443-884和1887的序列的CDR1序列,包含选自SEQ ID No.885-1326和1888的序列的CDR2序列,以及包含选自SEQ ID No.1327-1768和1889的序列的CDR3序列。在一些实施方案中,考虑到本公开的DLL3结合蛋白相当小,并且在一些实施方案中不大于25kD、不大于20kDa、不大于15kDa或不大于10kDa。在某些情况下,如果其为肽或小分子实体,则EGFR结合为5kDa或更小。

[0231] 在一方面,所述DLL3靶向三特异性蛋白(本文也称为DLL3结合三特异性蛋白、DLL3三特异性蛋白或DLL3 TriTAC™)包含(a)与人CD3特异性结合的第一结构域(A);(b)第二结构域(B),其为半衰期延长结构域;和(c)与DLL3特异性结合的第三结构域(C)。DLL3靶向三特异性蛋白中的三个结构域以任意顺序排列。因此,考虑到该DLL3靶向三特异性蛋白的结构域顺序为:

[0232] H_2N-(A)-(B)-(C)-COOH、

[0233] H_2N-(A)-(C)-(B)-COOH、

[0234] H_2N-(B)-(A)-(C)-COOH、

[0235] H_2N-(B)-(C)-(A)-COOH、

[0236] H_2N-(C)-(B)-(A)-COOH或

[0237] H_2N-(C)-(A)-(B)-COOH。

[0238] 在一些实施方案中,所述DLL3靶向三特异性蛋白具有H_2N-(A)-(B)-(C)-COOH的结构域顺序。在一些实施方案中,所述DLL3靶向三特异性蛋白具有H_2N-(A)-(C)-(B)-COOH的结构域顺序。在一些实施方案中,所述DLL3靶向三特异性蛋白具有H_2N-(B)-(A)-(C)-COOH的结构域顺序。在一些实施方案中,所述DLL3靶向三特异性蛋白具有H_2N-(B)-(C)-(A)-COOH的结构域顺序。在一些实施方案中,所述DLL3靶向三特异性蛋白具有H_2N-(C)-(B)-(A)-COOH的结构域顺序。在一些实施方案中,所述DLL3靶向三特异性蛋白具有H_2N-(C)-(A)-(B)-COOH的结构域顺序。

[0239] 在一些实施方案中,所述DLL3靶向三特异性蛋白具有HSA(在本文中也称为ALB)结合域作为中间结构域,使得结构域顺序为H_2N-(A)-(B)-(C)-COOH或H_2N-(C)-(B)-(A)-COOH。预期在HSA结合域作为中间结构域的这类实施方案中,CD3和DLL3结合域被赋予了额外的柔性以与它们各自的靶标结合。

[0240] 在一些实施方案中,所述三特异性结合蛋白包含特异性结合DLL3的第三结构域,该第三结构域在一些情况下是与DLL3结合的单结构域抗体,其以与参考DLL3结合亲本分子的亲和力相同或更好的亲和力与DLL3结合。在一些实施方案中,第三结构域包含亲和力成熟的DLL3结合分子(例如,亲和力成熟的与DLL3结合的单结构域抗体),并且衍生自DLL3结合亲本分子,其相对于DLL3结合亲本分子包含一个或多个氨基酸突变(例如,稳定突变、去稳定突变)。在一些实施方案中,亲和力成熟的DLL3结合分子相对于选择的去稳定剂具有比参考DLL3结合亲本分子更好的稳定性。在一些实施方案中,亲和力成熟的DLL3结合分子是在以下过程中鉴定的,该过程包括针对DLL3蛋白,如人DLL3蛋白,淘选在噬菌体展示文库中表达的,由一个或多个DLL3结合亲本分子衍生的一个或多个预候选DLL3结合分子。在一些实施方案中,该预候选DLL3结合分子相对于亲本分子在可变区、CDR或框架残基中包含氨基酸置换。

[0241] 如本文所用的,“噬菌体展示”是指这样的技术,通过该技术将变异多肽作为融合蛋白展示到噬菌体、丝状噬菌体、颗粒表面上的外壳蛋白的至少一部分。噬菌体展示的实用性在于以下事实:可以为那些以高亲和力与靶分子结合的序列快速而有效地选择随机化蛋白质变体的大型文库。在噬菌体上展示肽和蛋白质文库已用于针对具有特定结合性质的多肽筛选数百万种多肽。多价噬菌体展示方法已用于通过与丝状噬菌体的基因III或基因VIII融合来展示小的随机肽和小的蛋白质。Wells和Lowman,Curr.Opin.Struct.Biol,3:355-362(1992),以及其中引用的参考文献。在单价噬菌体展示中,将蛋白质或肽文库与基因III或其部分融合,并在野生型基因III蛋白的存在下以低水平表达,从而使噬菌体颗粒展示出一个拷贝的融合蛋白或不展示融合蛋白。相对于多价噬菌体,亲合力作用降低,因此选择是基于固有的配体亲和力,并且使用了噬菌粒载体,从而简化了DNA操作。Lowman和Wells,Methods:A companion to Methods in Enzymology,3:205-0216(1991)。

[0242] 在一些实施方案中,淘选包括使用变化的结合时间和浓度来从预候选DLL3结合分子中鉴定具有增加或减少的结合速率的DLL3结合分子。在一些实施方案中,淘选包括使用变化的洗涤时间来从预候选DLL3分子中鉴定具有增加或减少的解离速率的DLL3结合分子。在一些实施方案中,淘选包括使用变化的结合时间和变化的洗涤时间两者。在一些实施方案中,例如通过改组以从此类突变体创建第二阶段组合文库并进行第二轮淘选,随后进行

结合选择,来组合一个或多个稳定突变,以增加亲和力成熟的DLL3结合分子的稳定性。

[0243] 在一些实施方案中,亲和力成熟的DLL3结合分子与DLL3结合亲本分子相比具有与DLL3蛋白(如人DLL3蛋白)相同或更好的亲和力,但是具有降低的与诸如配体、蛋白质、抗原等所选物质的交叉反应性,或在一些实施方案中,具有增加的交叉反应性,该所选物质不是DLL3结合亲本分子对其具有特异性的或被设计为对其具有特异性的DLL3表位。关于后者,在一些实施方案中,如果亲和力成熟的DLL3结合分子与人DLL3和动物模型的相应靶标小鼠DLL3或食蟹猴DLL3反应,则在动物模型中更成功地测试亲和力成熟的DLL3结合分子。在一些实施方案中,亲本DLL3结合分子以约10nM或更低的亲和力与人DLL3结合,并以约15nM或更低的亲和力与食蟹猴DLL3结合。在一些实施方案中,在一轮淘选后鉴定的亲和力成熟的DLL3结合分子以约5nM或更低的亲和力与人DLL3结合,并以约7.5nM或更低的亲和力与食蟹猴DLL3结合。在一些实施方案中,在两轮淘选后鉴定的亲和力成熟的DLL3结合分子以约2.5nM或更低的亲和力与人DLL3结合,并以约3.5nM或更低的亲和力与食蟹猴DLL3结合。

[0244] 在一些实施方案中,本公开的三特异性结合蛋白的结构域A、结构域B和结构域C独立地是抗原特异性结合域,其特异性结合靶标,如病变细胞上的靶标或支持疾病状态的其他细胞上的靶标,如支持肿瘤生长的基质细胞上的靶标或支持疾病介导的免疫抑制的免疫细胞上的靶标。在一些实例中,抗原特异性结合域包括抗体、仅重链的抗体,包括单链抗体、Fab、Fv、T细胞受体结合域、配体结合域、受体结合域、结构域抗体、单结构域抗体、小型抗体(minibodies)、纳米抗体、肽抗体(peptibodies)或各种其他抗体模拟物(如affimers、affitins、alphabodies、atrimers、基于CTLA4的分子、adnectins,anticalins、基于Kunitz结构域的蛋白质、avimers、knottins、fynomers、darpins、affibodies、affilins、单抗体(monobodies)和基于犰狳重复蛋白的蛋白质)。

[0245] 在一些实施方案中,本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白包含具有选自SEQ ID No.1-442和1886的序列、其子序列及其变体的DLL结合多肽。在一些实施方案中,该三特异性抗原结合蛋白包含与选自SEQ ID No.1-442和1886的序列、其子序列及其变体具有至少70%-95%或更高同源性的DLL3结合多肽(即,第三结构域(C))。在一些实施方案中,该三特异性抗原结合蛋白包含与选自SEQ ID No.1-442和1886的序列、其子序列及其变体具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同源性的DLL3结合多肽(即,第三结构域(C))。在一些实施方案中,该三特异性抗原结合蛋白包含与选自SEQ ID No.1-442和1886的序列、其子序列及其变体具有至少70%-95%或更高同一性的DLL3结合多肽(即,第三结构域(C))。在一些实施方案中,该三特异性抗原结合蛋白包含与选自SEQ ID No.1-442和1886的序列、其子序列及其变体具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的DLL3结合多肽(即,第三结构域(C))。

[0246] 本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白被设计为允许通过募集细胞毒性T细胞来特异性靶向表达DLL3的细胞。在一些实施方案中,这与ADCC(抗体依赖性细胞介导的细胞毒性)相比提高了功效,ADCC是利用针对唯一抗原的全长抗体并且不能直接募集细胞毒性T细胞。相反,通过接合在这些细胞上特异性表达的CD3分子,所述DLL3靶向三特异性蛋白可使细胞毒性T细胞与表达DLL3的细胞以高度特异性的方式交联,从而将T细胞的细胞毒性潜能引导至靶细胞。本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白经由与表面表达的CD3蛋白结合而接合细胞

毒性T细胞,这形成TCR的一部分。数种DLL3三特异性抗原结合蛋白与CD3和特定细胞表面上表达的DLL3的同时结合引起T细胞活化,并介导特定DLL3表达细胞的后续裂解。因此,预期DLL3靶向三特异性蛋白显示强烈的、特异的和有效的靶细胞杀伤。在一些实施方案中,本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白刺激细胞毒性T细胞杀死靶细胞以消除致病细胞(例如表达DLL3的肿瘤细胞)。在一些这样的实施方案中,细胞被选择性地消除,从而减小毒副作用的可能性。

[0247] 与传统单克隆抗体和其他较小的双特异性分子相比,本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白提供进一步的治疗优点。通常,重组蛋白质药物的有效性在很大程度上取决于蛋白质本身的内在药代动力学。一种这样的优点在于,本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白由于具有半衰期延长结构域,如特异性结合血清白蛋白(例如,人血清白蛋白,HSA)的结构域,而具有延长的药代动力学消除半衰期。就此而言,在一些实施方案中,本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白具有约两天、三天、约五天、约七天、约10天、约12天或约14天的延长的血清消除半衰期。这与具有相对短得多的消除半衰期的其他结合蛋白如BiTE或DART分子形成对照。例如,BiTE CD19×CD3双特异性scFv-scFv融合分子由于其消除半衰期短而需要连续的静脉内输注(i.v.)药物递送。所述DLL3靶向三特异性蛋白的较长的内在半衰期解决了这个问题,从而允许增加的治疗潜力,如低剂量药物制剂、减少的定期给药和/或新型药物组合物。

[0248] 本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白还具有对于增强的组织穿透和组织分布而言最优的大小。较大的大小限制或阻止蛋白质在靶组织中的穿透或分布。本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白通过具有允许增强的组织穿透和分布的小尺寸而避免了这一问题。因此,在一些实施方案中,本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白的大小为约50kDa至约80kDa、约50kDa至约75kDa、约50kDa至约70kDa或约50kDa至约65kDa。在一些实施方案中,所述DLL3靶向三特异性蛋白的大小小于约60kDa。因此,所述DLL3靶向三特异性蛋白的大小优于约150kDa的IgG抗体以及约55kDa但半衰期没有延长并因此快速通过肾脏清除的BiTE和DART双抗体分子。

[0249] 在进一步的实施方案中,本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白具有对于增强的组织穿透和分布而言最优的大小。在这些实施方案中,DLL3靶向三特异性蛋白被构建为尽可能小,同时保留对其靶标的特异性。因此,在这些实施方案中,本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白的大小为约20kDa至约40kDa,或约25kDa至约35kDa至约40kDa、至约45kDa、至约50kDa、至约55kDa、至约60kDa、至约65kDa。在一些实施方案中,本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白的大小为约50kDa、49kDa、48kDa、47kDa、46kDa、45kDa、44kDa、43kDa、42kDa、41kDa、40kDa、约39kDa、约38kDa、约37kDa、约36kDa、约35kDa、约34kDa、约33kDa、约32kDa、约31kDa、约30kDa、约29kDa、约28kDa、约27kDa、约26kDa、约25kDa、约24kDa、约23kDa、约22kDa、约21kDa或约20kDa。获得小尺寸的示例性方法是对于每个结构域都采用单结构域抗体(sdAb)片段。例如,特定的DLL3三特异性抗原结合蛋白具有抗CD3 sdAb、抗ALB sdAb和针对DLL3的sdAb。这使得示例性DLL3三特异性抗原结合蛋白的大小减小至40kDa以下。因此,在一些实施方案中,该DLL3靶向三特异性蛋白的结构域都是单结构域抗体(sdAb)片段。在一些实施方案中,考虑到所述DLL3结合蛋白相当小,并且在一些实施方案中不大于25kDa、不大于20kDa、不大于15kDa或不大于10kDa。在某些情况下,所述DLL3结合蛋白如果是肽或小分子实体,则为5kDa或更小。

[0250] 在其他实施方案中,本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白包含针对ALB、DLL3、CD3或全部的小分子实体(SME)结合物。SME结合物是大小平均为约500Da至2000Da的小分子,并且通过已知方法如分选酶连接或缀合而附接至DLL3靶向三特异性蛋白上。在这些实例中,DLL3三特异性抗原结合蛋白的结构域之一为分选酶识别序列,LPETG(SEQ ID NO.1896)。为了将SME结合物附接至具有分选酶识别序列的DLL3三特异性抗原结合蛋白上,将该蛋白质与分选酶和SME结合物一起孵育,从而分选酶将SME结合物附接至该识别序列上。在另外其他的实施方案中,本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白的与DLL3结合的结构域包含用于结合DLL3的knottin肽。Knottin是具有半胱氨酸结支架(knot scaffold)的二硫键稳定的肽,并且具有约3.5kDa的平均大小。已预期Knottin与某些肿瘤分子如DLL3结合。在进一步的实施方案中,本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白的与DLL3结合的结构域包含天然DLL3配体。

[0251] 本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白的另一个特征是它们为具有其结构域的柔性连接的单多肽设计。这允许容易地产生并制备DLL3靶向三特异性蛋白,因为它们可以由易于引入载体中的单个cDNA分子编码。另外,由于本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白是单体单多肽链,因此不存在链配对问题或不需要二聚化。预计本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白的聚集趋势减小,不同于其他报道的分子,如具有Fc-γ免疫球蛋白结构域的双特异性蛋白质。

[0252] 在本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白中,结构域在一些实施方案中通过内部连接体L1和L2连接,其中L1连接该DLL3靶向三特异性蛋白的第一和第二结构域,而L2连接该DLL3靶向三特异性蛋白的第二和第三结构域。连接体L1和L2具有优化的长度和/或氨基酸组成。在一些实施方案中,连接体L1和L2具有相同的长度和氨基酸组成。在其他实施方案中,L1和L2不同。在某些实施方案中,内部连接体L1和/或L2是“短的”,即,由0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个氨基残基组成。因此,在某些实例中,该内部连接体由约12个或更少的氨基酸残基组成。在0个氨基酸残基的情况下,该内部连接体为肽键。在某些实施方案中,内部连接体L1和/或L2是“长的”,即,由15、20或25个氨基残基组成。在一些实施方案中,这些内部连接体由约3个至约15个,例如8、9或10个连续氨基酸残基组成。关于内部连接体L1和L2的氨基酸组成,选择具有以下性质的肽,即,能赋予该DLL3靶向三特异性蛋白柔性,不干扰结合域,以及抵抗蛋白酶切割。例如,甘氨酸和丝氨酸残基通常提供蛋白酶抗性。适合于连接DLL3靶向三特异性蛋白中结构域的内部连接体的实例包括但不限于$(GS)_n$(SEQ ID No.1809)、$(GGS)_n$(SEQ ID No.1810)、$(GGGS)_n$(SEQ ID No.1811)、$(GGSG)_n$(SEQ ID No.1812)、$(GGSGG)_n$(SEQ ID No.1813)、$(GGGGS)_n$)SEQ ID No.1814)、$(GGGGG)_n$(SEQ ID No.1815)或$(GGG)_n$(SEQ ID No.1816),其中n为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。在一个实施方案中,内部连接体L1和/或L2为$(GGGGS)_4$(SEQ ID No.1817)或$(GGGGS)_3$(SEQ ID No.1818)。在另一个实施方案中,内部连接体L1和/或L2为GGGGSGGGS(SEQ ID No.1808)。

[0253] 在一些情况下,使用酶促位点特异性缀合方法缀合DLL3靶向三特异性蛋白内的结构域,该方法涉及使用哺乳动物或细菌转谷氨酰胺酶。微生物转谷氨酰胺酶(mTG)是现代研究和生物技术中的多功能工具。大量相对纯的酶的可获得性、易用性以及钙和鸟嘌呤-5'-三磷酸(GTP)的缺乏调控,促使mTG成为在食品工业和生物技术中使用的主要交联酶。当前,mTG在许多应用中用于将蛋白质和肽附接至小分子、聚合物、表面、DNA以及其他蛋白质上。参见,Pavel Strp,Veracity of microbial transglutaminase,Bioconjugate Chem.25,

5,855-862)。

[0254] 在一些实例中提供了DLL3靶向三特异性蛋白,其中结构域之一在恒定区中包含接受体谷氨酰胺,然后其可以通过基于赖氨酸的连接体(例如,作为TGase底物的任何伯胺链,包含烷基胺、草胺(oxoamine))与另一结构域缀合,其中缀合仅发生在抗原结合位点外部(例如,可变区的外部,恒定区中)的靶向部分中存在的一个或多个接受体谷氨酰胺残基上。因此,在可变区内的谷氨酰胺(至少部分表面暴露的谷氨酰胺)上不发生缀合。在一些实例中,通过在TGase的存在下使结构域之一与基于赖氨酸的连接体反应来形成三特异性蛋白。

[0255] 在一些实施方案中,在DLL3靶向三特异性结合蛋白内的一个或多个结构域直接接合的情况下,制备杂合载体,其中编码直接接合的结构域的DNA本身直接彼此连接。在一些实施方案中,在使用连接体的情况下,制备杂合载体,其中编码三个结构域中的第一结构域的DNA连接至编码第一连接体部分的一端的DNA,并且编码三个结构域中的第二结构域的DNA连接至第一连接体部分的另一端;进一步地,编码三个结构域中的第二结构域的DNA连接至第二连接体部分的一端,并且编码三个结构域中的第三结构域的DNA连接至第二连接体部分的另一端,其中第一结构域、第二结构域和第三结构域是不同的,并且其中第一结构域、第二结构域和第三结构域独立地选自结构域A、结构域B和结构域C。这样的连接例如串联地或作为三向连接来进行。

[0256] CD3结合域

[0257] T细胞反应的特异性由TCR对抗原(在主要组织相容性复合物MHC的背景下展示)的识别来介导。作为TCR的一部分,CD3是包含CD3γ(gamma)链、CD3δ(delta)链和存在于细胞表面的两条CD3ε(epsilon)链的蛋白质复合物。CD3与TCR的α(alpha)和β(beta)链缔合,并与CD3ζ(zeta)一起构成完整的TCR。CD3在T细胞上诸如通过固定化抗CD3抗体的簇集,导致T细胞活化,这类似于T细胞受体的接合,但不依赖于其克隆特有的特异性。

[0258] 在一方面,本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白包含与CD3特异性结合的结构域。在一方面,本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白包含与人CD3特异性结合的结构域。在一些实施方案中,本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白包含与CD3γ特异性结合的结构域。在一些实施方案中,本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白包含与CD3δ特异性结合的结构域。在一些实施方案中,本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白包含与CD3ε特异性结合的结构域。

[0259] 在进一步的实施方案中,本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白包含与TCR特异性结合的结构域。在某些实例中,本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白包含特异性结合TCR的α链的结构域。在某些实例中,本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白包含特异性结合TCR的β链的结构域。

[0260] 在某些实施方案中,本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白的CD3结合域不仅表现出对于人CD3的有效的CD3结合亲和力,而且还显示出与各自的食蟹猴CD3蛋白的优异的交叉反应性。

[0261] 在一些实施方案中,所述DLL3三特异性抗原结合蛋白的CD3结合域可以是与CD3结合的任何结构域,包括但不限于来自单克隆抗体、多克隆抗体、重组抗体、人抗体、人源化抗体的结构域。在一些情况下,CD3结合域来源于该DLL3三特异性抗原结合蛋白最终将在其中使用的相同物种是有益的。例如,对于人用而言,DLL3三特异性抗原结合蛋白的CD3结合域包含来自抗体或抗体片段的抗原结合域的人或人源化残基可能是有益的。

[0262] 因此,在一方面,抗原结合域包含人源化或人抗体或抗体片段,或者鼠抗体或抗体片段。在一个实施方案中,人源化或人抗CD3结合域包含本文所述的人源化或人抗CD3结合域的轻链互补决定区1(LC CDR1)、轻链互补决定区2(LC CDR2)和轻链互补决定区3(LC CDR3)中的一个或多个(例如,全部三个),以及/或者本文所述的人源化或人抗-CD3结合域的重链互补决定区1(HC CDR1)、重链互补决定区2(HC CDR2)和重链互补决定区3(HC CDR3)中的一个或多个(例如,全部三个),人源化或人抗CD3结合域包含一个或多个、全部三个LC CDR,以及一个或多个、全部三个HC CDR。

[0263] 在一些实施方案中,人源化或人抗CD3结合域包含对CD3具有特异性的人源化或人轻链可变区,其中对CD3具有特异性的轻链可变区在人轻链框架区中包含人或非人轻链CDR。在某些实例中,该轻链框架区为λ(lamda)轻链框架。在其他实例中,该轻链框架区为κ(kappa)轻链框架。

[0264] 在一些实施方案中,人源化或人抗CD3结合域包含对CD3具有特异性的人源化或人重链可变区,其中对CD3具有特异性的重链可变区在人重链框架区中包含人或非人重链CDR。

[0265] 在某些实例中,重链和/或轻链的互补决定区衍生自已知的抗CD3抗体,例如,莫罗单抗CD3(OKT3)、奥昔珠单抗(TRX4)、替利珠单抗(MGA031)、维西珠单抗(Nuvion)、SP34、TR-66或X35-3、VIT3、BMA030(BW264/56)、CLB-T3/3、CRIS7、YTH12.5、F111-409、CLB-T3.4.2、TR-66、WT32、SPv-T3b、11D8、XIII-141、XIII-46、XIII-87、12F6、T3/RW2-8C8、T3/RW2-4B6、OKT3D、M-T301、SMC2、F101.01、UCHT-1和WT-31。

[0266] 在一个实施方案中,抗CD3结合域为包含本文提供的氨基酸序列的轻链和重链的单链可变片段(scFv)。如本文所用的,“单链可变片段”或“scFv”是指包含轻链可变区的抗体片段和至少一个包含重链可变区的抗体片段,其中该轻链和重链可变区经由短的柔性多肽连接体连续连接,并且能够表达为单多肽链,并且其中该scFv保留其所衍生自的完整抗体的特异性。在一个实施方案中,抗CD3结合域包含:轻链可变区,其包含具有本文提供的轻链可变区的氨基酸序列的至少一个、两个或三个修饰(例如,置换)但不超过30、20或10个修饰(例如,置换)的氨基酸序列,或与本文提供的氨基酸序列具有95%-99%同一性的序列;和/或重链可变区,其包含具有本文提供的重链可变区的氨基酸序列的至少一个、两个或三个修饰(例如,置换)但不超过30、20或10个修饰(例如,置换)的氨基酸序列,或与本文提供的氨基酸序列具有95%-99%同一性的序列。在一些实例中,抗CD3结合域包含选自SEQ ID No.1793-1807的序列,或与选自SEQ ID No.1793-1807的序列具有至少约60%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约100%同一性的序列。在一些实例中,抗CD3结合域包含三个重链CDR(HC CDR1、HC CDR2和HC CDR3),以及三个轻链CDR。CD3结合域的重链CDR1(HC CDR1)包含选自SEQ ID No.1820-1831的序列,或在选自SEQ ID No.1820-1831的序列中包含一个或多个修饰或置换的序列,或至少约80%至约99%。CD3结合域的重链CDR2(HC CDR2)包含选自SEQ ID No.1832-1841的序列,或在选自SEQ ID No.1832-1841的序列中包含的一个或多个修饰或置换的序列。CD3结合域的重链CDR3(HC CDR3)包含选自SEQ ID No.1842-1853的序列,或在选自SEQ ID No.1842-1853的序列中包含一个或多个修饰或置换的序列。CD3结合域的轻链CDR1(LC CDR1)包含选自SEQ ID No.1852-1864的序列,或在选自SEQ ID No.1852-1864

的序列中包含一个或多个修饰或置换的序列。CD3结合域的轻链CDR2(LC CDR2)包含选自SEQ ID No.1865-1877的序列,或在选自SEQ ID No.1865-1877的序列中包含一个或多个修饰或置换的序列。CD3结合域的轻链CDR3(LC CDR3)包含选自SEQ ID No.1878-1884的序列,或在选自SEQ ID No.1878-1884的序列中包含一个或多个修饰或置换的序列。在一个实施方案中,人源化或人抗CD3结合域为scFv,并且包含本文所述氨基酸序列的轻链可变区经由scFv连接体附接至包含本文所述氨基酸序列的重链可变区。scFv的轻链可变区和重链可变区可以是例如以下方向中的任何一种:轻链可变区-scFv连接体-重链可变区或重链可变区-scFv连接体-轻链可变区。

[0267] 在一些实例中,根据已知方法制备与CD3结合的scFv。例如,可通过利用柔性多肽连接体将VH和VL区连接在一起来产生scFv分子。该scFv分子包含具有优化的长度和/或氨基酸组成的scFv连接体(例如,Ser-Gly连接体)。因此,在一些实施方案中,该scFv连接体的长度使得VH或VL结构域可以与其他可变域进行分子间缔合,从而形成CD3结合位点。在某些实施方案中,这样的scFv连接体是“短的”,即,由0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11个或12个氨基残基组成。因此,在某些实例中,scFv连接体由约12个或更少的氨基酸残基组成。在0个氨基酸残基的情况下,该scFv连接体为肽键。在一些实施方案中,这些scFv连接体由约3个至约15个,例如8、9或10个连续氨基酸残基组成。关于scFv连接体的氨基酸组成,选择能赋予柔性、不干扰可变域以及允许链间折叠以使两个可变域一起形成功能性CD3结合位点的肽。例如,包含甘氨酸和丝氨酸残基的scFv连接体通常提供蛋白酶抗性。在一些实施方案中,scFv中的连接体包含甘氨酸和丝氨酸残基。该scFv连接体的氨基酸序列可通过例如噬菌体展示法进行优化,以改善scFv的CD3结合和产率。适合于连接scFv中可变轻链结构域和可变重链结构域的肽scFv连接体的实例包括但不限于$(GS)_n$(SEQ ID No.1809)、$(GGS)_n$(SEQ ID No.1810)、$(GGGS)_n$(SEQ ID No.1811)、$(GGSG)_n$(SEQ ID No.1812)、$(GGSGG)_n$(SEQ ID No.1813)、$(GGGGS)_n$)SEQ ID No.1814)、$(GGGGG)_n$(SEQ ID No.1815)或$(GGG)_n$(SEQ ID No.1816),其中n为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。在一个实施方案中,该scFv连接体可以是$(GGGGS)_4$(SEQ ID No.1817)或$(GGGGS)_3$(SEQ ID No.1818)。在一些实施方案中,连接体包含由SEQ ID No.1809-1818中所示连接体的任何组合组成的序列,并且在一些实例中,这样的连接体的长度为至多15个氨基酸,或长于15个氨基酸酸。连接体长度的变化可以保持或增强活性,从而在活性研究中产生优异的功效。

[0268] 在一些实施方案中,DLL3靶向三特异性抗原结合蛋白的CD3结合域对表达CD3的细胞上的CD3具有亲和力,其K_D为1000nM或更低、500nM或更低、200nM或更低、100nM或更低、80nM或更低、50nM或更低、20nM或更低、10nM或更低、5nM或更低、1nM或更低或0.5nM或更低。在一些实施方案中,DLL3靶向三特异性抗原结合蛋白的CD3结合域对CD3ε、CD3γ或CD3δ具有亲和力,其K_D为1000nM或更低、500nM或更低、200nM或更低、100nM或更低、80nM或更低、50nM或更低、20nM或更低、10nM或更低、5nM或更低、1nM或更低或者0.5nM或更低。在进一步的实施方案中,DLL3靶向三特异性抗原结合蛋白的CD3结合域对CD3具有低亲和力,即,约100nM或更高。

[0269] 与CD3结合的亲和力可通过例如DLL3靶向三特异性抗原结合蛋白本身或其CD3结合域与在测定板上包被的CD3、在微生物细胞表面上展示的CD3、溶液中的CD3等结合的能力来确定。本公开的DLL3靶向三特异性抗原结合蛋白本身或其CD3结合域与CD3的结合活性可

如下测定:将配体(例如,CD3)或DLL3靶向三特异性抗原结合蛋白本身或其CD3结合域固定至珠子、基底、细胞等。可将试剂添加至合适的缓冲液中,并将结合配偶体在给定的温度下孵育一段时间。洗涤以去除未结合的物质后,可采用例如SDS、高pH缓冲液等释放结合的蛋白质,并通过例如表面等离子体共振(SPR)进行分析。

[0270] 半衰期延长结构域

[0271] 本文涉及延长抗原结合域的半衰期的结构域。预期这样的结构域包括但不限于白蛋白结合域、Fc结构域、小分子和本领域已知的其他半衰期延长结构域。

[0272] 人白蛋白(ALB)(分子量为67kDa)是血浆中最丰富的蛋白质,以约50mg/ml(600μM)存在,并且在人体中具有大约20天的半衰期。ALB用来维持血浆pH,对胶体血压有贡献,起到许多代谢物和脂肪酸的载剂的作用,并且充当血浆中主要的药物转运蛋白。

[0273] 与白蛋白的非共价缔合延长了短寿命蛋白质的消除半衰期。例如,与仅施用Fab片段相比,当分别静脉内施用于小鼠和兔时,白蛋白结合域与Fab片段的重组融合体导致25倍和58倍的体内清除率,以及26倍和37倍的半衰期延长。在另一个实例中,当用脂肪酸对胰岛素进行酰化以促进与白蛋白的缔合时,在兔或猪中皮下注射时观察到持久的效果。总之,这些研究证明了白蛋白结合与延长的作用之间存在联系。

[0274] 在一方面,本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白包含半衰期延长结构域,例如与ALB特异性结合的结构域。在一些实施方案中,DLL3靶向三特异性抗原结合蛋白的ALB结合域可以是与ALB结合的任何结构域,包括但不限于来自单克隆抗体、多克隆抗体、重组抗体、人抗体、人源化抗体的结构域。在一些实施方案中,该ALB结合域是对HSA具有特异性的单链可变片段(scFv)、单结构域抗体如重链可变域(VH)、轻链可变域(VL)和骆驼科来源的单结构域抗体的可变域(VHH)、肽、配体或小分子实体。在某些实施方案中,该ALB结合域是单结构域抗体。在其他实施方案中,该ALB结合域是肽。在进一步的实施方案中,该ALB结合域是小分子。在一些实施方案中,设想DLL3三特异性抗原结合蛋白的HSA结合域相当小,并且不超过25kD、不超过20kDa、不超过15kDa或不超过10kDa。在某些情况下,该ALB结合蛋白如果是肽或小分子实体,则为5kDa或更小。

[0275] DLL3靶向三特异性抗原结合蛋白的半衰期延长结构域导致DLL3靶向三特异性抗原结合蛋白本身的药效学和药代动力学改变。如上所述,半衰期延长结构域延长消除半衰期。半衰期延长结构域还改变药效学性质,包括三特异性抗原结合蛋白的组织分布、穿透和扩散的改变。在一些实施方案中,与没有半衰期延长结构域的蛋白质相比,半衰期延长结构域提供改善的组织(包括肿瘤)靶向、组织分布、组织穿透、组织内的扩散和增强的功效。在一个实施方案中,治疗方法有效且高效地利用减少量的三特异性抗原结合蛋白,从而导致副作用减小,如非肿瘤细胞的细胞毒性降低。

[0276] 此外,可选择半衰期延长结构域的结合亲和力,以便针对特定三特异性抗原结合蛋白中的特定消除半衰期。因此,在一些实施方案中,该半衰期延长结构域具有高结合亲和力。在其他实施方案中,该半衰期延长结构域具有中等结合亲和力。在另外其他的实施方案中,该半衰期延长结构域具有低或微小的结合亲和力。示例性的结合亲和力包括10nM或更低(高)、10nM至100nM(中等)和大于100nM(低)的KD浓度。如上所述,通过已知方法如表面等离子体共振(SPR)测定与ALB的结合亲和力。在一些实施方案中,本文所述的ALB结合域包含单结构域抗体。

[0277] 在一些实施方案中,半衰期延长结构域包含选自SEQ ID No.1769-1778的序列,或与选自SEQ ID No.1769-1778的序列至少约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或100%相同的序列。在一些实例中,所述半衰期延长结构域包含三个重链CDR(HC CDR1、HC CDR2和HC CDR3)和三个轻链CDR。在一些实例中,所述半衰期延长结构域包含三个重链CDR(HC CDR1、HC CDR2和HC CDR3)或三个轻链CDR。在一些实施方案中,半衰期延长结构域的重链CDR1(HC CDR1)包含选自SEQ ID No.1782-1784的序列,或在选自SEQ ID No.1782-1784的序列中包含一个或多个修饰或置换的序列,或至少约80%至约99%。在一些实施方案中,半衰期延长结构域的重链CDR2(HC CDR2)包含选自SEQ ID No.1785-1790的序列,或在选自SEQ ID No.1785-1790的序列中包含一个或多个修饰或置换的序列。CD3结合域的重链CDR3(HC CDR3)包含选自SEQ ID No.1791或1792的序列,或在选自SEQ ID No.1791或1792的序列中包含一个或多个修饰或置换的序列。

[0278] DLL3结合域

[0279] DLL3(也称为δ样配体3或SCD01)是Notch DSL配体的δ样家族的成员。代表性的DLL3蛋白直向同源物包括但不限于人类(登录号NP_058637和NP_982353)、黑猩猩(登录号XP_003316395)、小鼠(登录号NP_031892)和大鼠(登录号NP_446118)。在人类中,DLL3基因由位于染色体19q13上,跨越9.5kbp的8个外显子组成。最后一个外显子内的可变剪接产生两个经加工的转录物,一个为2389个碱基(登录号NM_016941),另一个为2052个碱基(登录号NM_203486)。前一个转录物编码618个氨基酸的蛋白质(登录号NP_058637),而后者编码587个氨基酸的蛋白质(登录号NP_982353)。DLL3的这两种蛋白质同种型在其胞外域和跨膜域中共有100%的同一性,不同之处仅在于较长的同种型包含一个延伸的胞质尾,该尾在蛋白质的羧基末端包含另外32个残基。DLL3蛋白的胞外区包含六个EGF样结构域、单个DSL结构域和N末端结构域。通常,EGF结构域被识别为出现在大约氨基酸残基216-249(结构域1)、274-310(结构域2)、312-351(结构域3)、353-389(结构域4)、391-427(结构域5)和429-465(结构域6)处,其中DSL结构域位于hDLL3的大约氨基酸残基176-215处,N末端结构域位于hDLL3的大约氨基酸残基27-175处。每个EGF-样结构域、DSL结构域和N末端结构域均包含由不同的氨基酸序列定义的DLL3蛋白的一部分。在一些实施方案中,EGF样结构域被称为EGF1至EGF6,其中EGF1最接近蛋白质的N末端部分。通常,DSL配体由一系列结构域组成:独特的N末端结构域,其后是保守的DSL结构域、多个串联表皮生长因子(EGF)样重复、跨膜域和在配体之间并非高度保守的胞质域,但其中一个包含多个赖氨酸残基,这些赖氨酸残基是独特的E3泛素连接酶引起的泛素化的潜在位点。DSL结构域是简并的EGF结构域,对于与Notch受体的相互作用而言是必需的,但不是充分的。此外,大多数DSL配体的前两个EGF样重复包含较小的蛋白质序列基序,称为DOS结构域,该结构域在激活Notch信号传导时与DSL结构域协同作用。

[0280] 在一些实施方案中,产生、制备、工程化或选择本文公开的DLL3三特异性结合蛋白,以便与DLL3蛋白内的所选结构域、基序或表位反应。在一些实施方案中,DLL3靶向三特异性蛋白与DSL结构域结合,并且在一些实施方案中,与DSL结构域内包含G203、R205、P206的表位结合。

[0281] 在一些实施方案中,对本公开的DLL3靶向三特异性蛋白的结合域进行工程化制造和/或选择,以与DLL3的两种同种型或该蛋白的单一同种型反应,或者相反地,包含泛-DLL

结合域,除了DLL3之外,它还与至少一个另外的DLL家族成员反应或缔合。在一些实施方案中,对DLL3结合域如DLL3结合域进行工程改造、制备和/或选择,使得它们与仅被DLL3展示的结构域(或其中的表位)反应,或与至少在一定程度上在多个或所有DLL家族成员之间保守的结构域反应。

[0282] 在一些实施方案中,DLL3结合域与DLL3的特定表位、部分、基序或结构域缔合或结合。两种DLL3同种型均包含相同的胞外区,该区至少包含N末端结构域、DSL(Delta/Serrate/lag-2)结构域和六个EGF样结构域(即EGF1-EGF6)。因此,在某些实施方案中,DLL3结合域与DLL3的N末端结构域(成熟蛋白中的氨基酸27-175)结合或缔合,而在其他实施方案中,DLL3结合域与DSL结构域(氨基酸176-215)或其中的表位缔合。在本公开的其他方面,DLL3结合域与位于DLL3的特定EGF样结构域中的特定表位缔合或结合。在一些实施方案中,DLL3结合域与位于EGF1(氨基酸216-249)、EGF2(氨基酸274-310)、EGF3(氨基酸312-351)、EGF4(氨基酸353-389)、EGF5(氨基酸391-427)或EGF6(氨基酸429-465)中的表位缔合或结合。在一些实施方案中,每个上述结构域包含一个以上的表位和/或一个以上的箱元(bin)。在一些实施方案中,DLL3结合域与DSL结构域或其中的表位结合、反应或缔合。在其他实施方案中,DLL3结合域与特定EGF样结构域或其中的表位结合、反应或缔合。在一些实施方案中,DLL3结合域与N末端结构域或其中的表位结合、反应或缔合。

[0283] 在一些实施方案中,本公开的DLL3结合蛋白,如本公开的三特异性蛋白的DLL3结合域,与全长DLL3蛋白或其片段,如全长DLL3蛋白内包含表位的片段结合,如上所述。在一些情况下,包含表位的片段包含DLL3蛋白的抗原性或免疫原性片段及其衍生物。在一些实施方案中,包含抗原决定基的片段,包括抗原性或免疫原性片段,为12个氨基酸或更多,20个氨基酸或更多,50或100个氨基酸或更多。在一些实施方案中,DLL3片段占完整蛋白质长度的95%或更多,完整蛋白质长度的90%或更多,75%或50%或25%或10%或更多。在一些实施方案中,DLL3的包含表位的片段,包括抗原性或免疫原性片段,能够在患者中引发相关的免疫应答。在一些实施方案中,DLL3的衍生物包括序列上的变体,其中已对SEQ ID No.1885(UniProtKB登录Q9NYJ7)中提供的DLL3序列已进行了一个或多个(例如1-20个,如15个氨基酸,或基于蛋白质总长按氨基酸数目计最多20%,如最多10%或5%或1%)缺失、插入或置换。在一些实施方案中,置换包括保守置换。在一些实例中,DLL3的衍生物和变体与它们所衍生自的DLL3蛋白具有基本相同的生物学功能。例如,在一些情况下,DLL3的衍生物和变体与它们所衍生自的蛋白质具有相当的抗原性或免疫原性,具有它们所衍生自的蛋白质的配体结合活性或活性受体复合物形成能力,或者优选地两者兼具,并且具有与DLL3相同的组织分布。

[0284] 本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白的设计允许DLL3结合域为柔性的,因为该DLL3结合域可以是任何类型的结合域,包括但不限于来自单克隆抗体、多克隆抗体、重组抗体、人抗体、人源化抗体的结构域。在一些实施方案中,该DLL3结合域是单链可变片段(scFv)、单结构域抗体,如重链可变域(VH)、轻链可变域(VL)和骆驼科来源的单结构域抗体的可变域(VHH)。在其他实施方案中,该DLL3结合域为非Ig结合域,即,抗体模拟物,如anticalins、affilins、affibody分子、affimers、affitins、alphabodies、avimers、DARPins、fynomers、kunitz结构域肽和单抗体(monobodies)。在进一步的实施方案中,该DLL3结合域为与DLL3结合或缔合的配体或肽。在更进一步的实施方案中,该DLL3结合域为knottin。在更进一步

的实施方案中,该DLL3结合域为小分子实体。

[0285] 在一些实施方案中,所述DLL3结合域与包含SEQ ID No.1885(UniProtKB登录Q9NYJ7)的序列的蛋白质结合。在一些实施方案中,该DLL3结合域与包含与SEQ ID No.1885(UniProtKB登录Q9NYJ7)相比截短的序列的蛋白质结合。在一些实施方案中,DLL3结合域与包含SEQ ID No.1892或SEQ ID No.1893的序列(其为DLL3蛋白的成熟胞外域)的蛋白质结合。在一些实施方案中,DLL3结合域与包含SEQ ID No.1892的氨基酸47-492的蛋白质结合。在一些实施方案中,DLL3结合域识别SEQ ID No.1892的氨基酸47-4492内的表位。

[0286] 在一些实施方案中,所述DLL3结合域是抗DLL3抗体或抗体变体。如本文所用的,术语“抗体变体”是指本文所述抗体的变体和衍生物。在某些实施方案中,涉及本文所述的抗DLL3抗体的氨基酸序列变体。例如,在某些实施方案中,预期本文所述的抗DLL3抗体的氨基酸序列变体改善抗体的结合亲和力和/或其他生物学性质。用于制备氨基酸变体的示例性方法包括但不限于将适当的修饰引入编码抗体的核苷酸序列中,或者通过肽合成。这类修饰包括,例如,抗体的氨基酸序列内的残基的缺失和/或插入和/或置换。

[0287] 可进行缺失、插入和置换的任意组合以得到最终构建体,条件是最终构建体具有期望的特性,抗原结合。在某些实施方案中,提供了具有一个或多个氨基酸置换的抗体变体。用于置换诱变的感兴趣的位点包括CDR和框架区。以下描述了此类置换的实例。可将氨基酸置换引入感兴趣的抗体中,并针对所需活性、保留/改善的抗原结合、降低的免疫原性或改善的T细胞介导的细胞毒性(TDCC)来筛选产物。保守和非保守的氨基酸置换均考虑用于制备抗体变体。

[0288] 在用来产生变异抗DLL3抗体的置换的另一个实例中,亲本抗体的一个或多个高变区残基被置换。通常,之后基于与亲本抗体相比的所需性质的改善,例如,增加的亲和力、降低的亲和力、降低的免疫原性、增加的结合的pH依赖性来选择变体。

[0289] 在一些实施方案中,所述DLL3靶向三特异性蛋白的DLL3结合域是单结构域抗体,诸如对DLL3具有特异性的重链可变域(VH)、美洲驼(llama)来源的sdAb的可变域(VHH)、肽、配体或小分子实体。在一些实施方案中,本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白的DLL3结合域是与DLL3结合的任何结构域,包括但不限于来自单克隆抗体、多克隆抗体、重组抗体、人抗体、人源化抗体的结构域。在某些实施方案中,该DLL3结合域为单结构域抗体。在其他实施方案中,该DLL3结合域为肽。在进一步的实施方案中,该DLL3结合域为小分子。

[0290] 通常,应当注意,本文中以其最广泛的含义使用的术语单结构域抗体不限于特定的生物学来源或特定的制备方法。单结构域抗体是其互补决定区是单结构域多肽的一部分的抗体。实例包括但不限于重链抗体、天然不含轻链的抗体、衍生自常规4链抗体的单结构域抗体、工程抗体以及与衍生自抗体的那些不同的单结构域支架。单结构域抗体可以是本领域的任何单结构域抗体,或任何未来的单结构域抗体。单结构域抗体可来源于任何物种,包括但不限于小鼠、人、骆驼、美洲驼、山羊、兔、牛。例如,在一些实施方案中,通过以下方法获得本公开的单结构域抗体:(1)通过分离天然存在的重链抗体的VHH结构域;(2)通过表达编码天然存在的VHH结构域的核苷酸序列;(3)通过天然存在的VHH结构域的“人源化”或通过表达编码这样的人源化VHH结构域的核酸;(4)通过来自任何动物物种,特别是来自哺乳动物物种,如来自人类的天然存在的VH结构域的“骆驼化”,或通过表达编码这样的骆驼化VH结构域的核酸;(5)通过“结构域抗体”或“Dab”的“骆驼化”,或通过表达编码这样的骆驼

化VH结构域的核酸;(6)通过使用合成或半合成技术制备蛋白质、多肽或其他氨基酸序列;(7)通过使用本领域已知的核酸合成技术制备编码单结构域抗体的核酸,然后表达由此获得的核酸;以及/或者(8)通过前述一种或多种的任意组合。

[0291] 在一个实施方案中,单结构域抗体对应于针对DLL3的天然存在的重链抗体的VHH结构域。如本文进一步描述的,这样的VHH序列通常可以通过以下方法来生成或获得:用DLL3适当地免疫美洲驼物种(即,以产生针对DLL3的免疫应答和/或重链抗体),获得来自所述美洲驼的合适的生物样品(如血液样品、血清样品或B细胞样品),并使用本领域已知的任何合适技术从所述样品开始生成针对DLL3的VHH序列。

[0292] 在另一个实施方案中,这类天然存在的针对DLL3的VHH结构域从骆驼科VHH序列的幼稚文库获得,例如通过使用本领域已知的一种或多种筛选技术使用DLL3或其至少一个部分、片段、抗原决定簇或表位筛查这样的文库。这类文库和技术例如在WO 99/37681、WO 01/90190、WO 03/025020和WO 03/035694中描述。或者,使用衍生自幼稚VHH文库的改进的合成或半合成文库,如通过诸如随机诱变和/或CDR改组等技术从幼稚VHH文库获得的VHH文库,例如WO 00/43507所述。

[0293] 在进一步的实施方案中,又一种获得针对DLL3的VHH序列的技术涉及适当地免疫能够表达重链抗体的转基因哺乳动物(即,以产生针对DLL3的免疫应答和/或重链抗体),从所述转基因哺乳动物获得合适的生物样品(如血液样品、血清样品或B细胞样品),然后使用本领域已知的任何合适技术从所述样品开始生成针对DLL3的VHH序列。例如,为此目的,可以使用表达重链抗体的大鼠或小鼠以及在WO 02/085945和WO 04/049794中描述的其他方法和技术。

[0294] 在一些实施方案中,所述DLL3靶向三特异性蛋白的抗DLL3单结构域抗体包括单结构域抗体,其具有对应于天然存在的VHH结构域的氨基酸序列的氨基酸序列,但是已经“人源化”,即通过用存在于来自人类的常规4链抗体(例如,如上所述)的VH结构域中相应位置处的一个或多个氨基酸残基替换所述天然存在的VHH序列(特别是框架序列中)的氨基酸序列中的一个或多个氨基酸残基。这可以按本领域已知的方式进行,该方式对于本领域技术人员将会是显而易见的,例如基于本文的进一步描述。此外,应当注意,本公开的此类人源化抗DLL3单结构域抗体以本质上已知的任何合适的方式获得(即,如以上(1)-(8)点所示),因此不严格限于使用包含天然存在的VHH结构域的多肽作为起始材料获得的多肽。在一些另外的实施方案中,如本文所述的单结构域抗DLL3抗体包括单结构域抗体,其具有对应于天然存在的VH结构域的氨基酸序列的氨基酸序列,但是已经“骆驼化”,即通过用存在于重链抗体的VHH结构域中的相应位置处的一个或多个氨基酸残基替换来自常规4链抗体的天然存在的VH结构域的氨基酸序列中的一个或多个氨基酸残基。此类“骆驼化”置换优选地在形成VH-VL界面和/或存在于VH-VL界面处的氨基酸位置处以及/或者在所谓的骆驼科标志残基处插入(参见例如WO 94/04678,以及Davies和Riechmann(1994和1996))。优选地,用作生成或设计骆驼化单结构域的起始材料或起始点的VH序列优选地是来自哺乳动物的VH序列,更优选地是人类的VH序列,如VH3序列。然而,应当注意,在某些实施方案中,本公开的此类骆驼化抗DLL3单结构域抗体以本领域已知的任何合适的方式获得(即,如以上(1)-(8)点所示),因此不严格限于使用包含天然存在的VH结构域的多肽作为起始材料获得的多肽。例如,如本文进一步描述的,“人源化”和“骆驼化”均通过分别提供编码天然存在的VHH结构域

或VH结构域的核苷酸序列,然后分别以新核苷酸序列编码“人源化”或“骆驼化”单结构域抗体的方式改变所述核苷酸序列中的一个或多个密码子来进行。然后可以表达该核酸,以提供本公开的期望的抗DLL3单结构域抗体。或者,在其他实施方案中,分别基于天然存在的VHH结构域或VH结构域的氨基酸序列,分别设计本公开的期望的人源化或骆驼化抗DLL3单结构域抗体的氨基酸序列,然后使用已知的肽合成技术从头合成。在一些实施方案中,分别基于天然存在的VHH结构域或VH结构域的氨基酸序列或核苷酸序列,分别设计编码本公开的期望的人源化或骆驼化抗DLL3单结构域抗体的核苷酸序列,然后使用已知的核酸合成技术从头合成,之后使用已知的表达技术表达由此获得的核酸,以提供本公开的期望的抗DLL3单结构域抗体。

[0295] 用于从天然存在的VH序列或VHH序列开始获得本公开的抗DLL3单结构域抗体和/或编码该抗BCMA单结构域抗体的核酸的其他合适方法和技术包括例如以合适的方式组合一个或多个天然存在的VH序列(诸如一个或多个框架(FR)序列和/或互补决定区(CDR)序列)的一个或多个部分、一个或多个天然存在的VHH序列(诸如一个或多个FR序列或CDR序列)的一个或多个部分以及/或者一个或多个合成或半合成序列,以提供本公开的抗DLL3单结构域抗体或编码该抗BCMA单结构域抗体的核苷酸序列或核酸。

[0296] 在一些实施方案中,所述DLL3结合域是抗DLL3特异性抗体,其包含重链可变互补决定区CDR1、重链可变CDR2、重链可变CDR3、轻链可变CDR1、轻链可变CDR2和轻链可变CDR3。在一些实施方案中,该DLL3结合域包含与DLL3结合的任何结构域,包括但不限于来自以下的结构域:单克隆抗体、多克隆抗体、重组抗体、人抗体、人源化抗体,或者抗原结合片段如单结构域抗体(sdAb)、Fab、Fab’、F(ab)2和Fv片段,由一个或多个CDR组成的片段、单链抗体(例如,单链Fv片段(scFv))、二硫键稳定的Fv(dsFv)片段、异缀合抗体(例如,双特异性抗体)、pFv片段、重链单体或二聚体、轻链单体或二聚体,以及由一条重链和一条轻链组成的二聚体。在一些实施方案中,该DLL3结合域为单结构域抗体。在一些实施方案中,抗DLL3单结构域抗体包含重链可变互补决定区(CDR),CDR1、CDR2和CDR3。

[0297] 在一些实施方案中,所述DLL3结合域是包含氨基酸序列的多肽,该氨基酸序列由被三个互补决定区/序列中断的四个框架区/序列(f1-f4)组成,如下式所示:f1-r1-f2-r2-f3-r3-f4,其中r1、r2和r3分别是互补决定区CDR1、CDR2和CDR3,并且f1、f2、f3和f4是框架残基。本公开的DLL3结合蛋白的框架残基包含例如75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93或94个氨基酸残基,并且互补决定区包含例如24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个氨基酸残基。在一些实施方案中,该DLL3结合域包含选自SEQ ID No.1-442和1886的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述DLL3结合域的CDR1包含选自SEQ ID No.443-884和1887的序列,或相对于选自SEQ ID No.443-884和1887的序列的一个或多个氨基酸置换。在一些实施方案中,CDR2包含选自SEQ ID No.885-1326和1888的序列,或相对于选自SEQ ID No.885-1326和1888的序列的一个或多个氨基酸置换。在一些实施方案中,所述CDR3包含选自SEQ ID No.1327-1768和1889的序列,或相对于选自SEQ ID No.1327-1768和1889的序列的一个或多个置换。

[0298] 在一些实施方案中,所述CDR1包含选自SEQ ID No.443-884和1887的氨基酸序列,或在选自SEQ ID No.443-884和1887的氨基酸中具有一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个氨基酸置换的变体。在一些实施方案中,所述CDR2包含选自SEQ ID

No.885-1326和1888的氨基酸序列,或在选自SEQ ID No.885-1326和1888的氨基酸序列中具有一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个氨基酸置换的变体。在一些实施方案中,所述CDR3包含选自SEQ ID No.1327-1768和1889的氨基酸序列,或在选自SEQ ID No.1327-1768和1889的序列中具有一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个氨基酸置换的变体。

[0299] 在一些实施方案中,所述CDR1包含选自SEQ ID No.495-528的氨基酸序列,或在选自SEQ ID No.495-528的氨基酸中具有一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个氨基酸置换的变体。在一些实施方案中,所述CDR2包含选自SEQ ID No.937-970的氨基酸序列,或在选自SEQ ID No.937-970的氨基酸序列中具有一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个氨基酸置换的变体。在一些实施方案中,所述CDR3包含选自SEQ ID No.1379-1412的氨基酸序列,或在选自SEQ ID No.1379-1412的序列中具有一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个氨基酸置换的变体。

[0300] 在一些实施方案中,所述CDR1包含选自SEQ ID No.529-809的氨基酸序列,或在选自SEQ ID No.529-809的氨基酸中具有一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个氨基酸置换的变体。在一些实施方案中,所述CDR2包含选自SEQ ID No.971-1251的氨基酸序列,或在选自SEQ ID No.971-1251的氨基酸序列中具有一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个氨基酸置换的变体。在一些实施方案中,所述CDR3包含选自SEQ ID No.1379-1412的氨基酸序列,或在选自SEQ ID No.1379-1412的序列中具有一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个氨基酸置换的变体。

[0301] 在一些实施方案中,所述CDR1包含选自SEQ ID No.810-884的氨基酸序列,或在选自SEQ ID No.810-884的氨基酸中具有一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个氨基酸置换的变体。在一些实施方案中,所述CDR2包含选自SEQ ID No.1252-1326的氨基酸序列,或在选自SEQ ID No.1252-1326的氨基酸序列中具有一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个氨基酸置换的变体。在一些实施方案中,所述CDR3包含选自SEQ ID No.1692-1768的氨基酸序列,或在选自SEQ ID No.1692-1768的序列中具有一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个氨基酸置换的变体。

[0302] 在各个实施方案中,本公开的DLL3结合域与选自SEQ ID No.1-442和1886的氨基酸序列至少约75%、约76%、约77%、约78%、约79%、约80%、约81%、约82%、约83%、约84%、约85%、约86%、约87%、约88%、约89%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约100%相同。在各个实施方案中,本公开的DLL3结合域与选自SEQ ID No.53-86的氨基酸序列至少约75%、约76%、约77%、约78%、约79%、约80%、约81%、约82%、约83%、约84%、约85%、约86%、约87%、约88%、约89%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约100%相同。

[0303] 在各个实施方案中,本公开的DLL3结合域与选自SEQ ID No.87-367的氨基酸序列至少约75%、约76%、约77%、约78%、约79%、约80%、约81%、约82%、约83%、约84%、约85%、约86%、约87%、约88%、约89%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约100%相同。

[0304] 在各个实施方案中,本公开的DLL3结合域与SEQ ID No.68或由SEQ ID No.68衍生的序列至少约75%、约76%、约77%、约78%、约79%、约80%、约81%、约82%、约83%、约

84％、约85％、约86％、约87％、约88％、约89％、约90％、约91％、约92％、约93％、约94％、约95％、约96％、约97％、约98％、约99％或约100％相同。

[0305] 在各个实施方案中,本公开的DLL3结合域与SEQ ID No.75或由SEQ ID No.75衍生的序列至少约75％、约76％、约77％、约78％、约79％、约80％、约81％、约82％、约83％、约84％、约85％、约86％、约87％、约88％、约89％、约90％、约91％、约92％、约93％、约94％、约95％、约96％、约97％、约98％、约99％或约100％相同。

[0306] 在一些实施方案中,所述DLL3靶向三特异性结合蛋白的DLL3结合域与人和食蟹猴DLL3具有交叉反应性。在一些实施方案中,该DLL3结合域对人DLL3是特异性的。在某些实施方案中,本文公开的DLL3结合域以人Kd(hKd)与人DLL3结合。在某些实施方案中,本文公开的DLL3结合域以食蟹猴Kd(cKd)与食蟹猴DLL3结合。在某些实施方案中,本文公开的DLL3结合域分别以食蟹猴Kd(cKd)和人Kd(hKd)与食蟹猴DLL3和人DLL3结合。在一些实施方案中,该DLL3结合蛋白以相当的结合亲和力(即,hKd和cKd值相差不超过±10％)与人和食蟹猴DLL3结合。在一些实施方案中,所述hKd和cKd在约0.001nM至约500nM的范围内。在一些实施方案中,所述hKd和cKd在约0.001nM至约450nM的范围内。在一些实施方案中,所述hKd和cKd在约0.001nM至约400nM的范围内。在一些实施方案中,所述hKd和cKd在约0.001nM至约350nM的范围内。在一些实施方案中,所述hKd和cKd在约0.001nM至约300nM的范围内。在一些实施方案中,所述hKd和cKd在约0.001nM至约250nM的范围内。在一些实施方案中,所述hKd和cKd在约0.001nM至约200nM的范围内。在一些实施方案中,所述hKd和cKd在约0.001nM至约150nM的范围内。在一些实施方案中,所述hKd和cKd在约0.001nM至约100nM的范围内。在一些实施方案中,所述hKd和cKd在约0.1nM至约90nM的范围内。在一些实施方案中,所述hKd和cKd在约0.2nM至约80nM的范围内。在一些实施方案中,所述hKd和cKd在约0.3nM至约70nM的范围内。在一些实施方案中,所述hKd和cKd在约0.4nM至约50nM的范围内。在一些实施方案中,所述hKd和cKd在约0.5nM至约30nM的范围内。在一些实施方案中,所述hKd和cKd在约0.6nM至约10nM的范围内。在一些实施方案中,所述hKd和cKd在约0.7nM至约8nM的范围内。在一些实施方案中,所述hKd和cKd在约0.8nM至约6nM的范围内。在一些实施方案中,所述hKd和cKd在约0.9nM至约4nM的范围内。在一些实施方案中,所述hKd和cKd在约1nM至约2nM的范围内。

[0307] 在某些实施方案中,本公开的DLL3结合域相对于可溶性DLL3优先结合膜结合的DLL3。膜结合的DLL3是指在表达DLL3的细胞的细胞膜表面之中或之上存在DLL3。可溶性DLL3是指不再存在于正表达或已表达DLL3的细胞的细胞膜表面之中或之上的DLL3。在某些情况下,可溶性DLL3存在于受试者的血液和/或淋巴循环中。在一个实施方案中,所述DLL3结合蛋白与膜结合的DLL3的结合至少是与可溶性DLL3的结合的5倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、40倍、50倍、100倍、500倍或1000倍。在一个实施方案中,本公开的抗原结合蛋白优先结合膜结合的DLL3,是与可溶性DLL3的结合的30倍。使用本领域公知的测定可以容易地确定抗原结合蛋白与膜结合的DLL3相对于可溶性DLL3的优先结合。

[0308] 在一些实施方案中,任何前述DLL3结合域(例如,SEQ ID NO.1-442和1886的抗DLL3单结构域抗体)是为了易于纯化而标记的亲和肽。在一些实施方案中,亲和肽标签是六个连续的组氨酸残基,也称为6X-his(SEQ ID No.1819)。

[0309] 在一些实施方案中,任何前述DLL3结合域(例如,SEQ ID NO.1-442和1886的抗

DLL3单结构域抗体)是为了易于纯化而标记的亲和肽。在一些实施方案中,亲和肽标签是六个连续的组氨酸残基,也称为6X-his(SEQ ID No.1819)。

[0310] 向嵌合抗原受体(CAR)中的整合

[0311] 在某些实例中,本公开的DLL3靶向三特异性抗原结合蛋白可以并入嵌合抗原受体(CAR)中。工程化的免疫效应细胞、T细胞或NK细胞可以用来表达CAR,该CAR包括本文所述的含有抗DLL3单结构域抗体的抗DLL3靶向三特异性蛋白。在一个实施方案中,包括本文所述的抗DLL3靶向三特异性蛋白的CAR经由铰链区连接至跨膜域,并进一步连接至共刺激域,获自OX40、CD27、CD28、CD5、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)或4-1BB的功能性信号传导域。在一些实施方案中,该CAR进一步包含编码细胞内信号传导域如4-1BB和/或CD3ζ的序列。

[0312] 肿瘤生长减少性质

[0313] 在某些实施方案中,当施用于具有表达DLL3的肿瘤细胞的受试者时,本公开的DLL3靶向三特异性蛋白在体内减少肿瘤细胞的生长。肿瘤细胞生长减少的测量可以通过本领域公知的多种不同方法来确定。非限制性实例包括直接测量肿瘤尺寸,测量切除的肿瘤块并与对照对象进行比较,通过可能使用或可能不使用同位素或发光分子(例如萤光素酶)增强分析的成像技术(例如CT或MRI)进行测量,等等。

[0314] 在特定实施方案中,与对照抗原结合剂相比,本公开的三特异性蛋白的施用导致肿瘤细胞的体内生长减少至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%,肿瘤生长减少约100%表明完全反应和肿瘤消失。在进一步的实施方案中,与对照抗原结合剂相比,本公开的三特异性蛋白的施用导致肿瘤细胞的体内生长减少约50-100%、约75-100%或约90-100%。在进一步的实施方案中,与对照抗原结合剂相比,本公开的三特异性蛋白的施用导致肿瘤细胞的体内生长减少约50-60%、约60-70%、约70-80%、约80-90%或约90-100%。

[0315] DLL3靶向三特异性蛋白修饰

[0316] 本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白包括衍生物或类似物,其中(i)氨基酸被不是由遗传密码编码的氨基酸残基置换,(ii)成熟多肽与另一化合物如聚乙二醇融合,或(iii)额外的氨基酸与该蛋白质融合,如前导序列或分泌序列或用于纯化该蛋白质的序列。

[0317] 典型的修饰包括但不限于乙酰化、酰化、ADP-核糖基化、酰胺化、黄素的共价附接、血红素部分的共价附接、核苷酸或核苷酸衍生物的共价附接、脂质或脂质衍生物的共价附接、磷脂酰肌醇的共价附接、交联、环化、二硫键形成、脱甲基化、共价交联的形成、胱氨酸的形成、焦谷氨酸的形成、甲酰化、γ羧化、糖基化、GPI锚形成、羟基化、碘化、甲基化、肉豆蔻酰化、氧化、蛋白水解加工、磷酸化、异戊二烯化、外消旋化、硒化、硫酸化、转移RNA介导的向蛋白质添加氨基酸,如精氨酰化和泛素化。

[0318] 在本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白中的任何位置进行修饰,所述位置包括肽骨架、氨基酸侧链和氨基或羧基末端。可用于修饰DLL3靶向三特异性蛋白的某些常见肽修饰包括糖基化、脂质附接、硫酸化、谷氨酸残基的γ-羧化、羟基化、多肽中的氨基或羧基或两者被共价修饰的封闭,以及ADP-核糖基化。

[0319] 在一些实施方案中,如本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白的衍生物包含免疫反应性调节剂衍生物和包含一个或多个修饰的抗原结合分子。

[0320] 在一些实施方案中,本公开的三特异性DLL3结合分子是单价或多价、二价、三价等。如本文所用的,术语“价”是指与抗体相关的潜在靶标结合位点的数目。每个靶结合位点特异性结合一个靶分子或靶分子上的特定位置或座位。当抗体为单价时,分子的每个结合位点将特异性结合一个抗原位置或表位。当抗体包含一个以上的靶结合位点(多价)时,每个靶标结合位点可以特异性结合相同或不同的分子(例如,可以结合不同的配体或不同的抗原,或相同抗原上的不同表位或位置)。

[0321] 在一些实施方案中,本公开的DLL3靶向三特异性蛋白尤其包含一个或多个另外的氨基酸残基置换、突变和/或修饰,其导致具有优选特性的化合物,所述特性包括但不限于:改变的药代动力学、增加的血清半衰期、增加的结合亲和力、降低的免疫原性、增加的产量、改变的Fc配体与Fc受体(FcR)的结合、增强或降低的“ADCC”(抗体依赖性细胞介导的细胞毒性)或“CDC”(补体依赖性细胞毒性)活性、改变的糖基化和/或二硫键以及改变的结合特异性。在一些情况下,这些DLL3靶向三特异性蛋白变体有利地用于增强所公开的DLL3靶向三特异性蛋白的有效抗肿瘤性质。

[0322] 在一些实施方案中,本公开的DLL3靶向三特异性蛋白在哺乳动物如人或食蟹猴中的半衰期为少于约5天、约5天、长于约5天、长于10天、长于约15天、长于约20天、长于约25天、长于约30天、长于约35天、长于约40天、长于约45天、长于约2个月、长于约3个月、长于约4个月或长于约5个月。在一些情况下,延长的半衰期导致较高的血清滴度,从而降低DLL3靶向三特异性蛋白的给药频率,降低待施用的抗体的浓度,或两者兼具。

[0323] 另外其他的实施方案包括一种或多种工程化糖型,即,包含共价连接于该蛋白的改变的糖基化模式或改变的碳水化合物组成的DLL3靶向三特异性结合蛋白。在一些情况下,工程化糖型可用于多种目的,包括但不限于增强或降低效应物功能、增加三特异性蛋白对靶标的亲和力或促进三特异性蛋白的产生。在需要降低效应物功能的某些实施方案中,将分子工程改造成表达无糖基化形式。在一些实施方案中包括导致消除一个或多个可变区框架糖基化位点从而消除该位点处的糖基化的置换。相反,在一些情况下,通过在一个或多个另外的糖基化位点进行工程改造,将增强的效应物功能或改善的结合赋予本公开的包含Fc的三特异性蛋白。

[0324] 在一些情况下,DLL3靶向三特异性蛋白在生产过程中或之后通过糖基化、乙酰化、磷酸化、酰胺化、采用已知保护基/封闭基团衍生化、蛋白水解切割、与抗体分子或其他细胞配体的连接等进行差异修饰。通过技术进行多种化学修饰中的任何一种,这些技术包括但不限于通过以下试剂进行特异性化学切割:溴化氰、胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶、木瓜蛋白酶、V8蛋白酶、NaBH4、乙酰化、甲酰化、氧化、还原、在衣霉素存在下的代谢合成等。

[0325] 本公开还涵盖的各种翻译后修饰包括,例如,N-连接或O-连接的碳水化合物链、N末端或C末端的加工、化学部分与氨基酸骨架的连接、N连接的或O连接的碳水化合物链的化学修饰,以及作为原核宿主细胞表达的结果,N末端甲硫氨酸残基的添加或缺失。此外,在一些情况下,用可检测标记如酶、荧光、放射性标记或亲和标记修饰DLL3靶向三特异性结合蛋白,以允许检测和分离调节剂。

[0326] 编码DLL3靶向三特异性蛋白的多核苷酸

[0327] 在一些实施方案中,还提供了编码本文所述的抗DLL3三特异性结合蛋白的多核苷酸分子。在一些实施方案中,该多核苷酸分子以DNA构建体的形式提供。在其他实施方案中,

该多核苷酸分子以信使RNA转录物的形式提供。

[0328] 所述多核苷酸分子通过已知方法构建,例如通过将编码由肽连接体隔开,或在其他实施方案中通过肽键直接连接的三个结合域的基因组合到单个基因构建体中,该单个基因构建体与合适的启动子以及可选的合适的转录终止子可操作地连接,并且将其在细菌或其他适当的表达系统例如CHO细胞中表达。在DLL3结合域为小分子的实施方案中,多核苷酸含有编码CD3结合域和半衰期延长结构域的基因。在半衰期延长结构域为小分子的实施方案中,多核苷酸含有编码与CD3和DLL3结合的结构域的基因。根据所采用的载体系统和宿主,可使用任何数目的合适的转录和翻译元件,包括组成型和诱导型启动子。选择启动子,以使其驱动多核苷酸在相应宿主细胞中的表达。

[0329] 在一些实施方案中,将所述多核苷酸插入载体中,优选表达载体中,这代表进一步的实施方案。该重组载体可根据已知方法来构建。特别感兴趣的载体包括质粒、噬菌粒、噬菌体衍生物、病毒(virii)(例如,逆转录病毒、腺病毒、腺伴随病毒、疱疹病毒、慢病毒等)和粘粒。

[0330] 可利用多种表达载体/宿主系统,以包含并表达编码所述三特异性抗原结合蛋白的多肽的多核苷酸。表达载体的实例是用于在大肠杆菌中表达的pSKK(Le Gall等人,J Immunol Methods.(2004)285(1):111-27),或用于在哺乳动物细胞中表达的pcDNA5(Invitrogen)。

[0331] 因此,在一些实施方案中,如本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白通过以下步骤产生:将编码如上所述蛋白质的载体引入宿主细胞中,并在允许蛋白质结构域表达的条件下培养所述宿主细胞,可将其分离并任选地进一步纯化。

[0332] 药物组合物

[0333] 在一些实施方案中,还提供了药物组合物,其包含本文所述的抗DLL3三特异性结合蛋白、包含编码该DLL3靶向三特异性蛋白的多肽的多核苷酸的载体或被该载体转化的宿主细胞,以及至少一种药学上可接受的载剂。术语“药学上可接受的载剂”包括但不限于不干扰成分的生物活性的有效性且对所施用的患者无毒的任何载剂。合适的药物载剂的实例是本领域公知的,并且包括磷酸盐缓冲盐水溶液、水、乳液如水包油乳液、各种类型的润湿剂、无菌溶液等。这样的载剂可通过常规方法配制,并且可以以合适的剂量施用于受试者。优选地,该组合物是无菌的。这些组合物还可含有辅料如防腐剂、乳化剂和分散剂。可通过包含各种抗细菌剂和抗真菌剂来确保阻止微生物的作用。另一个实施方案提供了一种或多种上述DLL3靶向三特异性蛋白,其以冻干形式包装或包装在水性介质中。

[0334] 在药物组合物的一些实施方案中,本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白被包封在纳米颗粒中。在一些实施方案中,该纳米颗粒是富勒烯、液晶、脂质体、量子点、超顺磁纳米颗粒、树状聚体或纳米棒。在药物组合物的其他实施方案中,将DLL3靶向三特异性蛋白附接至脂质体。在一些情况下,DLL3靶向三特异性蛋白与脂质体表面缀合。在一些情况下,DLL3靶向三特异性蛋白被包封在脂质体的壳内。在一些情况下,该脂质体为阳离子脂质体。

[0335] 本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白被考虑用作药物。给药通过不同方式,通过静脉内、腹膜内、皮下、肌肉内、局部或真皮内给药来实现。在一些实施方案中,给药途径取决于疗法的种类和药物组合物中包含的化合物的种类。给药方案将由主治医师根据其他临床因素来确定。对于任何一名患者的剂量依赖于许多因素,包括患者体型、体表面积、年龄、性

别、待施用的具体化合物、给药时间和途径、疗法的种类、总体健康和其他同时施用的药物。“有效剂量”是指活性成分的量，该量足以影响疾病的病程和严重程度，从而导致这种病理学的减轻或缓解，并且可使用已知方法来确定。

[0336] 在一些实施方案中，本公开的DLL3靶向三特异性蛋白以至多10mg/kg的剂量以每周一次的频率施用。在一些情况下，剂量范围为约1ng/kg至约10mg/kg。在一些实施方案中，该剂量为约1ng/kg至约10ng/kg、约5ng/kg至约15ng/kg、约12ng/kg至约20ng/kg、约18ng/kg至约30ng/kg、约25ng/kg至约50ng/kg、约35ng/kg至约60ng/kg、约45ng/kg至约70ng/kg、约65ng/kg至约85ng/kg、约80ng/kg至约1μg/kg、约0.5μg/kg至约5μg/kg、约2μg/kg至约10μg/kg、约7μg/kg至约15μg/kg、约12μg/kg至约25μg/kg、约20μg/kg至约50μg/kg、约35μg/kg至约70μg/kg、约45μg/kg至约80μg/kg、约65μg/kg至约90μg/kg、约85μg/kg至约0.1mg/kg、约0.095mg/kg至约10mg/kg。在一些情况下，该剂量为约0.1mg/kg至约0.2mg/kg、约0.25mg/kg至约0.5mg/kg、约0.45mg/kg至约1mg/kg、约0.75mg/kg至约3mg/kg、约2.5mg/kg至约4mg/kg、约3.5mg/kg至约5mg/kg、约4.5mg/kg至约6mg/kg、约5.5mg/kg至约7mg/kg、约6.5mg/kg至约8mg/kg、约7.5mg/kg至约9mg/kg或约8.5mg/kg至约10mg/kg。在一些实施方案中，给药频率约为少于每天一次、每隔一天一次、少于每天一次、每周两次、每周一次、7天一次、两周一次、两周一次、三周一次、每四周一次或每月一次。在一些情况下，给药频率为每周一次。在一些情况下，给药频率为每周一次，剂量最高为10mg/kg。在一些情况下，给药持续时间为约1天至约4周或更长。

[0337] 治疗方法

[0338] 在一些实施方案中，施用本公开的DLL3结合蛋白或DLL3靶向三特异性蛋白以治疗赘生性病况。在一些实施方案中，赘生性病况是良性或恶性的；实体瘤或其他血液肿瘤；并且在一些实施方案中，选自包括但不限于以下疾病的组：肾上腺肿瘤、与AIDS相关的癌症、肺泡软质部分肉瘤、星形细胞肿瘤、自主神经节肿瘤、膀胱癌(鳞状细胞癌和移行细胞癌)、囊胚腔病症、骨癌(釉质瘤、动脉瘤性骨囊肿、骨软骨瘤、骨肉瘤)、脑和脊髓癌、转移性脑瘤、乳腺癌(包括三阴性乳腺癌)、颈动脉体肿瘤、宫颈癌、软骨肉瘤、脊索瘤、嫌色性肾细胞癌癌、透明细胞癌、结肠癌、结直肠癌、皮肤良性纤维组织细胞瘤、增生性小圆形细胞肿瘤、室管膜瘤、上皮病症、尤因肿瘤、骨外粘液样软骨肉瘤、不完全性骨纤维生成、骨纤维结构发育不良、胆囊和胆管癌、胃癌、胃肠道、妊娠滋养细胞性疾病、生殖细胞肿瘤、腺体病症、头颈癌、下丘脑、肠癌、胰岛细胞瘤、卡波西肉瘤、肾癌(肾母细胞瘤、乳头状肾细胞癌)、白血病、脂肪瘤/良性脂肪瘤、脂肪肉瘤/恶性脂肪瘤、肝癌(肝母细胞瘤、肝细胞癌)、淋巴瘤、肺癌(小细胞癌、腺癌、鳞状细胞癌、大细胞癌等)、巨噬细胞病症、髓母细胞瘤、黑素瘤、脑膜瘤、多发性内分泌瘤病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、神经母细胞瘤、神经内分泌肿瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳头状甲状腺癌、甲状旁腺肿瘤、儿科癌症、周围神经鞘瘤、嗜铬细胞瘤、垂体瘤、前列腺癌、葡萄膜后黑素瘤(posterious unveal melanoma)、罕见血液系统病症、肾转移癌、杆状瘤、横纹肌肉瘤、肉瘤、皮肤癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、胃癌、基质病症、滑膜肉瘤、睾丸癌、胸腺癌、胸腺瘤、甲状腺转移癌和子宫癌(宫颈癌、子宫内膜癌和平滑肌瘤)。

[0339] 在某些实施方案中，本公开的DLL3结合蛋白或DLL3靶向三特异性蛋白用作前线治疗，并施用于先前未接受过癌症治疗的受试者。在其他实施方案中，本公开的DLL3靶向三特异性蛋白用于治疗先前已经(用本公开的DLL3靶向三特异性蛋白或其他抗癌剂)治疗过，并

且已经复发或确定对先前治疗为难治性的受试者。在一些实施方案中,本公开的DLL3靶向三特异性蛋白用于治疗患有复发性肿瘤的受试者。

[0340] 在一些方面,施用本公开的DLL3结合蛋白或DLL3靶向三特异性蛋白以治疗包括实体瘤的增生性病症,包括但不限于肾上腺、肝、肾、膀胱、乳腺、胃、卵巢、宫颈、子宫、食道、结直肠、前列腺、胰腺、肺(小细胞和非小细胞)、甲状腺的癌、肉瘤、胶质母细胞瘤和各种头颈肿瘤。

[0341] 在一些实施方案中,将本公开的DLL3结合蛋白或DLL3靶向三特异性蛋白施用于患有黑素瘤的受试者。在一些实施方案中,本公开的DLL3靶向三特异性蛋白用于诊断、监测、治疗或预防黑素瘤。如本文所用的,术语“黑素瘤”包括所有类型的黑素瘤,包括但不限于原发性黑素瘤、恶性黑素瘤、皮肤黑素瘤、皮肤外黑素瘤、浅表扩散性黑素瘤、类息肉黑素瘤、黑素癌、黑色素上皮瘤、黑色素肉瘤、原位黑素瘤、结节性恶性黑素瘤、雀斑样痣黑素瘤、恶性雀斑样痣黑素瘤、粘膜雀斑样痣黑素瘤、粘膜黑素瘤、肢端黑色素瘤、软组织黑素瘤、眼黑素瘤、侵袭性黑素瘤、家族性非典型性痣和黑素瘤(FAM-M)综合征、结缔组织增生性恶性黑素瘤或葡萄膜黑素瘤。

[0342] DLL3是有效的肿瘤标志物,可在多种不同的癌症中表达,并已发现与癌症干细胞相关。因此,在将本公开的DLL3结合蛋白或DLL3靶向三特异性蛋白并入到在淋巴细胞上表达的嵌合抗原受体中的一些实施方案中,所得的“DLL3致敏淋巴细胞”(例如,自然杀伤细胞或免疫特异性识别DLL3决定簇的T细胞)能够有效地引发针对异常DLL3阳性细胞(包括癌症干细胞)的免疫应答。这种有效消除致瘤“种子”细胞的能力通常对于降低肿瘤复发或转移的可能性至关重要。在一些实施方案中,此类DLL3致敏的淋巴细胞与其他治疗剂联合使用或作为遵循标准医护治疗的维持方案的一部分施用。

[0343] 更一般地,嵌合抗原受体是含有或包含与信号传导域(例如,T细胞信号传导域或T细胞活化域)连接的抗体的抗原结合域的人工构建的杂合蛋白质或多肽。在一些实施方案中,包含本公开的DLL3靶向三特异性结合蛋白的CAR具有通过利用抗体或其抗原结合片段的抗原结合性质,以非MHC限制的方式将致敏淋巴细胞(例如T细胞)的特异性和反应性重引导至DLL3阳性靶细胞的能力。这种非MHC限制性抗原识别使表达DLL3 CAR的T细胞能够独立于抗原加工而识别致瘤性DLL3,从而绕开了肿瘤逃逸的主要机制。而且,当在T细胞中表达时,CAR不会有利地与内源性T细胞受体(TCR)α和β链发生二聚化。

[0344] 在选定的方面,将本公开的DLL3结合蛋白或DLL3靶向三特异性蛋白并入嵌合抗原受体(CAR)中,并且以有效治疗肺癌的基于CAR的疗法施用DLL3 CAR,包括以下亚型:小细胞肺癌、非小细胞肺癌(例如鳞状细胞非小细胞肺癌或鳞状细胞小细胞肺癌)和大细胞神经内分泌癌(LCNEC)。

[0345] 在一些实施方案中,将DLL3结合蛋白或DLL3敏感性淋巴细胞施用于表现出有限阶段疾病或广泛阶段疾病的患者。在其他实施方案中,将公开的DLL3靶向三特异性抗体施用于难治性患者(即,在完成初始治疗过程中或之后不久疾病复发的患者);敏感患者(即复发时间长于初级治疗后2-3个月的患者);或对铂类药物(例如卡铂、顺铂、奥沙利铂)和/或紫杉烷(例如多西他赛、紫杉醇、拉罗他赛或卡巴他赛)表现出抗药性的患者。在另一个实施方案中,公开的DLL3 CAR治疗有效地治疗卵巢癌,包括卵巢浆液性癌和卵巢乳头状浆液性癌。

[0346] 在一些实施方案中,所公开的DLL3结合蛋白或DLL3靶向三特异性结合蛋白用于预

防、治疗或诊断具有神经内分泌特征或表型的肿瘤，包括神经内分泌肿瘤。由分散的内分泌系统引起的真正的或规范的神经内分泌肿瘤(NET)相对较少，每100,000人中有2-5例发病，但侵袭性很高。神经内分泌肿瘤发生在肾脏、泌尿生殖道(膀胱、前列腺、卵巢、宫颈和子宫内膜)、胃肠道(结肠、胃)、甲状腺(甲状腺髓样癌)和肺(小细胞肺癌和大细胞神经内分泌癌)。这些肿瘤可能分泌几种激素，包括5-羟色胺和/或嗜铬粒蛋白A，这些激素会引起使人衰弱的症状，被称为类癌综合征。此类肿瘤可由阳性免疫组织化学标记物如神经元特异性烯醇化酶(NSE，也称为γ烯醇化酶，基因符号＝ENO2)、CD56(或NCAM1)、嗜铬粒蛋白A(CHGA)和突触素(SYP)或已知表达升高的基因如ASCL1来指示。传统的化学疗法在治疗神经内分泌肿瘤方面并不是特别有效，肝转移是常见的结局。在一些实施方案中，所公开的DLL3靶向三特异性抗体有利地用于治疗神经内分泌肿瘤，并且在一些实施方案中，它们用于治疗、预防或诊断在基因型或表型上模拟、类似于标准神经内分泌肿瘤或与其表现出共同特征的伪神经内分泌肿瘤(pNET)。伪神经内分泌肿瘤或具有神经内分泌特征的肿瘤是由弥漫性神经内分泌系统的细胞或其中神经内分泌分化级联在致癌过程中已异常重激活的细胞引起的。此类pNET与传统定义的神经内分泌肿瘤共有某些表型或生化特性，包括产生生物活性胺、神经递质和肽激素子集的能力。从组织学上讲，此类肿瘤(NET和pNET)具有共同的外观，通常表现为紧密连接的小细胞，具有极少的温和细胞病理学的细胞质，并呈圆形至卵圆形点状核。在本公开的一些实施方案中，用来定义神经内分泌和伪神经内分泌肿瘤的共同表达的组织学标记或遗传标记包括但不限于嗜铬粒蛋白A、CD56、突触素、PGP9.5、ASCL1和神经元特异性烯醇化酶(NSE)。因此，在一些实施方案中，本公开的DLL3靶向三特异性蛋白、DLL3 CAR或DLL3致敏淋巴细胞或其任何组合有益地用于治疗伪神经内分泌肿瘤和规范性神经内分泌肿瘤，例如用于治疗在肾脏、泌尿生殖道(膀胱、前列腺、卵巢、宫颈和子宫内膜)、胃肠道(结肠、胃)、甲状腺(甲状腺髓样癌)和肺(小细胞肺癌和大细胞神经内分泌癌)中发生的神经内分泌肿瘤(NET和pNET)。此外，在一些实施方案中，本公开的DLL3靶向三特异性蛋白、DLL3 CAR或DLL3致敏淋巴细胞或其任何组合用于治疗表达一种或多种标志物例如NSE、CD56、突触素、嗜铬粒蛋白A、ASCL1或PGP9.5(ETCHL1)的肿瘤。在一些实施方案中，本公开的DLL3靶向三特异性蛋白、DLL3 CAR或DLL3致敏淋巴细胞或其任何组合用于治疗患有NSE+或CD56+或PGP9.5+或ASCL1+或SYP+或CHGA+或其任何组合的肿瘤的受试者。

[0347] 在另一个实施方案中，本公开的DLL3靶向三特异性蛋白、DLL3 CAR或DLL3致敏的淋巴细胞或其任何组合被用于维持治疗中，以减少或消除疾病初次出现后肿瘤复发的机会。在一些情况下，该疾病已得到治疗，并且最初的肿瘤块已消除、减轻或以其他方式得到改善，因此患者无症状或处于缓解状态。在此时，向受试者施用药学有效量的所公开的DLL3结合蛋白、本公开的DLL3靶向三特异性蛋白、DLL3CAR或DLL3致敏的淋巴细胞或其任何组合一次或多次，无论是否存在很少的或根本没有在使用标准诊断程序的疾病适应症。在一些实施方案中，在一段时间内以有规律的时间表，例如每周、每两周、每月、每六周、每两个月、每三个月、每六个月或每年一次施用本公开的DLL3靶向三特异性蛋白、DLL3 CAR或DLL3致敏的淋巴细胞或其任何组合，以减少疾病复发的可能性。此外，在一些实施方式中，取决于患者的反应以及临床和诊断参数，这种治疗持续数周、数月、数年甚至无限期地持续。

[0348] 在又一个实施方案中，DLL3结合蛋白、本公开的DLL3靶向三特异性蛋白、DLL3CAR或DLL3致敏的淋巴细胞或其任何组合遵循缩减程序用于预防性或辅助治疗，以预防或减少

肿瘤转移的可能性。如本公开中所使用的,“缩减程序”被广义地定义并且意指消除、减少、治疗或改善肿瘤或肿瘤增殖的任何程序,技术或方法。示例性的缩减程序包括但不限于手术、放射治疗(即束放射)、化学疗法、免疫疗法或消融。在一些实施方案中,在适当的时间,如临床、诊断或治疗方法所建议的,施用DLL3结合蛋白、本公开的DLL3靶向三特异性蛋白、DLL3 CAR或DLL3致敏的淋巴细胞或其任何组合,以减少肿瘤转移。在一些实施方案中,给药方案伴随适当的诊断或监测技术,其允许对其进行修改。

[0349] 本公开的其他实施方案包括将DLL3结合蛋白、本公开的DLL3靶向三特异性蛋白、DLL3 CAR或DLL3致敏的淋巴细胞或其任何组合施用于无症状但有发展成增生性疾病风险的受试者。即,在一些实施方案中,DLL3结合蛋白、本公开的DLL3靶向三特异性蛋白、DLL3CAR或DLL3致敏的淋巴细胞或其任何组合以预防性意义使用,并提供给已经过检查或测试并且具有一种或多种值得注意的危险因素(例如,基因组指征、家族史、体内或体外测试结果等),但尚未发展成瘤的患者。在这样的情况下,本领域技术人员将能够通过经验观察或通过公认的临床实践来确定有效的给药方案。

[0350] 在一些实施方案中,如本文所用的,“治疗”或“处理”是指治疗性处理,其中目的是减缓(减轻)不期望的生理病况、病症或疾病,或是获得有益或期望的临床结果。对于本文所述的目的,有益或期望的临床结果包括但不限于症状的减轻;病况、病症或疾病程度的减小;病况、病症或疾病状态的稳定(即不恶化);病况、病症或疾病的延迟发作或进展减缓;病况、病症或疾病状态的改善;以及病况、病症或疾病的可检测到的或不可检测的缓解(部分或全部的)或者增强或改善。治疗包括引起临床显著的反应,而没有过量水平的副作用。治疗还包括与不接受治疗的情况下预期的生存期相比延长生存期。在其他实施方案中,“治疗”或“处理”是指预防性措施,其中目的是例如在易患疾病的人(例如,携带诸如乳腺癌等疾病的遗传标志物的个体)中,延迟不希望的生理病况、病症或疾病的发作或者降低其严重程度。

[0351] 在本文所述的方法的一些实施方案中,如本文所述的DLL3结合蛋白、DLL3靶向三特异性蛋白或组合物与用于治疗特定疾病、病症或病况的药剂联合施用。药剂包括但不限于涉及抗体、小分子(例如,化疗药物)、激素(甾体、肽等)的疗法、放射疗法(γ射线、X射线,和/或放射性同位素、微波、UV辐射等的定向递送)、基因疗法(例如,反义,逆转录病毒疗法等)和其他免疫疗法。在一些实施方案中,本文所述的抗DLL3结合蛋白或抗DLL3靶向三特异性蛋白与止泻剂、止吐剂、镇痛药、阿片类药物和/或非甾体抗炎剂联合施用。在一些实施方案中,本文所述的抗DLL3结合蛋白或抗DLL3靶向三特异性蛋白与抗癌剂联合施用。可在本公开的各个实施方案(包括本公开的药物组合物和剂型和试剂盒)中使用的抗癌剂的非限制性实例包括:阿西维辛;阿柔比星;盐酸阿考达唑;阿克罗宁;阿多来新;阿地白介素;六甲蜜胺;安波霉素;醋酸阿美蒽醌;氨鲁米特;安吖啶;阿那曲唑;安曲霉素;天冬酰胺酶;曲林菌素;阿扎胞苷;阿扎替派;阿佐霉素;巴马司他;苯佐替派;比卡鲁胺;盐酸比生群;二甲磺酸双奈法德;比折来新;硫酸博来霉素;布喹那钠;溴匹立明;白消安;放线菌素C;卡鲁睾酮;卡醋胺;卡贝替姆;卡铂;卡莫司汀;盐酸卡柔比星;卡折来新;西地芬戈;苯丁酸氮芥;西罗霉素;顺铂;克拉屈滨;甲磺酸克雷斯托;环磷酰胺;阿糖胞苷;达卡巴嗪;放线菌素D;盐酸柔红霉素;地西他滨;右奥马铂;地扎胍宁;甲磺酸地扎胍宁;地吖醌;多西他赛;多柔比星;盐酸多柔比星;屈洛昔芬;柠檬酸屈洛昔芬;丙酸屈他雄酮;达佐霉素;依达曲沙;盐酸依氟乌

氨酸;依沙芦星;恩洛铂;恩普氨酯;依匹哌啶;盐酸表柔比星;厄布洛唑;盐酸依索比星;雌莫司汀;雌莫司汀磷酸钠;依他硝唑;依托泊苷;磷酸依托泊苷;艾托卜宁;盐酸法倔唑;法扎拉滨;芬维A胺;氟尿苷;磷酸氟达拉滨;氟尿嘧啶;氟西他滨;磷喹酮;福司曲星钠;吉西他滨;盐酸吉西他滨;羟基脲;盐酸依达比星;异环磷酰胺;伊莫福新;白介素II(包括重组白介素II或rIL2);干扰素α-2a;干扰素α-2b;干扰素α-n1;干扰素α-n3;干扰素β-I a;干扰素γ-I b;异丙铂;盐酸伊立替康;醋酸兰瑞肽;来曲唑;醋酸亮丙瑞林;盐酸利阿唑;洛美曲索钠;洛莫司汀;盐酸洛索蒽醌;马索罗酚;美坦辛;盐酸氮芥;醋酸甲地孕酮;醋酸美伦孕酮;美法仑;美诺立尔;巯基嘌呤;甲氨蝶呤;甲氨蝶呤钠;氯苯氨啶;美妥替哌;米丁度胺;米托克星(mitocarcin);丝裂红素(mitocromin);米托洁林;丝裂马星;丝裂霉素;米托司培;米托坦;盐酸米托蒽醌;霉酚酸;诺考达唑;诺加霉素;奥马铂;奥昔舒仑;紫杉醇;培门冬酶;培利霉素;戊氮芥;硫酸培洛霉素;培磷酰胺;哌泊溴烷;哌泊舒凡;盐酸吡罗蒽醌;普卡霉素;普洛美坦;卟吩姆钠;泊非霉素;泼尼莫司汀;盐酸丙卡巴肼;嘌呤霉素;盐酸嘌呤霉素;吡唑呋喃菌素;利波腺苷;罗谷亚胺;沙芬戈;盐酸沙芬戈;司莫司汀;辛曲秦;斯帕膦酸钠;司帕霉素;盐酸螺旋锗;螺莫司汀;螺铂;链黑菌素;链脲霉素;磺氯苯脲;他利霉素;替可加兰钠;替加氟;盐酸替洛蒽醌;替莫泊芬;替尼泊苷;替罗昔隆;睾内酯;硫咪嘌呤;硫鸟嘌呤;噻替哌;噻唑羧胺核苷;替拉扎明;柠檬酸托瑞米芬;醋酸曲托龙;磷酸曲西立滨;三甲曲沙;葡糖醛酸三甲曲沙;曲普瑞林;盐酸妥布氯唑;乌拉莫司汀;乌瑞替派;伐普肽;维替泊芬;硫酸长春碱;硫酸长春新碱;长春地辛;硫酸长春地辛;硫酸长春匹定;硫酸长春甘酯;硫酸长春罗新;酒石酸长春瑞滨;硫酸长春罗定;硫酸长春利定;伏氯唑;折尼铂;净司他丁;盐酸佐柔比星。抗癌药的其他实例包括但不限于:20-表-1,25二羟基维生素D3;5-乙炔基尿嘧啶;阿比特龙;阿柔比星;酰基富烯;腺环戊醇;阿多来新;阿地白介素;ALL-TK拮抗剂;六甲蜜胺;氨莫司汀;amidox;氨磷汀;氨基酮戊酸;氨柔比星;安吖啶;阿那格雷;阿那曲唑;穿心莲内酯;血管生成抑制剂;拮抗剂D;拮抗剂G;安雷利克斯;抗背侧化形态发生蛋白-1(anti-dorsalizing morphogenetic protein-1);抗雄激素;前列腺癌;抗雌激素;抗瘤酮;反义寡核苷酸;甘氨酸阿非科林;凋亡基因调节剂;凋亡调节剂;无嘌呤酸;ara-CDP-DL-PTBA;精氨酸脱氨酶;芥子碱(asulacrine);阿他美坦;阿莫司汀;阿奇他汀(axinastatin)1;阿奇他汀2;阿奇他汀3;阿扎司琼;阿扎毒素;重氮络氨酸;浆果赤霉素III衍生物;balanol;巴马司他;BCR/ABL拮抗剂;苯并二氢扑酚(benzochlorins);苯甲酰基星状孢菌素(benzoylstaurosporine);β-内酰胺衍生物;β-alethine;betaclamycin B;桦木酸;bFGF抑制剂;比卡鲁胺;比生群;双吖丙啶基精胺;双奈法德;双曲群A(bistratene A);比折来新;breflate;溴匹立明;布朵替坦;丁硫氨酸硫酸亚胺;卡泊三醇;钙磷酸蛋白C;喜树碱衍生物;金丝雀痘IL-2;卡培他滨;羧酰胺-氨基-三唑;羧胺三唑;CaRest M3;CARN 700;软骨衍生抑制剂;卡折来新;酪蛋白激酶抑制剂(ICOS);栗树精胺;天蚕抗菌肽B;西曲瑞克;二氢卟酚;氯喹喔啉磺酰胺;西卡前列素;顺式卟啉;克拉屈滨;氯米芬类似物;克霉唑;collismycin A;collismycin B;康普瑞汀A4;康普瑞汀类似物;conagenin;crambescidin 816;克雷斯托;念珠藻素8;念珠藻素A衍生物;curacin A;环戊蒽醌;环铂(cycloplatam);塞匹霉素;阿糖胞苷十八烷基磷酸盐;溶细胞因子;磷酸已烷雌酚(cytostatin);达昔单抗;地西他滨;脱氢膜海鞘素B;地洛瑞林;地塞米松;右异环磷酰胺;右雷佐生;右维拉帕米;地吖醌;膜海鞘素B;didox;二乙基去甲精胺;二氢-5-氮杂胞苷;9-二氢泰素;二氧杂霉菌素

(dioxamycin);二苯基螺莫司汀;多西他赛;甘二醇;多拉司琼;去氧氟尿苷;屈洛昔芬;屈大麻酚;多卡米星SA;依布硒;依考莫司汀;依地福新;依决洛单抗(edrecolomab);依氟鸟氨酸;榄香烯;乙嘧替氟;表柔比星;爱普列特;雌莫司汀类似物;雌激素激动剂;雌激素拮抗剂;依他硝唑;磷酸依托泊苷;依西美坦;法倔唑;法扎拉滨;芬维A胺;非格司亭;非那雄胺;夫拉平度;氟卓斯汀;fluasterone;氟达拉滨;盐酸氟道诺霉素(fluorodaunorunicin hydrochloride);福酚美克;福美坦;福司曲星;福莫司汀;德卟啉钆(gadolinium texaphyrin);硝酸镓;加洛他滨;加尼瑞克;明胶酶抑制剂;吉西他滨;谷胱甘肽抑制剂;hepsulfam;调蛋白;六亚甲基双乙酰胺;金丝桃素;伊班膦酸;伊达比星;艾多昔芬;伊决孟酮;伊莫福新;伊洛马司他;咪唑并吖啶酮;咪喹莫特;免疫刺激肽;胰岛素样生长因子-I受体抑制剂;干扰素激动剂;干扰素;白介素;碘苄胍;碘代多柔比星;4-甘薯苦醇;伊罗普拉;伊索拉定;异邦格唑;异高软海绵素B;伊他司琼;加斯普拉诺利得(jasplakinolide);卡哈拉里德F(kahalalide F);三乙酸片螺素-N;兰瑞肽;雷那霉素;来格司亭;硫酸香菇多糖;雷波斯他汀;来曲唑;白血病抑制因子;白细胞α干扰素;亮丙瑞林+雌激素+黄体酮;亮丙瑞林;左旋咪唑;利阿唑;线性多胺类似物;亲脂性二糖肽;亲脂性铂化合物;lissoclinamide 7;洛铂;蚯蚓磷脂;洛美曲索;氯尼达明;洛索蒽醌;HMG-CoA还原酶抑制剂(诸如但不限于洛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、他汀类、辛伐他汀和阿托伐他汀);洛索立宾;勒托替康;lutetium texaphyrin;lysofylline;裂解肽;美坦辛;曼诺他汀A;马立马司他;马索罗酚;乳腺丝抑蛋白;基质溶解因子抑制剂;基质金属蛋白酶抑制剂;美诺立尔;美巴龙(merbarone);阿伏瑞林;甲硫氨酸酶(methioninase);甲氧氯普胺;MIF抑制剂;米非司酮;米替福星;米立司亭;错配的双链RNA;米托胍腙;二溴卫矛醇;丝裂霉素类似物;米托萘胺;迈托毒素成纤维细胞生长因子-皂草素;米托蒽醌;莫法罗汀;莫拉司亭;人绒毛膜促性腺激素单克隆抗体;单磷酰脂质A+分支杆菌细胞壁sk;莫哌达醇;多重耐药基因抑制剂;基于多肿瘤抑制物1的疗法;芥子抗癌剂;印度洋海绵B(mycaperoxide B);分枝杆菌细胞壁提取物;myriaporone;N-乙酰地那林;N-取代的苯甲酰胺;那法瑞林;nagrestip;纳洛酮+喷他佐辛;napavin;naphterpin;那托司亭;奈达铂;奈莫柔比星;奈立膦酸;中性内肽酶;尼鲁米特;尼萨霉素;一氧化氮调节剂;硝基氧抗氧化剂;nitrullyn;O6-苄基鸟嘌呤;奥曲肽;okicenone;寡核苷酸;奥那司酮;昂丹司琼;昂丹司琼;oracin;口服细胞因子诱导剂;奥马铂;奥沙特隆;奥沙利铂;oxaunomycin;紫杉醇;紫杉醇类似物;紫杉醇衍生物;palauamine;palmitoylrhizoxin;帕米膦酸;人参三醇;帕诺米芬;parabactin;泊泽普汀;培门冬酶;培得星(peldesine);戊聚糖多硫酸钠;喷司他丁;喷曲唑;全氟溴烷;培磷酰胺;紫苏醇;吩嗪霉素(phenazinomycin);苯乙酸盐;磷酸酶抑制剂;溶链菌制剂(picibanil);盐酸毛果芸香碱;吡柔比星;吡曲克辛;placetin A;placetin B;纤溶酶原激活物抑制剂;铂络合物;铂化合物;铂-三胺络合物;卟吩姆钠;泊非霉素;强的松;丙基双吖啶酮;前列腺素J2;蛋白酶体抑制剂;基于蛋白质A的免疫调节剂;蛋白激酶C抑制剂;蛋白激酶C抑制剂;微藻;蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂;嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂;红紫素;甲氧基吡唑啉吖啶;吡哆基化血红蛋白聚氧乙烯缀合物;raf拮抗剂;雷替曲塞;雷莫司琼;ras法尼基蛋白转移酶抑制剂;ras抑制剂;ras-GAP抑制剂;去甲基化瑞替普汀;铼Re 186依替膦酸盐;根霉素;核糖酶;RII异维A酰胺;罗谷亚胺;罗希吐碱;罗莫肽;罗喹美克;rubiginone B1;ruboxyl;沙芬戈;saintopin;SarCNU;肌植醇A;沙格司亭;Sdi 1模拟物;司莫司汀;衰老衍生的抑制剂1;有义

寡核苷酸;信号转导抑制剂;信号转导调节剂;单链抗原结合蛋白;西佐喃;索布佐生;硼卡钠;苯乙酸钠;solverol;生长调节素结合蛋白;索纳明;膦门冬酸;穗霉素D(spicamycin D);螺莫司汀;斯耐潘定;海绵抑素1(spongistatin 1);角鲨胺;干细胞抑制剂;干细胞分裂抑制剂;stipiamide;溶基质蛋白酶抑制剂;sulfinosine;强效血管活性肠肽拮抗剂;suradista;苏拉明;苦马豆素;合成的糖胺聚糖;他莫司汀;它莫西芬甲硫碘化物;牛磺莫司汀;他扎罗汀;替可加兰钠;替加氟;tellurapyrylium;端粒酶抑制剂;替莫泊芬;替莫唑胺;替尼泊苷;四氯十氧化物(tetrachlorodecaoxid);tetrazomine;菌体胚素(thaliblastine);噻可拉林(thiocoraline);血小板生成素;血小板生成素模拟物;胸腺法新;胸腺生成素受体激动剂;胸腺曲南;促甲状腺激素;本紫红素乙酯锡(tin ethyl etiopurpurin);替拉扎明;二氯化二茂钛(titanocene bichloride);topsentin;托瑞米芬;全能干细胞因子;翻译抑制剂;维甲酸;三乙酰尿苷;曲西立宾;三甲曲沙;曲普瑞林;托烷司琼;妥罗特来;酪氨酸激酶抑制剂;酪氨酸磷酸化抑制剂(tyrphostin);UBC抑制剂;乌苯美司;泌尿生殖窦衍生的生长抑制因子;尿激酶受体拮抗剂;伐普肽;variolin B;载体系统;红细胞基因疗法;维拉雷琐;藜芦胺;verdins;维替泊芬;长春瑞滨;vinxaltine;Vitaxin®;伏罗唑;扎诺特隆;折尼铂;亚苄维C(zilascorb);和净司他丁斯酯。其他抗癌药是5-氟尿嘧啶和亚叶酸。当在使用沙利度胺和拓扑异构酶抑制剂的方法中使用时,这两种药剂特别有用。在一些实施方案中,本公开的DLL3靶向三特异性蛋白与吉西他滨联合使用。在一些实施方案中,本文所述的DLL3靶向三特异性蛋白在手术之前、期间或之后施用。

[0352] DLL3表达的检测方法和DLL3相关癌症的诊断

[0353] 根据本公开的另一个实施方案,提供了用于在体外或体内检测DLL3表达的试剂盒。该试剂盒包括前述的DLL3结合蛋白、DLL3靶向三特异性蛋白(例如,含有标记的抗DLL3单结构域抗体或其抗原结合片段的三特异性蛋白),以及一种或多种用于检测标记物的化合物。在一些实施方案中,该标记物选自荧光标记物、酶标记物、放射性标记物、核磁共振活性标记物、发光标记物和发色团标记物。

[0354] 在一些情况下,在生物样品中检测DLL3表达。该样品可以是任何样品,包括但不限于来自活检、尸检和病理学标本的组织。生物样品还包括组织切片,例如,用于组织学目的冷冻切片。生物样品还包括体液,如血液、血清、血浆、痰、脊髓液或尿液。生物样品通常获自哺乳动物,如人或非人灵长类动物。

[0355] 在一个实施方案中,提供了一种通过使来自受试者的样品与本文公开的抗DLL3单结构域抗体或抗DLL3三特异性蛋白接触并检测该单结构域抗体与样品的结合来确定受试者是否患有癌症的方法。与抗体与对照样品的结合相比,抗体与样品的结合的增加确定该受试者患有癌症。

[0356] 在另一个实施方案中,提供了一种通过使来自被诊断出患有癌症的受试者的样品与本文公开的抗DLL3单结构域抗体或抗DLL3三特异性蛋白接触并检测该抗体与样品的结合来确认受试者中癌症的诊断的方法。与抗体与对照样品的结合相比,抗体与样品的结合的增加确认了受试者中癌症的诊断。

[0357] 在所公开方法的一些实例中,所述DLL3结合蛋白或三特异性蛋白的DLL3结合单结构域抗体被直接标记。在一些实例中,所述方法进一步包括使与所述抗DLL3单结构域抗体或抗DLL3三特异性蛋白特异性结合的第二抗体与所述样品接触;以及检测第二抗体的结

合。与第二抗体与对照样品的结合相比,第二抗体与样品的结合的增加检测出受试者中的癌症或证实了受试者中癌症的诊断。在一些情况下,所述癌症是神经内分泌癌症、前列腺癌、肺癌、胃癌、鳞状细胞癌、胰腺癌、胆管癌、三阴性乳腺癌或卵巢癌,或表达DLL3的任何其他类型的癌症。在一些实例中,对照样品是来自没有癌症的受试者的样品。在特定的实例中,样品是血液或组织样品。

[0358] 在一些情况下,结合(例如特异性结合)DLL3的抗体直接用可检测标记物标记。在另一个实施方案中,结合(例如,特异性结合)DLL3的抗体(第一抗体)未被标记,而第二抗体或可以结合特异性结合DLL3的抗体的其他分子被标记。选择第二抗体,使其能够特异性结合特定种类和类别的第一抗体。例如,如果第一抗体是美洲驼IgG,则第二抗体可以是抗美洲驼IgG。可以与抗体结合的其他分子包括但不限于蛋白A和蛋白G,两者均可商购获得。抗体或第二抗体的合适的标记物如上所述,并且包括各种酶、辅基、荧光材料、发光材料、磁性剂和放射性材料。合适的酶的非限制性实例包括辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶、β-半乳糖苷酶或乙酰胆碱酯酶。合适的辅基复合物的非限制性实例包括链霉亲和素/生物素和抗生物素蛋白/生物素。合适的荧光材料的非限制性实例包括伞形酮、荧光素、异硫氰酸荧光素、罗丹明、二氯三嗪胺荧光素、丹磺酰氯或藻红蛋白。非限制性的示例性发光材料是鲁米诺;非限制性的示例性磁性剂是钆,而非限制性的示例性放射性标记物包括125I、131I、35S或3H。

[0359] 在备选的实施方案中,可以通过竞争性免疫测定在生物样品中测定DLL3,该测定采用以可检测物质标记的DLL3标准品和特异性结合DLL3的未标记抗体。在该测定中,将生物样品、标记的DLL3标准品和特异性结合DLL3的抗体混合在一起,并测定与未标记的抗体结合的标记的DLL3标准品的量。生物样品中DLL3的量与同特异性结合DLL3的抗体结合的标记DLL3标准品的量成反比。

[0360] 本文公开的免疫测定和方法可以用于多种目的。在一个实施方案中,特异性结合DLL3的抗体可用来检测细胞培养物中的细胞中DLL3的产生。在另一个实施方案中,该抗体可以用来检测生物样品如组织样品或血液或血清样品中DLL3的量。在一些实例中,该DLL3是细胞表面DLL3。在其他实例中,该DLL3是可溶性DLL3(例如,细胞培养上清液中的DLL3或体液样品如血液或血清样品中的可溶性DLL3。

[0361] 在一个实施方案中,提供了用于检测生物样品如血液样品或组织样品中的DLL3的试剂盒。例如,为了确认受试者中的癌症诊断,可以进行活检以获得用于组织学检查的组织样品。或者,可以获取血液样品以检测可溶性DLL3蛋白或片段的存在。根据本公开内容,用于检测多肽的试剂盒通常将包含特异性结合DLL3的单结构域抗体。在一些实施方案中,该试剂盒中包括抗体片段,如scFv片段、VH结构域或Fab。在进一步的实施方案中,该抗体被标记(例如,用荧光、放射性或酶标记物标记)。

[0362] 在一个实施方案中,试剂盒包括说明材料,其公开了使用结合DLL3的抗体的手段。该说明材料可以是书面的、电子形式的(如计算机软盘或光盘),也可以是可视的(如视频文件),或者通过电子网络提供,例如经由因特网、万维网、内联网或其他网络提供。试剂盒还可以包括其他组件,以方便试剂盒设计所针对的特定应用。因此,例如,该试剂盒可以另外包含检测标记物的手段(例如用于酶标记物的酶底物,用于检测荧光标记物的滤光器套件,合适的第二标记物,如第二抗体等)。该试剂盒可以另外包括常规用于实施特定方法的缓冲液和其他试剂。这样的试剂盒和合适的内容物是本领域技术人员熟知的。

[0363] 在一实施方案中,诊断试剂盒包括免疫测定。尽管免疫测定的细节可随所采用的特定形式而不同,但是检测生物样品中DLL3的方法通常包括使生物样品与在免疫反应性条件下与DLL3多肽特异性反应的抗体接触的步骤。使抗体在免疫反应性条件下特异性结合以形成免疫复合物,并直接或间接检测免疫复合物(结合的抗体)的存在。

[0364] 确定细胞表面标志物存在与否的方法是本领域公知的。例如,抗体可以与包括但不限于酶、磁珠、胶体磁珠、半抗原、荧光染料、金属化合物、放射性化合物或药物的其他化合物缀合。抗体也可用于免疫测定,例如但不限于放射免疫测定(RIA)、ELISA或免疫组织化学测定中。抗体也可用于荧光激活的细胞分选(FACS)。FACS使用多个颜色通道、低角度和钝角光散射检测通道以及阻抗通道,以及其他更复杂的检测级别,来对细胞进行分离或分类(参见第5,061,620号美国专利)。如本文所公开的,结合DLL3的任何单结构域抗体均可在这些测定中使用。因此,这些抗体可以用于常规的免疫测定中,包括但不限于ELISA、RIA、FACS、组织免疫组织化学、Western印迹法或免疫沉淀。

[0365] 实施例

[0366] 实施例1:筛选用于鉴定DLL3结合域的噬菌体展示文库的筛查

[0367] 用在EXPI293™细胞中表达的纯化的DLL3蛋白免疫美洲驼。从循环B细胞构建用于表达重链可变抗体结构域的噬菌体展示文库(参见van der Linden,de Geus,Stok,Bos,van Wassenaar,Verrips,and Frenken.2000.J Immunol Methods 240:185-195)。通过在大肠杆菌中表达克隆,制备周质提取物,并通过ELISA针对DLL3结合活性筛选克隆,来针对与DLL3的结合筛选噬菌体克隆。鉴定了五十二种独特的仅重链的单结构域抗体,这些抗体在ELISA筛选中产生信号(SEQ ID No.1至52)。这些重可变域的CDR1、CDR2和CDR3序列分别是SEQ ID No.443至494、SEQ ID No.885至936和SEQ ID No.1327至1378。

[0368] 实施例2:DLL3结合单域抗体的人源化和T细胞依赖性细胞毒性测定

[0369] 将三十四种(SEQ ID No.53至86)来自实施例1的示例性美洲驼抗DLL3仅重链单结构域抗体进行人源化。这34种仅重链单结构域抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID No.495至528、SEQ ID No.937至970和SEQ ID No.1379至1412。

[0370] 将人源化的抗DLL3序列克隆到表达载体中的表达载体中,该构建体包含信号域,随后是抗DLL3仅重链可变域,随后是GGGGSGGGS连接体(SEQ ID No.1808),随后是抗人白蛋白结构域抗体10G(SEQ ID No.1774),随后是GGGGSGGGS连接体(SEQ ID No.1808),随后是抗人CD3抗体2B2(SEQ ID No.1793),随后是HHHHHH标签(SEQ ID No.1819),从而生成抗DLL3三特异性构建体。

[0371] 然后将包含人源化抗DLL3结合序列的抗DLL3三特异性构建体转染入EXPI293™细胞中。用蛋白A结合位点对这些抗DLL3三特异性构建体进行工程改造,并且使用带有蛋白A尖端的Octet仪器对转染的EXPI293™细胞在条件培养基中抗DLL3三特异性构建体的量进行定量。与抗DLL3三特异性蛋白分子量相似的三特异性蛋白用作标准品。

[0372] 使用含有已知浓度的抗DLL3三特异性蛋白的条件培养基,使用以下方法测量抗DLL3三特异性蛋白对人和食蟹猴DLL3蛋白的结合亲和力,在该方法中DLL3蛋白被表达为人IgG1-Fc融合体,并且使用具有抗人Fc尖端的Octet仪器进行测量。使用单一50nM浓度的抗DLL3三特异性蛋白进行K_D测量,从而允许根据效力进行排序。如上所述测量的相对亲和力列于表1中。发现所有序列均以0.5至42nM的相对亲和力(K_D)结合人DLL3。发现一些序列以

与人DLL3相似的亲和力结合食蟹猴DLL3,并且这些序列与食蟹猴DLL3结合的相对亲和力也显示在表1中。

[0373] 还通过T细胞依赖性细胞毒性测定对条件培养基进行了检测(参见Nazarian AA, Archibeque IL,Nguyen YH,Wang P,Sinclair AM,Powers DA.2015.J Biomol Screen.20:519-27)。在该测定中,将萤光素酶标记的DMS-153细胞(小细胞肺癌细胞系;ATCC No. ATCC®CRL-2064™)与来自供体的纯化人T细胞合并,并滴定所测试的抗DLL3三特异性蛋白。

[0374] 假设如果抗DLL3三特异性蛋白引导T细胞杀死表达DLL3的DMS-153细胞,则通过在实验开始后48小时进行萤光素酶测定所确定的DMS-153细胞的活力应该降低。

[0375] 图2-6显示了代表性TDCC数据的图,几种示例性抗DLL3三特异性蛋白能够降低DMS-153细胞的活力。图2显示了针对包含DLL3结合域DH18(SEQ ID No.59)、DH11(SEQ ID No.55)、DH67(SEQ ID No.42)和DH56(SEQ ID No.73)的抗DLL3三特异性蛋白的TDCC测定结果。图3显示了针对包含DLL3结合域DH2(SEQ ID No.60)、DH43(SEQ ID No.68)、DH10(SEQ ID No.54)和DH6(SEQ ID No.75)的抗DLL3三特异性蛋白的TDCC测定结果。图4显示了针对包含DLL3结合域DH82(SEQ ID No.81)、DH23(SEQ ID No.62)、DH89(SEQ ID No.84)和DH17(SEQ ID No.58)的DLL3三特异性蛋白的TDCC测定结果。图5显示了针对包含DLL3结合域DH83(SEQ ID No.82)、DH12(SEQ ID No.56)、DH61(SEQ ID No.76)和DH29(SEQ ID No.64)的DLL3三特异性蛋白的TDCC测定结果。图6显示了包含DLL3结合域DH58(SEQ ID No.74)和DH70(SEQ ID No.79)的DLL3三特异性蛋白的TDCC测定结果。TDCC测定的阴性对照是靶向GFP而不是DLL3的三特异性蛋白(如图6所示),其不引导T细胞杀死DMS-153细胞。表1还列出了TDCC测定得出的EC_{50}值。这些值的范围为69pM至11nM。

[0376] 表1:人源化抗DLL3三特异性蛋白在DMS-153TDCC测定中的活性及其对人和食蟹猴DLL3蛋白的亲和力。使用单一浓度的抗DLL3三特异性蛋白进行K_D测量。使用人T细胞进行TDCC测定。n/d表示未检测到结合。

[0377]

DLL3结合物	DMS-153 TDCC EC50 (M)	huDLL3 KD (nM)	cyDLL3 KD (nM)
DH43	6.9E-11	4.3	5.5
DH12	7.8E-11	1.3	n/d
DH11	9.3E-11	5.3	5.6
DH58	1.1E-10	3.3	27.9
DH6	1.2E-10	6.1	6.8
DH83	1.5E-10	4.7	n/d
DH10	1.6E-10	3.9	25.0
DH17	1.6E-10	7.0	n/d
DH67	2.0E-10	8.4	8.2
DH2	2.6E-10	6.5	14.6
DH56	3.4E-10	8.1	8.0
DH70	3.4E-10	16.2	86.2
DH61	3.8E-10	10.6	30.8
DH89	4.0E-10	6.9	n/d
DH23	4.0E-10	9.9	n/d
DH29	4.2E-10	5.6	n/d
DH5	5.2E-10	0.5	5.5
DH18	6.4E-10	1.0	5.9
DH45	6.9E-10	1.9	2.8
DH82	8.4E-10	6.6	n/d
DH80	1.0E-09	0.8	5.5
DH27	1.2E-09	2.1	11.3
DH69	1.4E-09	1.2	7.0
DH92	1.7E-09	18.0	17.5
DH94	1.8E-09	2.6	9.6
DH42	1.8E-09	4.3	11.7
DH1	2.0E-09	3.5	10.7
DH38	2.9E-09	11.9	n/d
DH51	3.8E-09	5.1	18.2
DH54	4.5E-09	20.6	42.4
DH3	6.2E-09	41.9	n/d
DH15	2.0E-08	17.4	n/d
DH22	2.8E-08	6.8	16.4
DH84	1.1E-08	15.2	17.9

[0378] 实施例3:使用两种来自先前实施例的人源化DLL3单结构域抗体对噬菌体展示文库的筛查,以鉴定具有较高结合亲和力的DLL3结合域

[0379] 使用两种人源化抗体序列DH43(SEQ ID No.68)和DH6(SEQ ID No.75)作为制备噬菌体展示文库的起点(按照WO2016187101A2)。随后将来自该淘选的抗DLL3序列克隆到表达

载体中,表达构建体包含信号域,随后是仅重链的抗DLL3可变域,随后是GGGGSGGGS连接体(SEQ ID No.1808),随后是抗人白蛋白单结构域抗体域,随后是GGGGSGGGS连接体(SEQ ID No.1808),随后是抗人CD3抗体片段,再是HHHHHH标签(SEQ ID No.1819),以产生抗DLL3三特异性蛋白。将这些构建体转染到EXPI293™细胞中,并按实施例2中所述对表达的抗DLL3三特异性蛋白进行定量。从淘选中鉴定出的克隆的序列是SEQ ID No.87至367。表2提供了噬菌体展示选择后在DH43 DLL3结合物序列中获得的CDR变化。从淘选中鉴定出的三个克隆,SEQ ID No.199(2E05)、330(4D09)和365(4H011)被工程化以产生变体,其中每个变体与亲本序列相比具有单个氨基酸变化,例如,以去除亲本序列的潜在代谢负债。特别地,包含SEQ ID No.227(2E05-M106Y)、228(2E05-M106Q)的DLL3结合域是SEQ ID No.199(2E05)的工程变体;SEQ ID No.366(4D09-M34L)是SEQ ID No.330(4D09)的工程变体;SEQ ID No.367(4H11-M34L)是SEQ ID No.365(4H011)的工程变体。通过淘选鉴定的这些DLL3结合克隆的CDR1序列为SEQ ID No.529至809,通过淘选鉴定的克隆的CDR2序列为SEQ ID No.971至1251,并且通过淘选鉴定的克隆的CDR3序列为SEQ ID No.1413至1691。

[0380] 表2:DH43及其衍生物按氨基酸位置在CDR序列中的变异

[0381]

CDR	氨基酸位置	CDR氨基酸变体
CDR1	26	G
	27	A, E, F, G, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, Y
	28	A, G, I, K, P, R, S, T, V
	29	A, D, F, K, L, N, P, Q, R, S, T, Y
	30	A, D, F, H, I, K, L, M, N, P, R, S, T, V, Y
	31	F, I, K, L, M, N, R, S, T, V
	32	N
	33	A, G

[0382]

CDR	氨基酸位置	CDR氨基酸变体
	34	F, I, L, M, T, V, Y
	35	A, G
	36	W
CDR2	50	G
	51	I, V
	52	S
	53	A, K, P, R, S
	54	D, N
	55	D, E, G, K, N, Q, R, S, T, Y
	56	S, T
	57	A, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, Y
	58	A, I, L, M, V, Y
	59	D, F, H, I, L, N, S, T, V, Y
	60	A, D, E, F, G, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, Y
	61	A, D, E, G, K, Q, S, V
	62	S
	63	A, V
	64	K
	65	G, V
CDR3	98	F, Y
	99	G, H, I, K, N, R, S, T
	100	A, F, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, Y
	101	A, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, Y
	102	A, C, D, E, G, H, I, K, L, N, P, Q, R, S, T, W, Y
	103	G, K, L, R, T
	104	A, G, H, L, Q, R, S, T, V, Y
	105	A, D, E, G, H, P, Q, S, T, W, Y
	106	A, G, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, Y
	107	A, G, K, P, R, S, T, V
	108	A, F, S, Y

[0383] 使用已知浓度的抗DLL3三特异性蛋白的条件培养基,使用将人DLL3蛋白的生物素化形式表达为人IgG1融合蛋白的方法,测量抗DLL3三特异性蛋白对人DLL3蛋白的结合亲和力,并且结合亲和力的测定是在带有链霉亲和素尖端的Octet仪器中进行的。使用单一50nM浓度的抗DLL3三特异性蛋白进行K_D测量,其允许对效力进行排序。在此实验中,亲和力成熟的克隆的相对K_D值在2.3nM至64nM的范围内,如表3所示。基于来自四个转染的条件培养基的四个样品,亲代结合物DH43和DH6分别具有7.7±0.6nM和9.9±0.3nM的K_D值。

[0384] 对于在这一轮淘选中确定的特定DLL3结合物分子以及亲本DLL3结合物DH43和

DH6,使用60nM、20nM、6.67nM和2.22nM浓度的抗DLL3三特异性蛋白进行针对人DLL3的更精确的亲和力测量。此外,仅使用60nM抗DLL3三特异性蛋白进行相对亲和力测量。由某些抗DLL3结合分子的更精确测量确定的结合亲和力列于表4中[1H012(SEQ ID No.162);1A011(SEQ ID No.95);2E05(SEQ ID No.199);4H011(SEQ ID No.365);3C04(SEQ ID No.251);2E02(SEQ ID No.198);2H02(SEQ ID No.221);3A011(SEQ ID No.238);3A02(SEQ ID No.230);4D09(SEQ ID No.330);DH43(SEQ ID No.68);和DH6(SEQ ID No.75)]。在这项研究中,亲本结合物DH43的K_D值为8.9nM,而亲和力最高的子分子1H012(SEQ ID No.162)的亲和力为2.9nM。此外,1H012(SEQ ID No.162)也保留了与食蟹猴DLL3结合的能力。同样在这项研究中,亲代结合物DH6的K_D值为9.0nM,而亲和力最高的子分子4H011(SEQ ID No.365)的亲和力为3.9nM。此外,4H011(SEQ ID No.365)也保留了与食蟹猴DLL3结合的能力。

[0385] 使用与实施例2中所述相同的方案,选择在这一轮淘选中鉴定出的22个DLL3结合物分子用于在采用DMS-153细胞的TDCC测定中进行测试。示例性的TDCC数据在图7-11中以图形的形式绘制,表5中列出了EC_{50}值的总结。在该实验中,亲本DLL3分子DH43和DH6的EC_{50}值分别为200nM和340nM。DH43的最有效的子分子是1H012(SEQ ID No.162),其EC_{50}值为28nM,显示与亲本DLL3结合物DH43相比,TDCC效力增加了7倍。DH6的最有效的子分子是4H011(SEQ ID No.365),其EC_{50}值为36nM,因此与亲本DLL3结合物分子相比,TDCC效力增加了8倍。用作对照的靶向GFP的对照三特异性蛋白在该测定中没有活性(如图11所示)。

[0386] 表3:抗DLL3三特异性蛋白的相对亲和力

[0387]

名称	K_D(M)
4A010	2.3E-09
2E011	2.4E-09
1C010	2.5E-09
3H011	2.7E-09
1E011	2.7E-09
1H012	3.5E-09
4G01	3.6E-09
1A011	3.7E-09
4D01	3.7E-09
4E02	3.8E-09
2E05	3.9E-09
4B011	3.9E-09
1F02	4.0E-09
1A05	4.0E-09
2A011	4.0E-09
2E010	4.0E-09
2C02	4.1E-09
2E01	4.1E-09
2G08	4.1E-09
1C01	4.3E-09
4B07	4.3E-09
1E09	4.4E-09
2H02	4.4E-09
3F010	4.4E-09
1D011	4.4E-09
3C04	4.5E-09
4H011	4.5E-09
4D09	4.7E-09
1A012	4.9E-09
2D012	4.9E-09
3C03	4.9E-09
1F011	5.0E-09
2H011	5.0E-09
1D010	5.0E-09
4C01	5.1E-09
1B01	5.2E-09
1D09	5.2E-09
1E012	5.3E-09
3D011	5.3E-09
1C05	5.3E-09
2H03	5.3E-09
1B09	5.4E-09
4B09	5.4E-09
2D011	5.4E-09
2A04	5.6E-09
1A06	5.6E-09

名称	K_D(M)
4A011	5.6E-09
2G03	5.6E-09
2B07	5.7E-09
1B011	5.7E-09
1H01	5.7E-09
1E010	5.7E-09
4F010	5.8E-09
1D01	5.8E-09
1F05	5.8E-09
1D03	5.8E-09
4D011	5.8E-09
1F012	5.8E-09
3C08	5.9E-09
2F03	5.9E-09
4D08	5.9E-09
3D07	5.9E-09
2D07	6.0E-09
2E02	6.0E-09
4C011	6.0E-09
2C08	6.1E-09
1C03	6.1E-09
2H07	6.1E-09
4H04	6.1E-09
1C02	6.2E-09
2C07	6.2E-09
1H011	6.2E-09
1H07	6.2E-09
2D04	6.2E-09
3A09	6.3E-09
2H04	6.3E-09
1F010	6.3E-09
1A03	6.3E-09
2C09	6.4E-09
2H010	6.4E-09
4D05	6.5E-09
2G07	6.5E-09
1A010	6.5E-09
2F09	6.5E-09
2B02	6.6E-09
4C03	6.6E-09
1A09	6.6E-09
2D06	6.6E-09
1G01	6.6E-09
2C06	6.7E-09
4C02	6.8E-09
2C04	6.8E-09

名称	K_D(M)
3A011	6.8E-09
1G011	6.8E-09
4C06	6.8E-09
2D03	6.8E-09
1B010	6.8E-09
1D06	6.8E-09
3G010	6.9E-09
4C010	7.0E-09
1E02	7.0E-09
1A01	7.0E-09
4B02	7.1E-09
1C07	7.1E-09
3F011	7.1E-09
1E07	7.1E-09
4E08	7.2E-09
3B05	7.2E-09
2B012	7.3E-09
3G09	7.3E-09
3B07	7.3E-09
2D010	7.3E-09
2B05	7.4E-09
4D06	7.5E-09
4G011	7.5E-09
4C07	7.5E-09
3F05	7.5E-09
2C010	7.6E-09
2B03	7.6E-09
4G08	7.6E-09
1C011	7.6E-09
2A08	7.7E-09
1A04	7.8E-09
3C09	7.8E-09
2H06	7.9E-09
2G09	8.0E-09
2F07	8.0E-09
1B05	8.0E-09
2A01	8.0E-09
3H06	8.0E-09
1E04	8.1E-09
1C04	8.1E-09
3A02	8.1E-09
2A03	8.2E-09
3G01	8.2E-09
4F011	8.2E-09
2D09	8.2E-09
3C05	8.2E-09

名称	K_D(M)
4C05	8.3E-09
1C06	8.3E-09
2D05	8.3E-09
1G07	8.3E-09
1H010	8.4E-09
2E09	8.5E-09
1C012	8.5E-09
1A07	8.6E-09
3H010	8.6E-09
4D04	8.6E-09
1B03	8.7E-09
4F09	8.8E-09
4G09	8.8E-09
3G04	8.8E-09
2A05	8.9E-09
2A06	8.9E-09
1F06	8.9E-09
1B07	8.9E-09
4H08	8.9E-09
4A02	9.0E-09
4F08	9.0E-09
4E010	9.0E-09
3H01	9.0E-09
3B011	9.0E-09
4A09	9.0E-09
4E09	9.1E-09
3C02	9.1E-09
2F01	9.2E-09
3A04	9.2E-09
1D012	9.3E-09
1E08	9.4E-09
4A05	9.4E-09
1F01	9.4E-09
2F02	9.6E-09
1D04	9.7E-09
4G05	9.7E-09
4F04	9.8E-09
4A07	9.8E-09
4G010	9.9E-09
4D010	9.9E-09
3H03	9.9E-09
3F06	9.9E-09
1D08	1.0E-08
2B010	1.0E-08
3B01	1.0E-08
3D01	1.0E-08

[0388]

名称	K_D(M)	名称	K_D(M)
4A01	1.0E-08	1D02	1.4E-08
2B01	1.0E-08	1H06	1.4E-08
3C06	1.0E-08	2D02	1.4E-08
1H02	1.0E-08	1E05	1.4E-08
1G09	1.0E-08	1G05	1.4E-08
4E06	1.0E-08	3D010	1.4E-08
2F06	1.0E-08	3F08	1.4E-08
2A09	1.0E-08	3H09	1.4E-08
3E09	1.0E-08	3C01	1.4E-08
1F04	1.0E-08	3A05	1.5E-08
4B08	1.0E-08	4F02	1.5E-08
2G04	1.1E-08	4G02	1.5E-08
4B01	1.1E-08	3B06	1.5E-08
1B02	1.1E-08	4C08	1.6E-08
1B04	1.1E-08	3A06	1.6E-08
2E06	1.1E-08	3D05	1.6E-08
3E011	1.1E-08	4H09	1.6E-08
4E01	1.1E-08	4H07	1.6E-08
3D03	1.1E-08	3A01	1.6E-08
4E07	1.1E-08	3E01	1.6E-08
1G04	1.1E-08	4B06	1.6E-08
3E04	1.1E-08	1H08	1.7E-08
2B011	1.1E-08	3G011	1.7E-08
3E02	1.2E-08	3D08	1.7E-08
3D02	1.2E-08	2E08	1.7E-08
3A010	1.2E-08	4H06	1.8E-08
2C01	1.2E-08	2H08	1.8E-08
3G06	1.2E-08	4B05	1.8E-08
3B010	1.2E-08	4G07	1.8E-08
3A03	1.2E-08	3G02	2.0E-08
3F09	1.2E-08	3E03	2.0E-08
4B04	1.2E-08	2F08	2.0E-08
3G08	1.2E-08	4G03	2.0E-08
3A08	1.2E-08	3B09	2.0E-08
3B02	1.2E-08	4H01	2.1E-08
4F03	1.2E-08	3B04	2.4E-08
1B08	1.2E-08	4A08	2.4E-08
2G011	1.3E-08	1C08	2.5E-08
3G07	1.3E-08	4D03	2.6E-08
4E011	1.3E-08	1G06	2.6E-08
3H07	1.3E-08	4D02	3.0E-08
1F07	1.3E-08	1F08	3.1E-08
4H03	1.3E-08	3D09	3.2E-08
4A06	1.3E-08	4A04	3.5E-08
3F03	1.3E-08	1F09	3.5E-08
3C011	1.4E-08	4H05	6.4E-08

[0389] 表4:使用三种不同浓度的抗DLL3三特异性蛋白确定的对人DLL3的结合常数,以及使用单一浓度的抗DLL3三特异性蛋白确定的食对蟹猴DLL3的结合常数

[0390]

名称	人K_D (nM)	食蟹猴K_D (nM)
1H012	2.9	4.3
1A011	3.5	3.6
2E05	3.5	4.8
4H011	3.9	5.7
3C04	4.0	5.7
2E02	4.4	3.4
2H02	4.4	5.2
3A011	7.3	8.8
3A02	7.8	9.5
4D09	8.1	8.2
DH43	8.9	8.5
DH6	9.0	10

[0391] 表5:使用人T细胞一式三份测试的条件培养基中亲和力成熟的抗DLL3三特异性蛋白的DMS-153TDCC值

[0392]

名称	EC_{50} (M)
1H012	2.8E-11
2H02	3.1E-11
2E010	3.1E-11
2E05	3.3E-11
2E01	3.3E-11
4H011	3.6E-11
4E02	4.1E-11
4B011	4.8E-11
2F11	4.9E-11
4H04	5.1E-11
1A011	5.1E-11
4D09	5.2E-11
3C04	5.2E-11
2E02	5.9E-11
3D07	6.1E-11
4B07	6.7E-11
4C06	6.8E-11
2A04	8.1E-11

[0393]

名称	EC_{50} (M)
1C03	9.6E-11
3H06	1.2E-10
3H011	1.2E-10
2E011	1.9E-10
DH43	2.0E-10
DH6	3.4E-10

[0394] 实施例4:将来自实施例3的所选DLL3结合分子向哺乳动物中的克隆

[0395] 将实施例3中所述的抗DLL3三特异性蛋白以及亲本DLL3结合分子亚克隆到CHO细胞表达载体中,并在CHO细胞中稳定转染(参见,Running Deer and Allison 2004.Biotechnol.Prog.20:880-889)。DLL3结合分子为:2E05-M106Q(SEQ ID No.228);2C04(SEQ ID No.181);4D09-M34L(SEQ ID No.366);4D09(SEQ ID No.330);2E05-M106Y(SEQ ID No.227);1H012(SEQ ID No.162)(在本文中也称为1H12);2E05(SEQ ID No.199);2H02(SEQ ID No.221);4D011(SEQ ID No.332)(在本文中也称为4D11);2E02(SEQ ID No.198);4H11-M34L(SEQ ID No.367);1A011(SEQ ID No.95)(在本文中也称为1A11);DH6(SEQ ID No.75);和DH43(SEQ ID No.68)。抗DLL3三特异性蛋白在CHO细胞中表达后,使用蛋白A和离子交换色谱法从稳定克隆合并物的条件培养基中纯化。使用与实施例2所述相同的方法在TDCC测定中测试纯化的蛋白质。表6中列出了来自本实施例的TDCC测定的EC_{50}值,并且数据的图示在图12-15中给出。最有效的分子2E05-M106Q(SEQ ID No.228)的EC_{50}值为41nM,是其亲本分子DH43的6.6倍。衍生自DH6的最有效的分子是4D09-M34L(SEQ ID No.366),其EC_{50}值为54nM,效力是亲本分子DH6的4.4倍。

[0396] 表6:CHO表达并纯化的亲和力成熟的抗DLL3三特异性蛋白的TDCC活性

[0397]

名称	EC_{50} (M)
2E05-M106Q	4.10E-11

[0398]

名称	EC_{50} (M)
2C04	4.30E-11
4D09-M34L	5.40E-11
4D09	6.00E-11
2E05-M106Y	6.30E-11
1H12	6.30E-11
2E05	7.20E-11
2H02	9.60E-11
4D11	9.80E-11
2E02	1.20E-10
4H11-M34L	1.30E-10
1A11	1.70E-10
DH6	2.40E-10
DH43	2.70E-10

[0399] 实施例5:获得亲和力提高的抗DLL3结合物的亲和力成熟

[0400] 为了获得更有效的抗DLL3结合物,进行了第二轮亲和力成熟。基于DH6(SEQ ID No.75)和DH58(SEQ ID No.74)亲本序列创建噬菌体展示文库。SEQ ID No.368至442提供了来自这一轮亲和力成熟的结合物的序列。在这轮亲和力成熟中鉴定出的DLL3结合物的CDR1序列为SEQ ID No.810至884,在这轮亲和力成熟中鉴定出的DLL3结合物的CDR2序列为SEQ ID No.1252-1326,而在这一轮亲和力成熟中鉴定出的DLL3结合物的CDR3序列为SEQ ID No.1692至1768。表7提供了噬菌体展示选择后在DH6 DLL3结合序列中获得的CDR变化。

[0401] 将如上所述鉴定的亲和力成熟的抗DLL3序列克隆到表达载体中,表达构建体包含信号域,随后是抗DLL3序列,随后是GGGGSGGGS连接体(SEQ ID No.1808),随后是抗人白蛋白单结构域抗体10G(SEQ ID No.1774),随后是GGGGSGGGS连接体(SEQ ID No.1808),随后是抗人CD3抗体2B2(SEQ ID No.1793),随后是HHHHHH标签(SEQ ID No.1819),以生成抗DLL3三特异性构建体。

[0402] 然后将含有亲和力成熟的抗DLL3结合序列的抗DLL3三特异性构建体转染入EXPI293™细胞中。随后用蛋白A结合位点对这些抗DLL3三特异性构建体进行工程改造,并使用带有蛋白A尖端的Octet仪器对转染的EXPI293™细胞的条件培养基中抗DLL3三特异性构建体的量进行定量。分子量与抗DLL3三特异性蛋白相似的对照三特异性蛋白用作标准品。

[0403] 使用具有已知浓度的抗DLL3三特异性蛋白的条件培养基,使用将人DLL3蛋白的生物素化形式表达为人IgG1融合蛋白的方法,测量抗DLL3三特异性蛋白对人DLL3蛋白的相对结合亲和力,并在带有链霉亲和素尖端的Octet仪器中进行结合亲和力测量。使用单一50nM浓度的抗DLL3三特异性蛋白进行K_D测量,其允许对效力进行排序。表8中列出了测得的亲和力。发现所有测试的序列均结合人DLL3,K_D值范围为0.3nM至34nM。

[0404] 还通过T细胞依赖性细胞毒性测定对条件培养基进行了检测(参见Nazarian AA, Archibeque IL,Nguyen YH,Wang P,Sinclair AM,Powers DA.2015.J Biomol Screen.20: 519-27)。在该测定中,将萤光素酶标记的DMS-153细胞与纯化的人T细胞和滴定的抗DLL3三

特异性蛋白合并。假设如果抗DLL3三特异性蛋白引导T细胞杀死表达DLL3的DMS-153细胞，则通过在实验开始后48小时进行萤光素酶测定所确定的DMS-153细胞的活力应该降低。图16示出了含有以下DLL3结合域的抗DLL3三特异性蛋白的代表性TDCC数据的图：51A02(SEQ ID No.409)，51G02(SEQ ID No.425)，52B01(SEQ ID No.430)，52C04(SEQ ID No.431)，51A05(SEQ ID No.411)，52D04(SEQ ID No.432)，51E05(SEQ ID No.420)，51H05(SEQ ID No.429)，以及用于纯化的DH43蛋白(SEQ ID No.68)和纯化的DH6蛋白(SEQ ID No.75)。表9列出了TDCC测定得出的EC_{50}值。值范围为4.2pM至1.5nM。用于TDCC测定的阴性对照是靶向GFP的三特异性蛋白(如图16所示)，其不引导T细胞杀死DMS-153细胞。

[0405] 表7：DH6及其衍生物按氨基酸位置在CDR序列中的变异

[0406]

CDR	氨基酸位置	CDR氨基酸
CDR1	26	A, D, E, F, G, H, K, L, M, N, Q, R, S, V, W, Y
	27	D, E, H, K, M, P, R, S, T, Y
	28	A, D, G, H, K, N, P, Q, R, S, T, V, Y
	29	K, S, V
	30	A, F, G, H, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y
	31	D, F, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, V, Y
	32	L, M
	33	S
	34	I, L, M, S, T, V
	35	A
CDR2	50	G
	51	I, V
	52	S
	53	A, D, E, G, H, I, K, L, N, P, Q, R, S, T, V, Y
	54	A, D, E, G, H, N, R, T
	55	G
	56	H, P, R, S
	57	A, H, I, K, M, N, Q, R, T, V
	58	A, D, G, H, I, L, M, N, S, T, V, Y
	59	Y
	60	A, F, I, L, M, R, S, T, V, Y
	61	A, D, E, G, H, K, L, N, R, S, V
	62	S
	63	V
	64	K
	65	G
CDR3	98	L, Y
	99	D, E, G, H, K, N, Q, R, S, T, V, Y
	100	Q, W
	101	A, D, E, G, H, I, K, L, M, P, R, S, T, V
	102	A, D, E, G, N, R, S, T, Y
	103	A, P, R, S
	104	A, D, F, G, H, L, M, N, Q, R, S, T, V, Y
	105	A, G, I, K, P, Q, R, S, T
	106	F, H, Y

[0407] 表8:使用单一浓度的抗DLL3三特异性蛋白测定的针对人DLL3的结合常数

[0408]

名称	K_D (nM)
53A05	3.1E-10
53A04	4.2E-10
53C04	5.0E-10
52D04	5.0E-10
53B05	6.0E-10
51G10	6.0E-10
52B01	6.1E-10
51H05	6.7E-10
53B06	7.1E-10
54B05	7.6E-10
52C04	8.2E-10
42C03	8.8E-10
51A01	9.2E-10
51E05	9.7E-10
53A09	9.7E-10
51H04	1.0E-09
42A06	1.0E-09
41H03	1.0E-

[0409]

名称	K_D (nM)
	09
51A05	1.1E-09
42E05	1.2E-09
51A02	1.2E-09
42D08	1.3E-09
51G02	1.3E-09
42B10	1.3E-09
42G07	1.3E-09
41D01	1.4E-09
51F03	1.4E-09
42D06	1.5E-09
41H04	1.5E-09
51B01	1.6E-09
42C08	1.8E-09
42A03	1.9E-09
42A11	2.0E-09
42H08	2.1E-09
51A03	2.2E-09
42C11	2.3E-09
41C02	2.4E-09
51B11	2.4E-09

[0410]

名称	K_D (nM)
51F02	2.4E-09
42H05	2.7E-09
41D02	2.7E-09
42D05	2.7E-09
42E02	2.9E-09
42H11	3.1E-09
42A07	3.2E-09
42C10	3.2E-09
42B06	3.2E-09
42F08	3.2E-09
51D03	3.3E-09
41E02	3.4E-09
42G05	3.4E-09
51E02	3.5E-09
42C01	3.6E-09
42A08	3.6E-09
42E06	3.8E-09
42E07	3.9E-09
41G01	4.0E-09
42E01	4.0E-09
41D03	4.8E-

[0411]

名称	K_D (nM)
	09
41E01	5.3E-09
42D07	5.3E-09
42F01	5.5E-09
42C07	6.4E-09
51F04	6.7E-09
51E03	7.2E-09
51C02	7.5E-09
51D01	7.9E-09
41B11	9.9E-09
51B04	1.6E-08
51F01	1.6E-08
42F10	1.7E-08
51G04	2.1E-08
41F07	2.5E-08
41D07	3.4E-08

[0412] 表9:使用人T细胞一式三份测试的条件培养基中亲和力成熟的抗DLL3三特异性蛋白的DMS-153 TDCC值

[0413]

名称	TDCC EC_{50} (M)
52D04	4.2E-12
51H05	5.3E-12
52B01	5.5E-12

[0414]

名称	TDCC EC_{50} (M)
54B05	6.2E-12
53C04	6.2E-12
51G10	6.6E-12
51G02	6.8E-12
53B06	7.7E-12
52C04	8.2E-12
53A04	8.2E-12
51A02	9.5E-12
51A05	9.6E-12
53A09	9.7E-12
51E05	1.1E-11
51F03	1.1E-11
51H04	1.2E-11
53B05	1.2E-11
53H04	1.3E-11
53A05	1.6E-11
51B01	1.8E-11
42D08	1.9E-11
51A01	1.9E-11
41E02	2.1E-11
41D01	2.3E-11
42C03	2.5E-11
42A03	2.5E-11
42F10	2.5E-11
51B11	2.7E-11
42A07	2.8E-11
42G07	2.8E-11
42A06	2.8E-11
42F08	3.1E-11
42E05	3.4E-11
42C01	3.5E-11
42D05	3.6E-11
41C02	3.6E-11
51D03	3.8E-11
42H05	3.8E-11
51E02	3.8E-11
42C10	3.9E-11
42D06	4.0E-11
42H08	4.0E-11
42A11	4.2E-11
41D02	4.4E-11

[0415]

名称	TDCC EC_{50} (M)
42A08	4.5E-11
42E02	4.7E-11
41D03	4.8E-11
41G01	5.0E-11
42C11	5.3E-11
51A03	5.4E-11
42G05	5.9E-11
42B10	6.6E-11
42D07	8.5E-11
42F01	8.9E-11
42C08	9.4E-11
42E07	1.0E-10
42E01	1.0E-10
51C02	1.0E-10
42B06	1.1E-10
41E01	1.1E-10
51F04	1.2E-10
51F02	1.2E-10
42C07	1.3E-10
51D01	1.3E-10
42E06	1.8E-10
51F01	5.5E-10
51E03	1.4E-09
51B04	1.5E-09

[0416] 实施例6:用于获得亲和力改善的抗DLL3结合物的亲和力成熟

[0417] 将某些含有在实施例5中所述测定中具有最强TDCC活性的DLL-3结合序列的抗DLL3三特异性蛋白和含有亲本DLL3结合物DH6的抗DLL3三特异性蛋白亚克隆到CHO细胞表达载体中,并在CHO细胞中稳定转染(参见Running Deer and Allison 2004.Biotechnol.Prog.20:880-889)。DLL3结合序列为:DH6(SEQ ID No.75);51A2(SEQ ID No.408);51A5(SEQ ID No.411);51F3(SEQ ID No.423);51G2(SEQ ID No.425);51G10(SEQ ID No.427);51H5(SEQ ID No.429);51X5(SEQ ID No.1886);52B1(SEQ ID No.430);52C4(SEQ ID No.431);和52D4(SEQ ID No.432)。使用蛋白A和离子交换色谱法从稳定克隆合并物中将三特异性蛋白纯化到条件培养基中。图17提供了纯化蛋白的SDS-PAGE图像。

[0418] 使用固定在Octet链霉亲和素尖端上的60nM、20nM、6.67nM和2.22nM浓度的生物素化DLL3靶向三特异性蛋白进行针对人和食蟹猴DLL3的亲和力测量。由测量确定的亲和力在表10中列出。在该实验中,含有DH6(亲和力成熟的DLL3结合物序列的亲本DLL3结合物序列)的抗DLL3三特异性抗体对于人DLL3的K_D值为13.5nM,对于食蟹猴DLL3的K_D值为11nM。相比之下,在此实验中测试的包含亲和力成熟的DLL3结合物分子的十种抗DLL3三特异性蛋白的K_D值对于人DLL3为0.9至2.2nM,对于食蟹猴DLL3为1.4至3.4nM。因此,对于人DLL3,亲和力的

改善范围为6.1至15倍,对于食蟹猴DLL3,亲和力的改善范围为3.2至7.9倍。

[0419] 使用与实施例2中描述的相同方法在TDCC测定中测试纯化的蛋白质,不同之处在于测定中包括两个另外的表达DLL3的细胞系DMS-53和NCI-H510A。这些TDCC测定的EC_{50}值列在表11中,DMS-53和DMS-153TDCC数据的图示分别在图18-19中提供。在这些测定中,靶向GFP的三特异性分子没有活性(如图18-19所示)。与亲本分子DH6相比,DMS-153细胞的EC_{50}值改善了2.3至12.1倍,NCI-H510A细胞的EC_{50}值改善了4.5至31.5倍,DMS-153细胞的EC_{50}值改善了8.1至26.1倍。

[0420] 表10:纯化的CHO表达的亲和力成熟的抗DLL3三特异性蛋白在体外对人和猕猴DLL3蛋白的亲和力

[0421]

名称	huDLL3 K_D (nM)	cyDLL3 K_D (nM)
DH6	13.5	11.0
51A2	1.2	2.0
51A5	1.2	1.6
51F3	1.4	2.0
51G2	2.0	3.4
51G10	0.9	1.4

[0422]

名称	huDLL3 K_D (nM)	cyDLL3 K_D (nM)
51H5	0.9	1.6
51X5	1.0	1.5
52B1	1.1	1.9
52C4	2.2	3.0
52D4	0.9	1.7

[0423] 表11:使用DMS153、NCI-H510A和DMS53细胞系以及人类T细胞,纯化的CHO表达的亲和力成熟的抗DLL3三特异性蛋白的TDCC活性

[0424]

名称	DMS153 EC_{50} (pM)	NCI-H510A EC_{50} (pM)	DMS53 EC_{50} (pM)
51A2	16.7	9.1	9.8
51G2	37.7	3.7	15.9
51G10	11.0	2.3	9.6
51H5	6.0	2.4	5.4
51X5	9.0	2.8	8.3
52B1	9.1	1.3	6.5
52C4	17.9	2.0	15.9
52D4	7.2	2.5	4.9

[0425] 实施例7:使用包含本公开的DLL3结合蛋白的示例性DLL3靶向三特异性蛋白的T细胞依赖性细胞毒性测定

[0426] 在T细胞依赖性细胞毒性(TDCC)测定(参见Nazarian AA,Archibeque IL,Nguyen YH,Wang P,Sinclair AM,Powers DA.2015.JBiomol Screen.20:519-27)中测试了几种包含本公开的DLL3结合域52D04(SEQ ID NO.432)的示例性DLL3三特异性蛋白,结果显示在图22-24中。如图20所示,三特异性蛋白如图21所示以抗DLL3:抗ALB:抗CD3构型(TAC)或者如图21所示以抗CD3:抗ALB:抗DLL3(CAT)构型包含DLL3结合域、白蛋白结合域(抗ALB)和CD3结合域(抗CD3)。在存在或不存在15mg/ml人血清白蛋白(HSA)的情况下进行TDCC测定。在该测定中,在存在或不存在白蛋白的情况下,萤光素酶标记的NCI-H2171(图22)、DMS-79(图23)、SHP77(图24)或WM2664(图25)细胞与纯化的人T细胞和滴定的示例性DLL3结合三特异性蛋白合并。假设如果DLL3结合三特异性蛋白引导T细胞杀死表达DLL3的NCI-H2171、DMS-79、SHP77或WM2664细胞,则通过在实验开始后48小时进行萤光素酶测定所确定的这些细胞的活力应该降低。图22示出了使用NCI-H2171细胞对以TAC或CAT构型包含以下DLL3结合域的DLL3结合三特异性蛋白的代表性TDCC数据的图。图23示出了使用DMS-79细胞对以TAC或CAT构型以下DLL3结合域的的DLL3结合三特异性蛋白的代表性TDCC数据的图。图24示出了使用SHP77细胞对以TAC或CAT构型包含以下DLL3结合域的DLL3结合三特异性蛋白的代表性TDCC数据的图。图25示出了使用WM2664细胞对以TAC或CAT构型以下DLL3结合域的DLL3结合三特异性蛋白的代表性TDCC数据的图。表12列出了TDCC测定的EC_{50}值。如图所示并由EC_{50}值表示,在人血清白蛋白(HSA)的存在下,具有CAT方向的DLL3结合三特异性蛋白(图21)比具有TAC构型的DLL3结合三特异性蛋白更有效。

[0427] 表12:采用NCI-H2171、DMS-79、SHP77和细胞系以及人T细胞,示例性抗DLL3三特异性蛋白的TDCC活性

[0428]

细胞系		EC_{50} (pM)，无 HSA	EC_{50} (pM)，有 HSA
NCI-H2171	αDLL3:αALB:αCD3	3	224
	αCD3:αALB:αDLL3	2	84
DMS-79	αDLL3:αALB:αCD3	1.1	115
	αCD3:αALB:αDLL3	0.7	41
SHP77	αDLL3:αALB:αCD3	21*	3953
	αCD3:αALB:αDLL3	11*	821
WM2664	αDLL3:αALB:αCD3	9*	855
	αCD3:αALB:αDLL3	10*	422

[0429] * 在无 HSA 测定中包括 15 mg/ml 牛血清白蛋白(BSA)；αALB 结构域不与 BSA 结合(数据未示出)

[0430] 实施例8:示例性DLL3靶向三特异性蛋白与人T细胞的结合

[0431] 在细胞结合研究中,将人T细胞在存在或不存在示例性DLL3靶向三特异性蛋白(以抗DLL3:抗ALB:抗CD3(TAC)构型(SEQ ID No.1891;或抗CD3:抗ALB:抗DLL3(CAT)构型(SEQ ID No.1890))的情况下孵育。人T细胞进一步与同Alexa Fluor 647缀合的第二抗体(抗三特异性抗体)一起孵育,该第二抗体能够识别与示例性三特异性分子中的抗白蛋白结构域。通过流式细胞术测量抗三特异性抗体的结合。相比于与单独的第二抗体孵育的细胞或没有与示例性三特异性蛋白或第二抗体孵育的细胞(图26中图形中的左峰),在抗DLL3:抗ALB:抗CD3(TAC)构型的示例性DLL3三特异性蛋白的存在下观察到抗三特异性抗体的牢固结合(图26中图形中的右峰)。相比于与单独的第二抗体孵育的细胞或没有与示例性三特异性蛋白或第二抗体孵育的细胞(图27中图形中的左峰),在抗CD3:抗ALB:抗DLL3(CAT)构型的示例性DLL3三特异性蛋白的存在下也观察到抗三特异性抗体的牢固结合(图27中图形中的右峰)。

[0432] 实施例9:示例性DLL3靶向三特异性蛋白与表达DLL3的癌细胞系的结合

[0433] 在另一项结合研究中,将表达DLL3的癌细胞[NCI-H82(肺癌细胞系)、SHP77(肺癌细胞系)、DMS53(肺癌)或NCI-H2171(肺癌细胞系)]与示例性DLL3靶向三特异性分子(以CAT或TAC构型;SEQ ID No.1890和SEQ ID No.1891)或靶向GFP的对照三特异性分子一起孵育。孵育后,洗涤细胞以除去未结合的三特异性分子,并进一步与同Alexa Fluor 647或FITC缀合的第二抗体一起孵育,该第二抗体能够识别三特异性分子中的抗白蛋白结构域。通过流式细胞术测量示例性DLL3靶向三特异性分子或对照三特异性分子与细胞的结合。相比于与靶向GFP的对照三特异性分子一起孵育的细胞(图28中图形中的左峰),观察到DLL3靶向三特异性蛋白(以TAC构型)与每种细胞系的牢固结合(图28中图形中的右峰)。相比于与靶向GFP的对照三特异性分子一起孵育的细胞(图29中图形中的左峰),观察到DLL3靶向三特异性蛋白(以CAT构型)与每种细胞系的牢固结合(图28中图形中的右峰)。在采用缺乏DLL3表达的细胞系HCTI16(结肠癌细胞系)和NCI-H292(肺癌细胞系)的对照实验中,将相似量的抗三特异性抗体结合到与示例性DLL3靶向三特异性蛋白或靶向GFP的对照三特异性分子(数据未示出)一起孵育的细胞上,表明示例性DLL3靶向三特异性分子不与缺乏DLL3表达的细胞结合。

[0434] 实施例10:示例性DLL3靶向三特异性蛋白引导T细胞介导的对表达DLL3的癌细胞

系的杀伤的能力

[0435] 这项研究的目的是评估示例性DLL3靶向三特异性分子是否能够引导T细胞杀死表达DLL3的细胞系NCI-H82、SHP77、DMS53和NCI-H2171。该研究中使用的DLL3表达细胞被工程化为表达萤光素酶。

[0436] 对于TDCC测定(T细胞依赖性细胞毒性测定),将来自四名健康供体(供体2;供体47;供体81;供体86)的T细胞与表达DLL3的细胞混合,并向混合物中加入不同量的示例性DLL3靶向三特异性蛋白(以CAT或TAC构型;SEQ ID No.1890和SEQ ID No.1891)。将混合物在37℃下孵育48小时。作为对照,使用靶向GFP的对照三特异性分子进行平行实验。48小时后,使用发光测定对剩余的表达DLL3的活细胞进行定量。观察到,DLL3靶向三特异性分子(以TAC和CAT构型两者)能够有效地引导来自所有四名健康供体的T细胞杀死所有四种表达DLL3的细胞系(使用TAC构型的结果参见图30、31、32和33;使用CAT构型的结果参见图34、35、36和37),而对照GFP TriTAC分子则不能完成这一点(也显示在图30-37中)。EC_{50}值显示在表13和表14中。使用靶向DLL3的TriTAC和缺乏DLL3表达的细胞系NCI-H292和HCT116进行了进一步的TDCC测定。观察到靶向DLL3的TriTAC不能引导T细胞杀死这两种缺乏DLL3表达的细胞系(数据未示出)。

[0437] 表13:使用来自四个不同供体的T细胞,在人血清白蛋白(HSA)的存在下测试的,使用以抗DLL3:抗ALB:抗CD3(TAC)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白进行的TDCC测定的EC_{50}值。

[0438]

	EC_{50} (M)			
细胞系	供体 02	供体 47	供体 81	供体 86
NCI-H82	3.6E-11	3.3E-11	8.0E-11	1.4E-10
SHP77	2.7E-10	1.4E-10	3.8E-10	7.0E-10
DMS53	2.3E-10	2.8E-10	2.8E-10	7.7E-10
NCI-2171	4.0E-10	2.4E-10	7.5E-10	1.0E-09

[0439] 表14:使用来自四个不同供体的T细胞,在人血清白蛋白(HSA)的存在下测试的,使用以抗CD3:抗ALB:抗DLL3(CAT)构型包含本公开的DLL3结合域52D04的示例性DLL3靶向三特异性蛋白进行的TDCC测定的EC_{50}值。

[0440]

	EC_{50} (M)			
细胞系	供体 02	供体 47	供体 81	供体 86
NCI-H82	2.0E-11	1.6E-11	4.5E-11	5.9E-11
SHP77	6.3E-11	3.6E-11	8.4E-11	1.9E-10

[0441]

DMS53	7.0E-11	7.2E-11	8.0E-11	2.2E-10
NCI-2171	1.6E-10	7.6E-11	2.9E-10	3.2E-10

[0442] 实施例11:示例性DLL3靶向三特异性蛋白对T细胞的DLL3依赖性活化

[0443] 在该测定中,将来自4名不同健康供体(供体2;供体35;供体47;和供体86)的T细胞和NCI-H82或DMS53细胞与DLL3靶向三特异性蛋白(以CAT或TAC构型;SEQ ID No.1890和SEQ ID No.1891)在37℃下孵育48小时。来自相同供体的T细胞也在37℃下与靶向GFP的对照三特异性分子GFP TriTAC和NCI-H82或DMS53细胞一起孵育48小时。48小时后,收集T细胞,并通过流式细胞术测量T细胞上的CD69和CD25表达。如图38-45所示,在NCI-H82或SHP77细胞和DLL3靶向三特异性分子的存在下,在来自所有4名健康供体的T细胞上检测到CD69或CD25表达增加,但在阴性对照GFP TriTAC的存在下未检测到。使用缺乏DLL3表达的HCT116细胞进行了平行实验。使用HCT116细胞测试的DLL3三特异性分子未观察到CD69或CD25表达增加(数据未显示)。

[0444] 实施例12:由示例性DLL3靶向三特异性蛋白诱导的T细胞产生的DLL3依赖性细胞因子

[0445] 在该测定中,将来自健康供体的T细胞和NCI-H82或SHP77细胞与示例性DLL3靶向三特异性分子(以CAT或TAC构型;SEQ ID No.1890和SEQ ID No.1891)在37℃下孵育48小时。来自同一供体的T细胞也在37℃下与靶向GFP的对照三特异性分子GFP TriTAC和NCI-H82或DMS53细胞一起孵育48小时。48小时后,收集条件培养基,并使用电化学发光测定(Meso Scale Discovery)测量条件培养基中存在的各种细胞因子的量。观察到,在NCI-H82或SHP77细胞和DLL3靶向三特异性分子的存在下,IFNγ、IL-2和TNFα被分泌到培养基中,而在对照靶向GFP的TriTAC分子的存在下则没有。对于TAC构型的DLL3靶向三特异性分子:IFNγ的产生在图46和47中示出;IL-2的产生在图48和49中示出;TNFα的产生在图50和51中示出。对于CAT构型的DLL3靶向三特异性分子:IFNγ的产生在图52和53中示出;IL-2的产生在图54和55中示出;TNFα的产生在图56和57中示出。

[0446] 实施例13:示例性DLL3靶向三特异性蛋白对NCI-H82异种移植物生长的抑制

[0447] 对于本研究,在第0天将5x 10^6个人类T细胞和5x 10^6个NCI-H82小细胞肺癌细胞注入小鼠体内。在第1天到第10天,每天向小鼠腹膜内(ip)注射20、100或500μg/kg剂量的示例性DLL3靶向三特异性分子(以CAT或TAC构型;SEQ ID No.1890和SEQ ID No.1891),或500μg/kg剂量的阴性对照靶向GFP的TriTAC。从第7天开始到第24天结束每隔几天测量一次肿瘤体积。与以500μg/kg剂量给予靶向GFP的TriTAC的小鼠相比,在所有剂量下均在DLL3靶向三特异性蛋白注射的小鼠中观察到了肿瘤生长的显著抑制,如图58所示。

[0448] 实施例14:示例性DLL3靶向三特异性蛋白消除NCI-H82异种移植物

[0449] 对于本研究,在第0天皮下注射5x10^6个NCI-H82小细胞肺癌细胞。在第8天将小鼠随机化,并且每只小鼠注射2x10^7个人类T细胞。在第9至18天,每天向小鼠腹膜内注射有1、10或100μg/kg剂量的示例性DLL3靶向三特异性分子(以CAT构型;SEQ ID No.1890)或100μg/kg剂量的阴性对照靶向GFP的TriTAC。从第8天开始到第29天结束,每隔几天测量一次肿

瘤体积。与以100μg/kg剂量给予靶向GFP的TriTAC的小鼠相比,在以10和100μg/kg的剂量注射DLL3靶向三特异性分子的小鼠中观察到肿瘤生长的显著抑制,如图59所示。

[0450] 实施例15:示例性DLL3靶向三特异性蛋白对SHP77异种移植物生长的抑制

[0451] 对于本研究,在第0天将$5x10^6$个人类T细胞和$5x10^6$个SHP77小细胞肺癌细胞注入小鼠体内。在第1天到第10天,每天向小鼠腹膜内注射1、10或100μg/kg剂量的DLL3靶向三特异性分子(以CAT构型;SEQ ID No.1890),或100μg/kg剂量的阴性对照靶向GFP的TriTAC。从第6天开始到第28天结束每隔几天测量一次肿瘤体积。与以100μg/kg剂量给予靶向GFP的TriTAC的小鼠相比,在10和100μg/kg剂量下在DLL3靶向三特异性蛋白注射的小鼠中观察到了肿瘤生长的显著抑制,如图60所示。

[0452] 实施例16:示例性DLL3靶向三特异性蛋白的药代动力学谱

[0453] 当以0.3mg/kg给药时,DLL3靶向三特异性蛋白在食蟹猴中的半衰期为约3天至约3.9天

[0454] 对于本研究,向食蟹猴静脉内注射0.3mg/kg剂量的示例性DLL3靶向三特异性分子(以CAT或TAC构型;SEQ ID No.1890和SEQ ID No.1891),并在注射后不同时间点采集血清样品。每个剂量注射两只猴子。在电化学发光测定中,使用识别三特异性分子的抗独特型抗体来测量血清中DLL3靶向三特异性分子的量。图61示出了在不同时间点DLL3靶向三特异性分子水平的血清水平的图。然后将数据用于计算DLL3靶向三特异性分子的药代动力学性质,如表15所示。基于药代动力学数据,可以考虑每周一次或两次的人用给药时间表。

[0455] 表15:示例性DLL3靶向三特异性分子的药代动力学

[0456]

ID	半衰期 (h)	AUC 0-inf (h*nM)	CL (L/h/kg)	Vss (l/kg)
1	93.1	7210	0.000832	0.0869
2	72.4	6690	0.000896	0.0731
3	82.6	7900	0.00076	0.0767
4	77	7890	0.00076	0.0712

[0457] 当以1或10mg/kg给药时,DLL3靶向三特异性蛋白在食蟹猴中的半衰期为约2.8至约3.3天:

[0458] 对于本研究,向食蟹猴静脉内注射1mg/kg或10mg/kg剂量的示例性DLL3靶向三特异性分子,并在注射后不同时间点采集血清样品。每个剂量注射两只猴子。在电化学发光测定中,使用识别TriTAC分子的抗独特型抗体来测量血清中DLL3靶向TriTAC的量。图62示出了在不同时间点DLL3靶向三特异性分子水平的血清水平的图。然后将数据用于计算该TriTAC分子的药代动力学性质,如表16所示。药代动力学数据提示每周一次或两次给药。

[0459] 表16:示例性DLL3靶向三特异性分子的的药代动力学

[0460]

剂量 (mg/kg)	半衰期(h)	C_{max} (nM)	AUC 0-inf (h*nM)	CL (mL/h/kg)	Vss (l/kg)
1	67.5	493	23,800	0.79	63.8
10	78.6	4,492	236,500	0.80	71.9

[0461] 当以最高10mg/kg的单次剂量给予时,示例性DLL3靶向三特异性蛋白在食蟹猴中可耐受:

[0462] 观察到血清细胞因子水平的短暂增加,主要是在以10mg/kg的剂量施用示例性DLL3靶向三特异性蛋白(以CAT构型)时(图63;IFNγ-图63上图,IL-6图63第二幅图;IL-10图63第三幅图)。还观察到瞬时T细胞边缘化和T细胞活化(数据未显示)。在终末和恢复安乐死时,未观察到与DLL3三特异性蛋白相关的肉眼发现或器官重量差异,而在恢复安乐死时,未观察到与DLL3三特异性蛋白相关的显微镜下发现。

[0463] 为了证明在向食蟹猴施用后,DLL3靶向TriTAC保留细胞引导的杀伤活性,在DMS53 TDCC测定检测了在给药后168小时收集的10mg/kg剂量组的血清样品,并将其与新鲜融化的DLL3靶向TriTAC进行比较。对于血清样品和新鲜融化的蛋白观察到相同的细胞DMS53细胞杀伤(图64),表明DLL3靶向TriTAC在食蟹猴给药1周后保留了引导T细胞杀死靶细胞的能力。

[0464] 实施例17:异种移植肿瘤模型

[0465] 在异种移植模型中评价本公开的示例性抗DLL3靶向三特异性蛋白。

[0466] 向雌性免疫缺陷NOD/scid小鼠进行亚致死照射(2Gy),并将$1x10^6$个NCI-H28细胞皮下接种到它们的右背侧。当肿瘤达到100至200mm^3时,将动物分成3个处理组。第2组和第3组(各8只动物)腹膜内注射$1.5x10^7$个活化的人T细胞。三天后,用示例性DLL3三特异性抗原结合蛋白的总共9个静脉内剂量(如1、10、50或100μg/kg)(qdx9d)处理第3组的动物。第1组和第2组仅用媒介物处理。测量体重和肿瘤体积30天。

[0467] 与相应媒介物处理的对照组相比,预期用前述实施例的示例性DLL3靶向三特异性蛋白治疗的动物具有统计学上显著的肿瘤生长延迟。

[0468] 实施例18:关于将示例性DLL3三特异性抗原结合蛋白(抗DLL3三特异性蛋白)施用于神经内分泌癌症患者的概念验证临床试验方案

[0469] 这是用于研究示例性DLL3三特异性抗原结合蛋白作为神经内分泌癌症治疗的I/II期临床试验。

[0470] 研究结局指标:

[0471] 主要:示例性DLL3靶向三特异性蛋白的最大耐受剂量。

[0472] 次要:确定示例性DLL3靶向三特异性蛋白的体外反应是否与临床反应相关

[0473] I期

[0474] 最大耐受剂量(MTD)在该试验的I期部分确定。

[0475] 1.1最大耐受剂量(MTD)在该试验的I期部分中确定。

[0476] 1.2满足合格性标准的患者加入试验中,以评价示例性DLL3靶向三特异性蛋白。

[0477] 1.3目标是确定示例性抗DLL3三特异性蛋白可以在参与者中安全地施用而没有严重的或难以处理的副作用的最高剂量。给定的剂量取决于之前已经入选该研究的参与者的数目以及剂量耐受程度。并非所有参与者都接受相同的剂量。

[0478] II期

[0479] 2.1随后的II期部分以MTD进行治疗,目的是确定采用示例性DLL3靶向三特异性蛋白的疗法是否会导致至少20%的反应率。

[0480] II期的主要结果---确定采用示例性DLL3靶向三特异性蛋白的疗法是否会致使至少20%的患者实现临床反应(强烈反应(blast response)、轻微反应、部分反应或完全反应)。

[0481] 合格性:活检证实神经内分泌肿瘤,生长抑素受体PET证实为生长抑素受体阳性。

[0482] 所有地点或来源均有资格。

[0483] 允许功能性和非功能性肿瘤。

[0484] 不适合进行外科手术缩减。

[0485] ECOG体力状态为0、1或2

[0486] 年龄>18岁。

[0487] 能够理解书面知情同意文件并愿意签字。

[0488] 虽然本文已经显示并描述了本发明的优选实施方案,但是对于本领域技术人员显而易见的是,这些实施方案仅以示例的方式提供。在不脱离本发明的情况下,本领域技术人员现将想到许多变化、改变和替换。应当理解,在实施本发明的过程中可以采用本文所述的本发明实施方案的各种替代方案。旨在以所附权利要求书限定本发明的范围,由此涵盖在这些权利要求范围内的方法和结构及其等同物。

[0489]

SEQ. ID NO.	名称	序列
1	DL1	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIFSIASMGWYRQAPGKQRELVAVITSFSS TNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNARYFERTDWGQGTQ VTVSS
2	DL74	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAAPGSIFSIASMGWYRQAPGKQRELVAVITSFSS TNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNARYFERTDWGQGTQ VTVSS
3	DL31	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIFSIASMAWYRQAPGKQRELVAAITSFSS TNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNARYFERTDWGQGTQ VTVSS
4	DL3	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASESIFSINVMAWHRQAPGKQRELVARITSGGS TNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCGAYQGLYAYWGQGT QVTVSS
5	DL80	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVASGSSFSITSMAWYRQAPGKQRDLVAAITSFG STNYADSVKDRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNGRVFDHVYWGQGT QVTVSS
6	DL18	QVQLQESGGGLVQAGGSLKLSCAASSSIFSISSMSWYRQAPGKQRELVAAITTFDY TNYADSVKGRFTISRDNAKNMMYLQMNSLKPEDTAVYLCNARAFGRDYWGQGT QVTVSS
7	DL94	QVQLQESGGGLVQAGGSLKLSCAASSSIFSISSMSWYRQAPGKQRELVAAITSFGST NYADSVKGRFTISRDNAKNMMYLQMNSLKPEDTAVYRCNARTMGRDYWGQGT QVTVSS
8	DL17	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTLNIKIMAWHRQAPGKQRELVATLTSGG NTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLQPEDTAVYYCGLWDGVGGAYWGR GTQVTVSS
9	DL46	QVQLQESGGGLVQPGGSLRISCAASGSTLNIKIMAWHRQAPGKQRELVATLTSGG NTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLQPEDTAVYYCGLWDGVGGAYWGR GTQVTVSS
10	DL15	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFNIKTMAWHRQAPGNQRELVATLTSG GNTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCGLWNGVGGAYWG RGTQVTVSS
11	DL26	QVQLQDGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTFNIKLMAWHRQAPGNQRELVATLTSGG NTNYADSVKGRFTISRDNASNIVYLQMNSLKPEDTAVYYCGLWDGVGGAYWGR GTQVTVSS
12	DL83	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFNFKIMAWHRQAPGKQRELVASLTSEG LTNYRDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYYCGLWDGVGGAYWGR GTQVTVSS

[0490]

13	DL5	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFMFSSYSMSWYRQAPGKQRELVAAITTW GSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVWLQMNSLEPEDTAVYFCNARSWNNYWGQG TQVTVSS
14	DL22	QVQLQESGGGLVQVGGSLRLSCAASGFMFSSYSMSWYRQAPGKQRELVAAITSY GSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVWLQMNSLKPEDTAVYFCNARSWNNYWGQG TQVTVSS
15	DL85	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHSMSWYRQAPGKQRELVAAITTYG STNYIDSVKGRFTISRDNTKNTVYLQMNSLKPEDTAVYFCNARSWNNYWGQGTQ VTVSS
16	DL69	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVASGSSFSHNTMGWYRQAPGKQRDLVARITTF GTTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNGESFGRIWYNWG QGTQVTVSS
17	DL27	QVQLQESGGGLVQAGASLRLTCTASGGRFSYATMGWSRQAPGKQREMVARITSS GFSTNYADSVKGRFTISRDNAKNAVYLQMDSLKPEDTAVYYCNAQHFGTDSWGQ GTQVTVSS
18	DL51	QVQLQESGGGLVQAGASLRLTCTASGSRFSYATMGWSRQAPGKQRELVARITSSG FSTNYADSVKGRFTISRDNAKNAVYLQMDSLKPEDTAVYYCNAQQFGTDSWGQG TQVTVSS
19	DL54	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFTSNVMGWHRQAPGKQRELVANMHS GGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNIVYLQMNNLKIEDTAVYYCRWYGIQRAEGYW GQGTQVTVSS
20	DL11	QVQLQESGGGLVVAGGSLRLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISVD GSTNYADSVKGRFTVSRDNAKNTVYLQMNSLQPEDTAVYYCYAYRWVGRDTYW GQGTQVTVSS
21	DL19	QVQLQESGGGLVVAGGSLRLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISVD GSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLQPEDTAVYYCYAYRWVGRDTYW GQGTQVTVSS
22	DL68	QVQLQESGGGLVVSGGSLRLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISVDG STNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLQPEDTAAYYCYAYRWVGRDTYWG QGTQVTVSS
23	DL14	QVQLQESGGGLVVAGGSLRLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISVD GSTNYADSVKGRFTISRDNAENTVYLQMNSLQPEDTAVYYCYAYRWEGRDTYW GQGTQVTVSS
24	DL67	QVQLQESGGGLVVAGGSLRLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISVD GSTNYADSVKGRFTISRDNAENTVYLQMNSLQPEDTAVYYCYAYRWEGRNTYW GQGTQVTVSS
25	DL56	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISTDG STNYVDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLQPEDTAVYYCYAYRWVGRYTYWG QGTQVTVSS
26	DL13	QVQLQESGGGLVVAGGSLRLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISTDG TTNYVDSVKDRFTISRDNAKNTVYLQMNSLQPEDTAAYYCYAYRWVGRDTYWG QGTQVTVSS
27	DL77	QVQLQESGGGLVVAGGSLRLSCAASGSSVSFLSIAWYRQAPGKKRELVAGISTDGT TNYVDSVKDRFTISRDNAKNTVYLQMNSLQPEDTAAYYCYAYRWVGRDTYWGQ GTQVTVSS
28	DL79	QVQLQESGGGLVQAGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISTDG TTNYVDSVKDRFTISRDNAKNTVYLQMNSLQPEDTAAYYCYAYRWVGRDTYWG QGTQVTVSS
29	DL20	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISTDG STNYADSVKGRFTISEGNAKNTVDLQMNSLQPEDTAVYYCYAYRWVDRYTYWG QGTQVTVSS
30	DL41	QVQLQESGGGLVVAGGSLRLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISTDG STNYADSVKGRFTISEDNAKNTVDLQMNSLQPEDTAVYYCYAYRWIDRYTYWGQ GTQVTVSS
31	DL59	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISTDG STNYADSVKGRFTISEDNAKNTVDLQMNSLQPEDTAVYYCYAYRWVDRYTYWG QGTQVTVSS
32	DL16	QVQLQESGGGLVVAGGSLRLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISSDG STNYVDSVKGRFTISRDNAKNIVFLQMNSLQPQDTAVYYCYAYRWVGRDTYWGQ GTQVTVSS

[0491]

33	DL6	QVQLQESGGGLVVAGGSLRLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISAD GSTDYIDSVKGRFTISRDSANNTMYLQMNSLQPEDTAVYYCYAYRWTTRYTYWG QGTQVTVSS
34	DL84	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLDYYAIGWYRQAPGKKRELVAGISSDG STHYVDSVKGRFAISRDNAENTVYLQMNDLQPDDTAVYYCYAYRWVGGYTYWG QGTQVTVSS
35	DL2	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCYYFRTVAASSMQYW GQGTQVTVSS
36	DL43	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVFYCYYFRTVSGSSMRYW GQGTQVTVSS
37	DL92	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITSSVYSMGWYRQAPGKQRELVAGSSSD GSTHYVDSVRGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLKPEDTAVYYCYANRGFAGAPSYW GQGTQVTVSS
38	DL10	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTSMFNSMGWHRQAPGKQRELVAIIRSG GSSNYADTVKGRFTISRDNTKNTVYLQMNDLKPEDTAVYYCFYYFQSSYWGQGT QVTVSS
39	DL82	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTSMVNSMGWHRQAPGKQRELVALITSG GSSNYADTVKGRFTISRDNTKNTVYLQMNDLKPEDTAVYYCFYYFQSSYWGQGT QVTVSS
40	DL23	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSVSMFNSMGWHRQPPGKQRELVAIITSGG SSNYADTVKGRFTISRDNTKNTVYLQMNDLKPEDTAVYYCFYYFQSSYWGQGTQ VTVSS
41	DL42	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCTASGSIFSIAVMGWYRQVPGKRREWVATIFDGS YTNYADSVKGRFTISRDNARNKVYLQMNNLKPEDTAVYYCQTHWTQGSVPKES WGQGTQVTVSS
42	DL45	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVASSGIFSDMSMVWYRQAPGKQRELVASITTFG STNYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSGRSYSSDYWGRGT QVTVSS
43	DL58	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVASGSISSIIVMGWSRQAPGKQRESVATITRDGT RNYADSLKGRFTISRDNAKNTSYLQINSLKPEDTAVYSCYARYGDINYWGKGTQV TVSS
44	DL70	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVASGSISSIIVMGWSRQAPGKQRESLATISRGGT RTYADSVKGRFTISRDNAKNTSYLQMNSLKPEDTAVYSCYARYGDINYWGKGTQ VTVSS
45	DL89	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVASGSIFTTNSMGWHRQGPGKQRELVALIGSAG STKYADSVKGRFTISRDNAKNTVSLQMDSLKPEDTAVYYCFYYDSRSYWGQGTQ VTVSS
46	DL38	QVQLQESGGGMVQPGGSLRLSCAASGSREISTMGWHRQAPGKQRELAARITSGGI TKYADSVKGRFTISRDNAKKTVYLQMNSLKSEDTAVYYCFAYDNINAYWGQGTQ VTVSS
47	DL52	QVQLQESGGGWVQAGGSLRLSCAASGSREISTMGWHRQAPGKQRELAARITSGGI TKYADSVKGRFTISRDNAKKTVYLQMNSLKSEDTAVYYCFAYDNINAYWGQGTQ VTVSS
48	DL64	QVQLQESGGGWVQAGGSLRLSCTASGSREISTMGWHRQAPGKQRELAARITSGGI TKYADSVKGRFTISRDNAKKTVYLQMDSLKSEDTAVYYCFAYDNINAYWGQGTQ VTVSS
49	DL33	QVQLQESGGGSVQAGRSLGLSCAASGSREISTMGWHRQAPGKQRELAARITSGGIT KYADSVKGRFTISRDNAKKTVYLQMNSLKSEDTAVYYCFAYDNINAYWGQGTQV TVSS
50	DL12	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCTASGSIFRGAAMYWHRQAPGKQRELVAAITTSG NTSYADSVKGRFTISRDNAKNTMYLQIISLKPEDTAVYYCAFWIAGKAYWGQGTQ VTVSS
51	DL29	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSISSFNFMSWHRQAPGKERELAGVITRGG ATNYADSVKGRFTISRDNVKNTVYLQMNGLKPEDTAVYYCHGRSQLGSTWGQGT QVTVSS
52	DL61	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCLASGTIFTASTMGWHRQPPGKQRELVASIAGDG RTNYAESTEGRFTISRDDAKNTMYLQMNSLKPEDTAVYYCYAYYLDTYAYWGQ GTQVTVSS

[0492]

53	DH1	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSIFSIASMGWYRQAPGKQRELVAVITSFSSTNYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCNARYFERTDWGQGTLVTVSS
54	DH10	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGRTSMFNSMGWHRQAPGKQRELVAIIRSGGSSNYADTVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCFYYFQSSYWGQGTLVTVSS
55	DH11	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISVDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWVGRDTYWGQGTLVTVSS
56	DH12	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCTASGSIFRGAAMYWHRQAPGKQRELVAAITTSGNTSYADSVKGRFTISRDNAKNSMYLQMNSLRAEDTAVYYCAFWIAGKAYWGQGTLVTVSS
57	DH15	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSTFNIKTMAWHRQAPGNQRELVATLTSGGNTNYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCGLWNGVGGAYWGQGTLVTVSS
58	DH17	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSTLNIKIMAWHRQAPGKQRELVATLTSGGNTNYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCGLWDGVGGAYWGQGTLVTVSS
59	DH18	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASSSIFSISSMSWYRQAPGKQRELVAAITTFDYTNYADSVKGRFTISRDNAKNSMYLQMNSLRAEDTAVYYCNARAFGRDYWGQGTLVTVSS
60	DH2	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKNYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVAASSMQYWGQGTLVTVSS
61	DH22	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGFMFSSYSMSWYRQAPGKQRELVAAITSYGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCNARSWNNYWGQGTLVTVSS
62	DH23	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSVSMFNSMGWHRQPPGKQRELVAIITSGGSSNYADTVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCFYYFQSSYWGQGTLVTVSS
63	DH27	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCTASGGRFSYATMGWSRQAPGKQREMVARITSSGFSTNYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCNAQHFGTDSWGQGTLVTVSS
64	DH29	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSISSFNFMSWHRQAPGKERELAGVITRGGATNYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCHGRSQLGSTWGQGTLVTVSS
65	DH3	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASESIFSINVMAWHRQAPGKQRELVARITSGGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCGAYQGLYAYWGQGTLVTVSS
66	DH38	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSREISTMGWHRQAPGKQRELAARITSGGITKYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCFAYDNINAYWGQGTLVTVSS
67	DH42	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCTASGSIFSIAVMGWYRQVPGKRREWVATIFDGSYTNYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCQTHWTQGSVPKESWGQGTLVTVSS
68	DH43	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
69	DH45	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASSGIFSDMSMVWYRQAPGKQRELVASITTFGSTNYADPVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCSGRSYSSDYWGQGTLVTVSS
70	DH5	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGFMFSSYSMSWYRQAPGKQRELVAAITTWGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCNARSWNNYWGQGTLVTVSS
71	DH51	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCTASGSRFSYATMGWSRQAPGKQRELVARITSSGFSTNYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCNAQQFGTDSWGQGTLVTVSS
72	DH54	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSTFTSNVMGWHRQAPGKQRELVANMHSGGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCRWYGIQRAEGYWGQGTLVTVSS

[0493]

73	DH56	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISTDGSTNYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWVGRYTYWGQGTLVTVSS
74	DH58	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSISSIIVMGWSRQAPGKQRESVATITRDGTRNYADSLKGRFTISRDNAKNSSYLQMNSLRAEDTAVYYCYARYGDINYWGQGTLVTVSS
75	DH6	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRYTYWGQGTLVTVSS
76	DH61	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCLASGTIFTASTMGWHRQPPGKQRELVASIAGDGRTNYAESTEGRFTISRDNAKNSMYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYYLDTYAYWGQGTLVTVSS
77	DH67	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISVDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWEGRNTYWGQGTLVTVSS
78	DH69	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSSFSHNTMGWYRQAPGKQRDLVARITTFGTTNYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCNGESFGRIWYNWGQGTLVTVSS
79	DH70	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSISSIIVMGWSRQAPGKQRESLATISRGGTRTYADSVKGRFTISRDNAKNSSYLQMNSLRAEDTAVYYCYARYGDINYWGQGTLVTVSS
80	DH80	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSSFSITSMAWYRQAPGKQRDLVAAITSFGSTNYADSVKDRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCNGRVFDHVYWGQGTLVTVSS
81	DH82	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGRTSMVNSMGWHRQAPGKQRELVALITSGGSSNYADTVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCFYYFQSSYWGQGTLVTVSS
82	DH83	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSTFNFKIMAWHRQAPGKQRELVASLTSEGLTNYRDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCGLWDGVGGAYWGQGTLVTVSS
83	DH84	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGFTLDYYAIGWYRQAPGKKRELVAGISSDGSTHYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWVGGYTYWGQGTLVTVSS
84	DH89	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSIFTTNSMGWHRQGPGKQRELVALIGSAGSTKYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCFYYDSRSYWGQGTLVTVSS
85	DH92	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGITSSVYSMGWYRQAPGKQRELVAGSSSDGSTHYVDSVRGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYANRGFAGAPSYWGQGTLVTVSS
86	DH94	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASSSIFSISSMSWYRQAPGKQRELVAAITSFGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNSMYLQMNSLRAEDTAVYYCNARTMGRDYWGQGTLVTVSS
87	1A01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGFTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSFVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRHVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
88	1A03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSSRYWGQGTLVTVSS
89	1A04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYEDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMRYWGQGTLVTVSS
90	1A05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSPSSINAMGWYRRAPGKQRELSAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVRGSSMSYWGQGTLVTVSS
91	1A06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELAAGISSDGSSVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSKRYWGQGTLVTVSS
92	1A07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSISSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRMVSGSSMRYWGQGTLVTVSS

[0494]

93	1A09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KLYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVQGSSMRYWG QGTLVTVSS
94	1A010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAYGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVYGSSMRYW GQGTLVTVSS
95	1A011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSYRYWG QGTLVTVSS
96	1A012	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYSDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVLGSSMRYWG QGTLVTVSS
97	1B01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSIINAMGWYRRAPGKQRELAAGISSDGS KVIADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRRVSGSSMRYWG QGTLVTVSS
98	1B02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KIYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMRYWG QGTLVTVSS
99	1B03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGKTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYTDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSARYW GQGTLVTVSS
100	1B04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SLVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRIVRGSSMRYW GQGTLVTVSS
101	1B05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYYRTVSGSSMRYW GQGTLVTVSS
102	1B07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSGSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYSDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRHVSGSSMRYW GQGTLVTVSS
103	1B08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRFVSGSSMRYW GQGTLVTVSS
104	1B09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMRYWG QGTLVTVSS
105	1B010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSRINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTKSGSSMRYW GQGTLVTVSS
106	1B011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSRINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVYGSSMRYW GQGTLVTVSS
107	1C01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYRDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMGYWG QGTLVTVSS
108	1C02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYSDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMRSWG QGTLVTVSS
109	1C03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDNS KVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVGGSSMRYW GQGTLVTVSS
110	1C04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGNTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMRYW GQGTLVTVSS
111	1C05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSHMRYW GQGTLVTVSS
112	1C06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSIINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYEDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRAVSGSSMRYWG QGTLVTVSS

[0495]

113	1C07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMRYWG QGTLVTVSS
114	1C08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSRINAMGWYRRAPGKQRELPAGISSDGS KVYAVSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSPMRYWG QGTLVTVSS
115	1C010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSRINAMGWYRRAPGKQRELVAGVSSDG SKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMSYW GQGTLVTVSS
116	1C011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYEDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMRYW GQGTLVTVSS
117	1C012	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGITSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYAGSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVRGSSMRYW GQGTLVTVSS
118	1D01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSDINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDK SKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVRGSSMRYW GQGTLVTVSS
119	1D02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSNGS KVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRQVSGSSMRYW GQGTLVTVSS
120	1D03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVLADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRIVSGSSMGYWG QGTLVTVSS
121	1D04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSKNAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGASMRYW GQGTLVTVSS
122	1D06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDNS KVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVHGSSMRYW GQGTLVTVSS
123	1D08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGLTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRMVSGSSMRY WGQGTLVTVSS
124	1D09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYTDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTISGSSMRYWG QGTLVTVSS
125	1D010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSNNAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYTDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTRSGSSMRYW GQGTLVTVSS
126	1D011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDNS KVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGHSMRYW GQGTLVTVSS
127	1D012	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSHINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SRVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGGSMRYW GQGTLVTVSS
128	1E02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGQTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SQVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTKSGSSMRYW GQGTLVTVSS
129	1E04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSRINGMGWYRRAPGKQRELPAGISSDGS KAYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTASGTSMRYWG QGTLVTVSS
130	1E05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSVINAMAWYRRAPGKQRELAAGISSDG SKVYAKSAKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFNTVSGSSMRYW GQGTLVTVSS
131	1E07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYNDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVRGSSQRYWG QGTLVTVSS
132	1E08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGKTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVIADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVLGSSMRYW GQGTLVTVSS

[0496]

133	1E09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYTDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTRSGSSMRYWG QGTLVTVSS
134	1E010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSVSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGLSMRYW GQGTLVTVSS
135	1E011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGNTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYYDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVRGSSQRYW GQGTLVTVSS
136	1E012	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSTNAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMVYW GQGTLVTVSS
137	1F01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYGDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSRSSMRYWG QGTLVTVSS
138	1F02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELAAGISSDQS KVYADSAKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMSYWG QGTLVTVSS
139	1F04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGGTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYSDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSARYW GQGTLVTVSS
140	1F05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTRSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFHTVSGSSMRYW GQGTLVTVSS
141	1F06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVIADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVLGSSMRYW GQGTLVTVSS
142	1F07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVDADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMRYWG QGTLVTVSS
143	1F08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYKDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRNVSGSSMRYW GQGTLVTVSS
144	1F09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGNTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSNG SKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVTGSSMRYW GQGTLVTVSS
145	1F010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSRINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYKDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMRYW GQGTLVTVSS
146	1F011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVKGSSMRYW GQGTLVTVSS
147	1F012	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGLTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYQDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTNSGSSMRYW GQGTLVTVSS
148	1G01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYAESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGASMRYWG QGTLVTVSS
149	1G04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSTNAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVLADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVNLSSMRYW GQGTLVTVSS
150	1G05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KYYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVTGSSMRYWG QGTLVTVSS
151	1G06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYAVSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRKVSGSSARYWG QGTLVTVSS
152	1G07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVVADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTYSGSSMRYWG QGTLVTVSS

[0497]

153	1G09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSKSSMRYWG QGTLVTVSS
154	1G011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFKTVSGSSMRYWG QGTLVTVSS
155	1H01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELAAGISSDNS KVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTRSGSSMRYWG QGTLVTVSS
156	1H02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSKSSINAMGWYRRAPGKQRELAAGISSDG SKVYAQSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTSSGSSMRYW GQGTLVTVSS
157	1H06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRFLSGSSMRYW GQGTLVTVSS
158	1H07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAFGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYSDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMRYWG QGTLVTVSS
159	1H08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTFSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVLADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRLVSGSSMRYWG QGTLVTVSS
160	1H010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTRSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYNDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMRFW GQGTLVTVSS
161	1H011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYNDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTQSGSSMRYWG QGTLVTVSS
162	1H012	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMPYWG QGTLVTVSS
163	2A01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVVADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTLSGSSMRYWG QGTLVTVSS
164	2A03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYGDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSAMRYW GQGTLVTVSS
165	2A04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYTDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTTSGSSMRYWG QGTLVTVSS
166	2A05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGRTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYNDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGTSMRYW GQGTLVTVSS
167	2A06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSRNAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVTADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTRSGSSMRYW GQGTLVTVSS
168	2A08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTKSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYRDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTSSGSSMRYW GQGTLVTVSS
169	2A09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSRNAMGWYRRAPGKQRELVAGISSNG SKVYSDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMSYW GQGTLVTVSS
170	2A011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYSDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRPVSGSSMRYWG QGTLVTVSS
171	2B01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSLINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRHVSGSSMRYW GQGTLVTVSS
172	2B02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTKSGSSMRYWG QGTLVTVSS

[0498]

173	2B03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS LVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFTTVSGSSMRYWG QGTLVTVSS
174	2B05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG TKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFHTVSGSSMRYW GQGTLVTVSS
175	2B07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAFGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVRGSSMRYW GQGTLVTVSS
176	2B010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSRNAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKLYLDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVLGSSMRYW GQGTLVTVSS
177	2B011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGNTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SRVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMRSW GQGTLVTVSS
178	2B012	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYNDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVRGSSMRYW GQGTLVTVSS
179	2C01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTASINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRYVSGSSMRYW GQGTLVTVSS
180	2C02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAVGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVYGSSMRYW GQGTLVTVSS
181	2C04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSRNAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKLYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVLGSSMRYW GQGTLVTVSS
182	2C06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTNSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYKDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYYRTVSGSSMRYW GQGTLVTVSS
183	2C07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRSVSGSSMRYWG QGTLVTVSS
184	2C08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSRINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYQDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRRVSGSSMRYW GQGTLVTVSS
185	2C09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVPSGSTSNINAMGWYRRAPGKQRELPAGISSDGT KIYADSAKVPFTITRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGTSMRYWG QGTLVTVSS
186	2C010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSKINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDR SKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVAGSSMRYW GQGTLVTVSS
187	2D02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINALGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS LVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRIVSGSSMRYWG QGTLVTVSS
188	2D03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGKTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGVSMRYW GQGTLVTVSS
189	2D04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAVGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYRDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVQGSSMRYW GQGTLVTVSS
190	2D05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSRINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTASGSSMRYW GQGTLVTVSS
191	2D06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYSDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSSRYWG QGTLVTVSS
192	2D07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAVGWYRRAPGKQRELVAGISSDGT KVYRDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVQGSSMRYW GQGTLVTVSS

[0499]

193	2D09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSINAMGWYRRAPGKQRELAAGISSDG SKVYNDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVRGSSMRYW GQGTLVTVSS
194	2D010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTKSGSSMRYWG QGTLVTVSS
195	2D011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVWGSSMRY WGQGTLVTVSS
196	2D012	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGKTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYTDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTRSGSSMRYW GQGTLVTVSS
197	2E01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPFKQGELPAGISPDGT KAYADSAKVRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFHTVCGTSMGYW GQGTLVTVSS
198	2E02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSAINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSQRYW GQGTLVTVSS
199	2E05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSPSSINAYGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYSDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMSYWG QGTLVTVSS
200	2E06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYASSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVRGSSMRYWG QGTLVTVSS
201	2E08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSRSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISADG SKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTQSGSSMRYW GQGTLVTVSS
202	2E09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSVSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYASSAKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTLSGSSMRYW GQGTLVTVSS
203	2E010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFHTVSGSSMRYWG QGTLVTVSS
204	2E011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDGSS VYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRRVSGSSMRYWGQ GTLVTVSS
205	2F01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYSDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRLVSGSSMRYWG QGTLVTVSS
206	2F02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAVGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYAGSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSYMRYW GQGTLVTVSS
207	2F03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELAAGISSDNS KVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVGGSSMRYW GQGTLVTVSS
208	2F06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAYGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS AVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTHSGSSMRYWG QGTLVTVSS
209	2F07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAVGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS SVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSTSSMRYWG QGTLVTVSS
210	2F08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSKSSINAMGWYRRAPGKQRELPAGISSNGT KVYADSAKVRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVLGTSMRYW GQGTLVTVSS
211	2F09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KLYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMRYWG QGTLVTVSS
212	2F11	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSVSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYKDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMGYW GQGTLVTVSS

[0500]

213	2G03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS LVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMRAWG QGTLVTVSS
214	2G04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS LVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRILSGSSMRYWG QGTLVTVSS
215	2G07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVQGSSMRYW GQGTLVTVSS
216	2G08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSYINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGQSMGYW GQGTLVTVSS
217	2G09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGVSSDG SKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSARYW GQGTLVTVSS
218	2G011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELPAGISRDGS KVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRYVSGSSMRYW GQGTLVTVSS
219	2H010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELAAGISSDGS KLYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSMRYWG QGTLVTVSS
220	2H011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSRINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRRVSGSSMRYW GQGTLVTVSS
221	2H02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELAAGISSDGS KVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFHTVSGSSMRYWG QGTLVTVSS
222	2H03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRQVSGSSMRYW GQGTLVTVSS
223	2H04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDTS KVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSYMRYW GQGTLVTVSS
224	2H06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSTINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTASGSSMRYW GQGTLVTVSS
225	2H07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAVGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS TVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGHSMRYWG QGTLVTVSS
226	2H08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELAAGISKDG SKVYADSAKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSSRYW GQGTLVTVSS
227	2E05-M106Y	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSPSSINAYGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYSDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSYSYWG QGTLVTVSS
228	2E05-M106Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSPSSINAYGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYSDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSQSYWG QGTLVTVSS
229	3A01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVKFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRYTYWGQ GTLVTVSS
230	3A02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSLAWYRQAPGKKRELVAGISADGS TAYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRYTYWGQG TLVTVSS
231	3A03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISRDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRRTYWGQ GTLVTVSS
232	3A04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSQVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISRDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRYIYWGQ GTLVTVSS

[0501]

233	3A05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISEAG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQ GTLVTVSS
234	3A06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLRCAASGSKVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STDYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRYTYWG QGTLVTVSS
235	3A08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVGFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STDYIRSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQ GTLVTVSS
236	3A09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG SVDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRYIYWGQ GTLVTVSS
237	3A010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STLYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRRTYWGQ GTLVTVSS
238	3A011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSLAWYRQAPGKKRELVAGISTDGS TDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQG TLVTVSS
239	3B01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISGDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRYTYWGQ GTLVTVSS
240	3B02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVQFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STDYINSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQ GTLVTVSS
241	3B04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSNVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISARG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYHWTTRYTYWGQ GTLVTVSS
242	3B05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSSVKFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STTYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRRTYWGQ GTLVTVSS
243	3B06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGKSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISKDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRYTYWGQ GTLVTVSS
244	3B07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STTYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRYTYWGQ GTLVTVSS
245	3B09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSHVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISANG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRYAYWGQ GTLVTVSS
246	3B010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISRDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWVTRYTYWGQ GTLVTVSS
247	3B011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG SADYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWVTRYTYWGQ GTLVTVSS
248	3C01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISAHG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWSTRYTYWGQ GTLVTVSS
249	3C02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STIYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQ GTLVTVSS
250	3C03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISRDG STVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRGTYWGQ GTLVTVSS
251	3C04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSHVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG PTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWDTRYTYWGQ GTLVTVSS
252	3C05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STTYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRRTYWGQ GTLVTVSS

[0502]

253	3C06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGTSVSFLSIAWYRQAPGKKRELVAGISADGS TDYIASVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQG TLVTVSS
254	3C08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVKFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISLDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTGRYTYWGQ GTLVTVSS
255	3C09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STIYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQ GTLVTVSS
256	3C011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISAHG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQ GTLVTVSS
257	3D01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISRDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWITRYTYWGQ GTLVTVSS
258	3D02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISRDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWITRYTYWGQ GTLVTVSS
259	3D03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVVFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG SMDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWG QGTLVTVSS
260	3D05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRYTYWGQ GTLVTVSS
261	3D07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWTTRYTYWGQ GTLVTVSS
262	3D08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISANG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTNRYTYWGQ GTLVTVSS
263	3D09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSRLSMAWYRQAPGKKRELVAGISANG STTYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRYRYWGQ GTLVTVSS
264	3D010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSKSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STSYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRYTYWGQ GTLVTVSS
265	3D011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSRLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG SRDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRYKYWGQ GTLVTVSS
266	3E01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVKFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STMYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWHTRYTYWG QGTLVTVSS
267	3E02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSGVRFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISPDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRYTYWGQ GTLVTVSS
268	3E03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISGDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWMTRYTYWG QGTLVTVSS
269	3E04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVHFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISRDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRYRYWGQ GTLVTVSS
270	3E09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISRDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWSTRYTYWGQ GTLVTVSS
271	3E011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSKVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISRDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRYTFWGQ GTLVTVSS
272	3F03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQ GTLVTVSS

[0503]

273	3F05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSKVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISTDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRRTYWGQ GTLVTVSS
274	3F06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STSYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWATRYTYWGQ GTLVTVSS
275	3F08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STLYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWHTRYTYWGQ GTLVTVSS
276	3F09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISRDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWGTRYTYWGQ GTLVTVSS
277	3F010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASYSSVSRLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRNTYWGQ GTLVTVSS
278	3F011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISTDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQ GTLVTVSS
279	3G01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STLYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRYAYWGQ GTLVTVSS
280	3G02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG RTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQ GTLVTVSS
281	3G04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STIYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRRTYWGQ GTLVTVSS
282	3G06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVKFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STLYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRRTYWGQ GTLVTVSS
283	3G07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISRDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTSRYTYWGQ GTLVTVSS
284	3G08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISKDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRVTYWGQ GTLVTVSS
285	3G09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSVLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STDYIGSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRTTYWGQ GTLVTVSS
286	3G010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISVDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQ GTLVTVSS
287	3G011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STGYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWATRYTYWGQ GTLVTVSS
288	3H01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSSVKFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISGDG STTYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRRTYWGQ GTLVTVSS
289	3H03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISTDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYALRWTTRYTYWGQ GTLVTVSS
290	3H06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSQLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STDYFDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRGTYWGQ GTLVTVSS
291	3H07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STSYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQ GTLVTVSS
292	3H09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASKSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRATYWGQ GTLVTVSS

[0504]

293	3H010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STAYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRRTYWGQ GTLVTVSS
294	3H011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVKFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWPTRYTYWGQ GTLVTVSS
295	4A01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISQDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQ GTLVTVSS
296	4A02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISNDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWKTRYTYWGQ GTLVTVSS
297	4A04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISARG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWSTRYTYWGQ GTLVTVSS
298	4A05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSLAWYRQAPGKKRELVAGISADGS TDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWKTRRTYWGQG TLVTVSS
299	4A06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISRDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRRTYWGQ GTLVTVSS
300	4A07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSKVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STLYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRYRYWGQ GTLVTVSS
301	4A08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STNYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQ GTLVTVSS
302	4A010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRYKYWGQ GTLVTVSS
303	4A011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSKVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STTYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWKTRYTYWGQ GTLVTVSS
304	4A09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVKFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STDYIGSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRVTYWGQ GTLVTVSS
305	4B01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVKFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISRDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRFTYWGQ GTLVTVSS
306	4B02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STTYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRFTYWGQ GTLVTVSS
307	4B04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVLFLSMAWYRQAPGKKRELVAGVSSDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQ GTLVTVSS
308	4B05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG HTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRYTHWGQ GTLVTVSS
309	4B06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STDYFDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRYTYWG QGTLVTVSS
310	4B07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVGFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRYTYWGQ GTLVTVSS
311	4B08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFMSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STDYIASVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRSTYWGQ GTLVTVSS
312	4B09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STDYISSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWTTRYTYWGQ GTLVTVSS

[0505]

313	4B011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVTFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRGTYWGQ GTLVTVSS
314	4C01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWKTRYTYWGQ GTLVTVSS
315	4C02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSKVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STTYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRFTYWGQ GTLVTVSS
316	4C03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSKVSFMSMAWYRQAPGKKRELVAGISVD GSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWG QGTLVTVSS
317	4C05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSNLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STAYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRRTYWGQ GTLVTVSS
318	4C06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASNSSVSKLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STAYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWSTRYTYWGQ GTLVTVSS
319	4C07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSKVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG SKDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRLTYWGQ GTLVTVSS
320	4C08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSQVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STDYFDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRYTYWG QGTLVTVSS
321	4C010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSKVSFMSMAWYRQAPGKKRELVAGISAD GSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRLTYWG QGTLVTVSS
322	4C011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRYTYWGQ GTLVTVSS
323	4D01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRRTYWGQ GTLVTVSS
324	4D02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSKVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISARG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYQWTTRYTYWGQ GTLVTVSS
325	4D03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISATG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRYTYWGQ GTLVTVSS
326	4D04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSIAWYRQAPGKKRELVAGISKDGS TDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRMTYWGQ GTLVTVSS
327	4D05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSSSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRRTYWGQ GTLVTVSS
328	4D06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVKFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISPDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRYRYWGQ GTLVTVSS
329	4D08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVNFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STHYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWLTRYTYWGQ GTLVTVSS
330	4D09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVKFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STDYILSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYEWTTRYTYWGQ GTLVTVSS
331	4D010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STDYIHSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQ GTLVTVSS
332	4D011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISVDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQ GTLVTVSS

[0506]

333	4E01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSVAWYRQAPGKKRELVAGISRDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQ GTLVTVSS
334	4E02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSQVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWSTRYTYWGQ GTLVTVSS
335	4E06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGTSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STDYIRSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRLTYWGQ GTLVTVSS
336	4E07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STMYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRLTYWGQ GTLVTVSS
337	4E08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVKFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISTDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYKWTTRYTYWGQ GTLVTVSS
338	4E09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSSAWYRQAPGKKRELVAGISADGS TLYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRSTYWGQG TLVTVSS
339	4E010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVKFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQ GTLVTVSS
340	4E011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISATG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWSTRYTYWGQ GTLVTVSS
341	4F02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSTVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISHDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRYTYWGQ GTLVTVSS
342	4F03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVQFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISYDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQ GTLVTVSS
343	4F04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASRSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISTDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWLTRYTYWGQ GTLVTVSS
344	4F08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSKVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STAYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWGQ GTLVTVSS
345	4F09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STDYIESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRYTYWGQ GTLVTVSS
346	4F010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISIDGS TDYIKSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRYRYWGQG TLVTVSS
347	4F011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSKVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG SKDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRYTYWGQ GTLVTVSS
348	4G01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWPTRYTYWGQ GTLVTVSS
349	4G02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVKFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISRDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRHTYWGQ GTLVTVSS
350	4G03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVKFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STDYIHSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTRRYTYWGQ GTLVTVSS
351	4G05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSILSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STIYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWHTRYTYWGQ GTLVTVSS
352	4G07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSVAWYRQAPGKKRELVAGISANG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTNRYTYWGQ GTLVTVSS

[0507]

353	4G08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISTDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRYRYWGQ GTLVTVSS
354	4G09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISYDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRRTYWGQ GTLVTVSS
355	4G010	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGHSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STDYIASVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWSTRYTYWGQ GTLVTVSS
356	4G011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVRFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STDYIGSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWSTRYTYWGQ GTLVTVSS
357	4H01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISANG STDYYDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWRTRYTYWG QGTLVTVSS
358	4H03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSRVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STSYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRYTYWGQ GTLVTVSS
359	4H04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVKFLSMAWYRQAPGKKRELVAGVSAD GSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYEWTTRYTYWG QGTLVTVSS
360	4H05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSRLSMAWYRQAPGKKRELVAGISARG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRSTYWGQ GTLVTVSS
361	4H06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGRSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STIYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRYTYWGQ GTLVTVSS
362	4H07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGRSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISANG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWSTRYTYWGQ GTLVTVSS
363	4H08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVKFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STDYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWSTRYTYWG QGTLVTVSS
364	4H09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSKLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STDYRDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTYRYTYWG QGTLVTVSS
365	4H011	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSRLSMAWYRQAPGKKRELVAGISVDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRLTYWGQ GTLVTVSS
366	4D09-M34L	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVKFLSLAWYRQAPGKKRELVAGISADG STDYILSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYEWTTRYTYWGQ GTLVTVSS
367	4H11-M34L	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSRLSLAWYRQAPGKKRELVAGISVDG STDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTTRLTYWGQ GTLVTVSS
368	41B11	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTSSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVFNESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRPAAGSPMRYWG QGTLVTVSS
369	41C02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSINAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS EVYTDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVDGSPLRYWG QGTLVTVSS
370	41D01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDDS NVYYESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSKRYWG QGTLVTVSS
371	41D02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGQTYRVNAFGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFSAGSGTEMSYW GQGTLVTVSS
372	41D03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDES TLYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFGSLSGSSTTYWGQ GTLVTVSS

[0508]

373	41D07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSASLTNATGWYRRAPGKQRELVAGISSDD SKVYSDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFGSVSGSWTRYW GQGTLVTVSS
374	41E01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGYPSLNNAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SQVYGASVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRLVSGSSMSYW GQGTLVTVSS
375	41E02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSSSTINAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTGSGTSKSYWG QGTLVTVSS
376	41F07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSYINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SNMYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFSNMSGTTRRYW GQGTLVTVSS
377	41G01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSVNALGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYTDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVPGSAMGYW GQGTLVTVSS
378	42A03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSLSNAVGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVSAESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRAESGSSMGYW GQGTLVTVSS
379	42A06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSTNAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYDDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTLYGSSRSYWG QGTLVTVSS
380	42A07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGLTSTINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYDDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFSPFSGSDTGYW GQGTLVTVSS
381	42A08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGVSPSKNAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS AVYVGSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFSTFSGSSISYWGQ GTLVTVSS
382	42A11	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAVGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS YVYSESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTLAGSEMRYWG QGTLVTVSS
383	42B06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTTMNNAMAWYRRAPGKQRELVAGISSD SSHVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSGVRY WGQGTLVTVSS
384	42B10	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSKINAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDSSI VYTDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRPGAGHSNSYWGQ GTLVTVSS
385	42C01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGQTTALNAMGWYRRAPGKQRELVAGISSD GSEVNTDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRRASGTAMSY WGQGTLVTVSS
386	42C03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGATSSINAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KLSSDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFTSASGTDLSYWGQ GTLVTVSS
387	42C07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSTINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDN SKVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRSANGSSKRYW GQGTLVTVSS
388	42C08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS RVYFDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFKTIAGAGMRYWG QGTLVTVSS
389	42C10	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSLVNAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SLVYAESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRYGSGSSLSYWG QGTLVTVSS
390	42C11	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSLNNAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS VVYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVPGASMKYW GQGTLVTVSS
391	42D05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSPVNAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVDGSAISYW GQGTLVTVSS
392	42D06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGTTSSMNAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKLYDESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVKGSGGSYW GQGTLVTVSS

[0509]

393	42D07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGETSSINAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDY SKLYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSRGYW GQGTLVTVSS
394	42D08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSTINAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDSS KVYTESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRPGPGSQMAYWG QGTLVTVSS
395	42E01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTYSMNAMGWYRRAPGKQRELVAGISSD GSQVYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVAGSASGY WGQGTLVTVSS
396	42E02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSPSSINAYGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYSDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGSSYSYWG QGTLVTVSS
397	42E05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSTINAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFINLKGSSMAYWG QGTLVTVSS
398	42E06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRMVTGSYGGYW GQGTLVTVSS
399	42E07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSISSINAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS SVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFKSSYGLPMRYWG QGTLVTVSS
400	42F01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTQVNNAMAWYRRAPGKQRELVAGISSD GSQVYYGSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFKTVSGQSLRY WGQGTLVTVSS
401	42F08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTASFNAMAWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYTDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVTGRAARYW GQGTLVTVSS
402	42F10	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSPLSINAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVSADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFGPAIGASRTYWG QGTLVTVSS
403	42G05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTTFINAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS KVYEDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTVSGAPKSYWG QGTLVTVSS
404	42G07	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSSINAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDRS KVYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFHTVSGSSMSYWG QGTLVTVSS
405	42H05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGETDTINAVGWYRRAPGKQRELVAGISSDG SKVYAESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRRLEGYSNRYW GQGTLVTVSS
406	42H08	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSTSPINAIGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS VVTTESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFRTGSGSSMGYWG QGTLVTVSS
407	42H11	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVASGSITSSNAMGWYRRAPGKQRELVAGISSDGS HVHQESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYYFTTVTGSSMSYWG QGTLVTVSS
408	51A01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASRYSVSNLSMAWYRQAPGKKRELVAGISADG STVYVESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYYWTERRPYWGQ GTLVTVSS
409	51A02	EVQLVESGGGLVQPGDSLTLSCAASMSTVSVLSMAWYRQAPGKKRELVAGISSDG STVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAIYYCYAYSWDDAHPYWGQ GTLVTVSS
410	51A03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASDSYVSLLSMAWYRQAPGKKRELVAGISVDG STHYVASVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWMTRLTYWG QGTLVTVSS
411	51A05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASDSAVSVLSIAWYRQAPGKKRELVAGISTDGS KHYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYDWADAQPYWGQ GTLVTVSS
412	51B01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASHSSVTSLSLAWYRQAPGKKRELVAGISYDG SKYYAESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWTDRLPYWGQ GTLVTVSS

[0510]

413	51B04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASDSVVKFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISANGSRTYMESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWATRLPYWGQGTLVTVSS
414	51B11	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASDPSVWNLSMAWYRQAPGKKRELVAGISPDGSTDYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYKWSNRLPYWGQGTLVTVSS
415	51C02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGTSVMLLSLAWYRQAPGKKRELVAGISPNGSAVYTESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYGWKTRQPYWGQGTLVTVSS
416	51D01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASSSPVSNLSLAWYRQAPGKKRELVAGISPDGSTAYMESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWPNRRGYWGQGTLVTVSS
417	51D03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASWRSVLLLSVAWYRQAPGKKRELVAGISNDGSTDYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYDWTTRQRYWGQGTLVTVSS
418	51E02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASSSSVQYLSMAWYRQAPGKKRELVAGISTDGSAVYFDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYNWSYAQPYWGQGTLVTVSS
419	51E03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGTSVSLLSLAWYRQAPGKKRELVAGISTGGSTHYIESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYNWTDSLQYWGQGTLVTVSS
420	51E05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASLSSVSNLSIAWYRQAPGKKRELVAGISTDGSTVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWTTSLPYWGQGTLVTVSS
421	51F01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASMYSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISNEGSTYYMDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYKWRSRSTYWGQGTLVTVSS
422	51F02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASKSSVSHLSLAWYRQAPGKKRELVAGISADGSHVYTNSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSQTTRDPYWGQGTLVTVSS
423	51F03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASYTSVLDLSIAWYRQAPGKKRELVAGISDDGSRYYTDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTARDTYWGQGTLVTVSS
424	51F04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASMSDVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISAEGSTLYMESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWTSRLSYWGQGTLVTVSS
425	51G02	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASESSVSFLSSAWYRQAPGKKRELVAGISTDGSTVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWTTRSRYWGQGTLVTVSS
426	51G04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGDSVSLLSMAWYRQAPGKKRELVAGISANGSTSYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYNWTSRYRYWGQGTLVTVSS
427	51G10	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSDVWYLSLAWYRQAPGKKRELVAGISDDGSRHYIESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWKTRFPYWGQGTLVTVSS
428	51H04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASKSAVAFLSIAWYRQAPGKKRELVAGISPDGSTVYIESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWTTRYPYWGQGTLVTVSS
429	51H05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASFSAVAYLSMAWYRQAPGKKRELVAGISDDGSTVYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYEWTNALPYWGQGTLVTVSS
430	52B01	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASVYSVYDLSTAWYRQAPGKKRELVAGISDDGSTVYFDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWITRSPYWGQGTLVTVSS
431	52C04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGDSVSFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISDEGSTVYIGSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWTTRRQYWGQGTLVTVSS
432	52D04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASSSSVSLLSLAWYRQAPGKKRELVAGISDDGSIVYMDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWITRSPYWGQGTLVTVSS

[0511]

433	53A04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASADSVSFLSIAWYRQAPGKKRELVAGISDDGS KHYFDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWEESRQYWGQ GTLVTVSS
434	53A05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASASSVTLLSIAWYRQAPGKKRELVAGISTDGS TDYLHSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYTWTTRLPYWGQG TLVTVTS
435	53A09	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASADSVSFLSIAWYRQAPGKKRELVAGISDDGS KHYFDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWEESRQYWGQ GTLVTVSS
436	53B05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGTSVWLLSMAWYRQAPGKKRELVAGISYD GSTVYVESVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWTTRQPYWG QGTLVTVSS
437	53B06	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSSVSILSIAWYRQAPGKKRELVAGISDDGS TVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYVWGTRLPYWGQG TLVTVSS
438	53C03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGTAVSNLSIAWYRQAPGKKRELVAGISDDG STVYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYEWTNALPYWG QGTLVTVSS
439	53C04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGSAVSMLSLAWYRQAPGKKRELVAGISDDG SQVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYRWEDALTYWGQ GTLVTVSS
440	53H03	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGMTVFFLSMAWYRQAPGKKRELVAGISVD GSTVYSDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWTTRYPYWG QGTLVTVSS
441	53H04	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASQYSVTFLSVAWYRQAPGKKRELVAGISDDG SNVYIDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWIDSLRYWGQ GTLVTVSS
442	54B05	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGETVSFLSLAWYRQAPGKKRELVAGISTDGS TVYFVSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWTTPRAYWGQG TLVTVSS

[0512]

SEQ ID NO.	名称	CDR1
443	DL1	GSIFSIASMG
444	DL74	GSIFSIASMG
445	DL31	GSIFSIASMA
446	DL3	ESIFSINVMA
447	DL80	GSSFSITSMA
448	DL18	SSIFSISSMS
449	DL94	SSIFSISSMS
450	DL17	GSTLNIKIMA
451	DL46	GSTLNIKIMA
452	DL15	GSTFNIKTMA
453	DL26	GSTFNIKLMA
454	DL83	GSTFNFKIMA
455	DL5	GFMFSSYSMS
456	DL22	GFMFSSYSMS
457	DL85	GFTFSSHSMS
458	DL69	GSSFSHNTMG
459	DL27	GGRFSYATMG
460	DL51	GSRFSYATMG
461	DL54	GSTFTSNVMG
462	DL11	GSSVSFLSMA
463	DL19	GSSVSFLSMA

[0513]

464	DL68	GSSVSFLSMA
465	DL14	GSSVSFLSMA
466	DL67	GSSVSFLSMA
467	DL56	GSSVSFLSMA
468	DL13	GSSVSFLSMA
469	DL77	GSSVSFLSIA
470	DL79	GSSVSFLSMA
471	DL20	GSSVSFLSMA
472	DL41	GSSVSFLSMA
473	DL59	GSSVSFLSMA
474	DL16	GSSVSFLSMA
475	DL6	GSSVSFLSMA
476	DL84	GFTLDYYAIG
477	DL2	GSTSSINAMG
478	DL43	GSTSSINAMG
479	DL92	GITSSVYSMG
480	DL10	GRTSMFNSMG
481	DL82	GRTSMVNSMG
482	DL23	GSVSMFNSMG
483	DL42	GSIFSIAVMG
484	DL45	SGIFSDMSMV
485	DL58	GSISSIIVMG
486	DL70	GSISSIIVMG
487	DL89	GSIFTTNSMG
488	DL38	GSREISTMG
489	DL52	GSREISTMG
490	DL64	GSREISTMG
491	DL33	GSREISTMG
492	DL12	GSIFRGAAMY
493	DL29	GSISSFNFMS
494	DL61	GTIFTASTMG
495	DH1	GSIFSIASMG
496	DH10	GRTSMFNSMG
497	DH11	GSSVSFLSMA
498	DH12	GSIFRGAAMY
499	DH15	GSTFNIKTMA
500	DH17	GSTLNIKIMA
501	DH18	SSIFSISSMS
502	DH2	GSTSSINAMG
503	DH22	GFMFSSYSMS
504	DH23	GSVSMFNSMG
505	DH27	GGRFSYATMG
506	DH29	GSISSFNFMS

507	DH3	ESIFSINVMA
508	DH38	GSREISTMG
509	DH42	GSIFSIAVMG
510	DH43	GSTSSINAMG
511	DH45	SGIFSDMSMV
512	DH5	GFMFSSYSMS
513	DH51	GSRFSYATMG
514	DH54	GSTFTSNVMG
515	DH56	GSSVSFLSMA
516	DH58	GSISSIIVMG
517	DH6	GSSVSFLSMA
518	DH61	GTIFTASTMG
519	DH67	GSSVSFLSMA
520	DH69	GSSFSHNTMG
521	DH70	GSISSIIVMG
522	DH80	GSSFSITSMA
523	DH82	GRTSMVNSMG
524	DH83	GSTFNFKIMA
525	DH84	GFTLDYYAIG
526	DH89	GSIFTTNSMG
527	DH92	GITSSVYSMG
528	DH94	SSIFSISSMS
529	1A01	GFTSSINAMG
530	1A03	GSTSSINAMA
531	1A04	GSTSSINAMG
532	1A05	GSPSSINAMG
533	1A06	GSTSSINAMG
534	1A07	GSISSINAMG
535	1A09	GSTSSINAMA
536	1A010	GSTSSINAYG
537	1A011	GSTSSINAIG
538	1A012	GSTSSINAMA
539	1B01	GSTSIINAMG
540	1B02	GSTSSINAMG
541	1B03	GKTSSINAMA
542	1B04	GTTSSINAMG
543	1B05	GSTSSINAMA
544	1B07	GSGSSINAMG
545	1B08	GTTSSINAMG
546	1B09	GSTSSINAMA
547	1B010	GSTSRINAMG
548	1B011	GSTSRINAMG
549	1C01	GSTSSINAMG
550	1C02	GSTSSINAMA
551	1C03	GSTSSINAMA
552	1C04	GNTSSINAMA

[0514]

[0515]

553	1C05	GSTSSINAMA
554	1C06	GSTSIINAMG
555	1C07	GSTSSINAMA
556	1C08	GSTSRINAMG
557	1C010	GSTSRINAMG
558	1C011	GTTSSINAMG
559	1C012	GITSSINAMG
560	1D01	GSTSDINAMG
561	1D02	GSTSSINAMA
562	1D03	GSTSSINAIG
563	1D04	GSTSSKNAMG
564	1D06	GSTSSINAMG
565	1D08	GLTSSINAMG
566	1D09	GSTSSINAMA
567	1D010	GSTSSNNAMA
568	1D011	GSTSSINAMA
569	1D012	GSTSHINAMG
570	1E02	GQTSSINAMG
571	1E04	GSTSRINGMG
572	1E05	GSTSVINAMA
573	1E07	GSTSSINAMA
574	1E08	GKTSSINAMG
575	1E09	GSTSSINAMA
576	1E010	GSVSSINAMG
577	1E011	GNTSSINAMG
578	1E012	GSTSSTNAMG
579	1F01	GSTSSINAMG
580	1F02	GSTSSINAMA
581	1F04	GGTSSINAMG
582	1F05	GSTRSINAMG
583	1F06	GTTSSINAMG
584	1F07	GSTSSINAMG
585	1F08	GSTSSINAMA
586	1F09	GNTSSINAMG
587	1F010	GSTSRINAMG
588	1F011	GSTSSINAIG
589	1F012	GLTSSINAMG
590	1G01	GSTSSINAMA
591	1G04	GSTSSTNAMG
592	1G05	GSTSSINAIG
593	1G06	GSTSSINAIG
594	1G07	GSTSSINAMG
595	1G09	GSTSSINAMG
596	1G011	GSTSSINAMA
597	1H01	GSTSSINAMA
598	1H02	GSKSSINAMG
599	1H06	GTTSSINAMG

[0516]

600	1H07	GSTSSINAFG
601	1H08	GSTFSINAMG
602	1H010	GSTRSINAMG
603	1H011	GSTSSINAIG
604	1H012	GSTSSINAMG
605	2A01	GSTSSINAMG
606	2A03	GTTSSINAMG
607	2A04	GSTSSINAMA
608	2A05	GRTSSINAMG
609	2A06	GSTSSRNAMG
610	2A08	GSTKSINAMG
611	2A09	GSTSSRNAMG
612	2A011	GSTSSINAIG
613	2B01	GSTSLINAMG
614	2B02	GSTSSINAMA
615	2B03	GSTSSINAMG
616	2B05	GTTSSINAMG
617	2B07	GSTSSINAFG
618	2B010	GSTSSRNAMG
619	2B011	GNTSSINAMG
620	2B012	GTTSSINAMG
621	2C01	GSTASINAMG
622	2C02	GSTSSINAVG
623	2C04	GSTSSRNAMG
624	2C06	GSTNSINAMG
625	2C07	GSTSSINAMA
626	2C08	GSTSRINAMG
627	2C09	GSTSNINAMG
628	2C010	GSTSKINAMG
629	2D02	GSTSSINALG
630	2D03	GKTSSINAMG
631	2D04	GSTSSINAVG
632	2D05	GSTSRINAMG
633	2D06	GSTSSINAMG
634	2D07	GSTSSINAVG
635	2D09	GTTSSINAMG
636	2D010	GSTSSINAMG
637	2D011	GTTSSINAMG
638	2D012	GKTSSINAMG
639	2E01	GSTSSINAMG
640	2E02	GSTSAINAMG
641	2E05	GSPSSINAYG
642	2E06	GSTSSINAMG
643	2E08	GSRSSINAMG
644	2E09	GSVSSINAMG
645	2E010	GSTSSINAMA
646	2E011	GSTSSINAIG

647	2F01	GSTSSINAMG
648	2F02	GSTSSINAVG
649	2F03	GSTSSINAMA
650	2F06	GSTSSINAYG
651	2F07	GSTSSINAVG
652	2F08	GSKSSINAMG
653	2F09	GSTSSINAMA
654	2F11	GSVSSINAMG
655	2G03	GSTSSINAMG
656	2G04	GSTSSINAMG
657	2G07	GSTSSINAMA
658	2G08	GSTSYINAMG
659	2G09	GSTSSINAMG
660	2G011	GSTSSINAMG
661	2H010	GSTSSINAMG
662	2H011	GSTSRINAMG
663	2H02	GSTSSINAMA
664	2H03	GSTSSINAMA
665	2H04	GSTSSINAMG
666	2H06	GSTSTINAMG
667	2H07	GSTSSINAVG
668	2H08	GSTSSINAMG
669	2E05-M106Y	GSPSSINAYG
670	2E05-M106Q	GSPSSINAYG
671	3A01	GSSVKFLSMA
672	3A02	GSSVSFLSLA
673	3A03	GSRVSFLSMA
674	3A04	GSQVSFLSMA
675	3A05	GSSVSFLSMA
676	3A06	GSKVSFLSMA
677	3A08	GSSVGFLSMA
678	3A09	GSSVSFLSMA
679	3A010	GSRVSFLSMA
680	3A011	GSSVSFLSLA
681	3B01	GSSVSFLSMA
682	3B02	GSSVQFLSMA
683	3B04	GSNVSFLSMA
684	3B05	GSSVKFLSMA
685	3B06	GKSVSFLSMA
686	3B07	GSRVSFLSMA
687	3B09	GSHVSFLSMA
688	3B010	GSSVSFLSMA
689	3B011	GSSVSFLSMA
690	3C01	GSSVRFLSMA
691	3C02	GSSVRFLSMA
692	3C03	GSSVRFLSMA
693	3C04	GSHVSFLSMA

[0517]

[0518]

694	3C05	GTSVSFLSMA
695	3C06	GTSVSFLSIA
696	3C08	GSSVKFLSMA
697	3C09	GSSVSFLSMA
698	3C011	GSSVRFLSMA
699	3D01	GSSVSFLSMA
700	3D02	GSSVRFLSMA
701	3D03	GSSVVFLSMA
702	3D05	GSSVRFLSMA
703	3D07	GSSVRFLSMA
704	3D08	GSSVRFLSMA
705	3D09	GSSVSRLSMA
706	3D010	GSSKSFLSMA
707	3D011	GSSVSRLSMA
708	3E01	GSSVKFLSMA
709	3E02	GSGVRFLSMA
710	3E03	GSSVRFLSMA
711	3E04	GSSVHFLSMA
712	3E09	GSSVRFLSMA
713	3E011	GSKVSFLSMA
714	3F03	GSSVSFLSMA
715	3F05	GSKVSFLSMA
716	3F06	GSRVSFLSMA
717	3F08	GSRVSFLSMA
718	3F09	GSSVRFLSMA
719	3F010	YSSVSRLSMA
720	3F011	GSSVSFLSMA
721	3G01	GSSVSFLSMA
722	3G02	GSSVSFLSMA
723	3G04	GTSVSFLSMA
724	3G06	GSSVKFLSMA
725	3G07	GSSVSFLSMA
726	3G08	GSRVSFLSMA
727	3G09	GSSVSVLSMA
728	3G010	GSSVSFLSMA
729	3G011	GSRVSFLSMA
730	3H01	GSSVKFLSMA
731	3H03	GSSVRFLSMA
732	3H06	GSSVSQLSMA
733	3H07	GSRVSFLSMA
734	3H09	KSSVSFLSMA
735	3H010	GSSVSFLSMA
736	3H011	GSSVKFLSMA
737	4A01	GSSVRFLSMA
738	4A02	GSSVRFLSMA
739	4A04	GSRVSFLSMA
740	4A05	GSSVSFLSLA

[0519]

741	4A06	GSSVRFLSMA
742	4A07	GSKVSFLSMA
743	4A08	GSSVSFLSMA
744	4A010	GSSVRFLSMA
745	4A011	GSKVSFLSMA
746	4A09	GSSVKFLSMA
747	4B01	GSSVKFLSMA
748	4B02	GSRVSFLSMA
749	4B04	GSSVLFLSMA
750	4B05	GSRVSFLSMA
751	4B06	GSRVSFLSMA
752	4B07	GSSVGFLSMA
753	4B08	GSSVSFMSMA
754	4B09	GSSVSFLSMA
755	4B011	GSSVTFLSMA
756	4C01	GSSVRFLSMA
757	4C02	GSKVSFLSMA
758	4C03	GSKVSFMSMA
759	4C05	GSSVSNLSMA
760	4C06	NSSVSKLSMA
761	4C07	GSKVSFLSMA
762	4C08	GSQVSFLSMA
763	4C010	GSKVSFMSMA
764	4C011	GSRVSFLSMA
765	4D01	GSSVRFLSMA
766	4D02	GSKVSFLSMA
767	4D03	GSSVRFLSMA
768	4D04	GSSVSFLSIA
769	4D05	GSSSSFLSMA
770	4D06	GSSVKFLSMA
771	4D08	GSSVNFLSMA
772	4D09	GSSVKFLSMA
773	4D010	GSSVSFLSMA
774	4D011	GSSVRFLSMA
775	4E01	GSSVSFLSVA
776	4E02	GSQVSFLSMA
777	4E06	GTSVSFLSMA
778	4E07	GSRVSFLSMA
779	4E08	GSSVKFLSMA
780	4E09	GSSVSFLSSA
781	4E010	GSSVKFLSMA
782	4E011	GSSVSFLSMA
783	4F02	GSTVSFLSMA
784	4F03	GSSVQFLSMA
785	4F04	RSSVSFLSMA
786	4F08	GSKVSFLSMA

787	4F09	GSRVSFLSMA
788	4F010	GSSVSFLSMA
789	4F011	GSKVSFLSMA
790	4G01	GSSVRFLSMA
791	4G02	GSSVKFLSMA
792	4G03	GSSVKFLSMA
793	4G05	GSSVSILSMA
794	4G07	GSSVSFLSVA
795	4G08	GSSVRFLSMA
796	4G09	GSRVSFLSMA
797	4G010	GHSVSFLSMA
798	4G011	GSSVRFLSMA
799	4H01	GSSVSFLSMA
800	4H03	GSRVSFLSMA
801	4H04	GSSVKFLSMA
802	4H05	GSSVSRLSMA
803	4H06	GRSVSFLSMA
804	4H07	GRSVSFLSMA
805	4H08	GSSVKFLSMA
806	4H09	GSSVSKLSMA
807	4H011	GSSVSRLSMA
808	4D09-M34L	GSSVKFLSLA
809	4H11-M34L	GSSVSRLSLA

[0520]

810	41B11	GTSSSINAMG
811	41C02	GTTSSINAIG
812	41D01	GSTSSINAMA
813	41D02	GQTYRVNAFG
814	41D03	GSTSSINAMA
815	41D07	GSASLTNATG
816	41E01	GYPSLNNAMG
817	41E02	GSSSTINAIG
818	41F07	GSTSYINAMG
819	41G01	GSTSSVNALG
820	42A03	GSTSLSNAVG
821	42A06	GSTSSTNAIG
822	42A07	GLTSTINAMG
823	42A08	GVSPSKNAIG
824	42A11	GSTSSINAVG
825	42B06	GSTTMNNAMA
826	42B10	GSTSKINAIG
827	42C01	GQTTALNAMG
828	42C03	GATSSINAIG
829	42C07	GSTSTINAMG
830	42C08	GSTSSINAMG
831	42C10	GSTSLVNAMG

[0521]

832	42C11	GSTSLNNAIG
833	42D05	GSTSPVNAMA
834	42D06	GTTSSMNAIG
835	42D07	GETSSINAMA
836	42D08	GSTSTINAIG
837	42E01	GSTYSMNAMG
838	42E02	GSPSSINAYG
839	42E05	GSTSTINAIG
840	42E06	GSTSSINAIG
841	42E07	GSISSINAMG
842	42F01	GSTQVNNAMA
843	42F08	GSTASFNAMA
844	42F10	GSPLSINAIG
845	42G05	GSTTFINAIG
846	42G07	GSTSSINAIG
847	42H05	GETDTINAVG
848	42H08	GSTSPINAIG
849	42H11	GSITSSNAMG
850	51A01	RYSVSNLSMA
851	51A02	MSTVSVLSMA
852	51A03	DSYVSLLSMA
853	51A05	DSAVSVLSIA
854	51B01	HSSVTSLSLA
855	51B04	DSVVKFLSMA
856	51B11	DPSVWNLSMA
857	51C02	GTSVMLLSLA
858	51D01	SSPVSNLSLA
859	51D03	WRSVLLLSVA
860	51E02	SSSVQYLSMA
861	51E03	GTSVSLLSLA
862	51E05	LSSVSNLSIA
863	51F01	MYSVSFLSMA
864	51F02	KSSVSHLSLA
865	51F03	YTSVLDLSIA
866	51F04	MSDVSFLSMA
867	51G02	ESSVSFLSSA
868	51G04	GDSVSLLSMA
869	51G10	GSDVWYLSLA
870	51H04	KSAVAFLSIA
871	51H05	FSAVAYLSMA
872	52B01	VYSVYDLSTA
873	52C04	GDSVSFLSMA
874	52D04	SSSVSLLSLA
875	53A04	ADSVSFLSIA
876	53A05	ASSVTLLSIA

[0522]

877	53A09	ADSVSFLSIA
878	53B05	GTSVWLLSMA
879	53B06	GSSVSILSIA
880	53C03	GTAVSNLSIA
881	53C04	GSAVSMLSLA
882	53H03	GMTVFFLSMA
883	53H04	QYSVTFLSVA
884	54B05	GETVSFLSLA

[0523]

SEQ. ID NO.	名称	CDR2
885	DL1	VITSFSSTNYADSVKG
886	DL74	VITSFSSTNYADSVKG
887	DL31	AITSFSSTNYADSVKG
888	DL3	RITSGGSTNYADSVKG
889	DL80	AITSFGSTNYADSVKD
890	DL18	AITTFDYTNYADSVKG
891	DL94	AITSFGSTNYADSVKG
892	DL17	TLTSGGNTNYADSVKG
893	DL46	TLTSGGNTNYADSVKG
894	DL15	TLTSGGNTNYADSVKG
895	DL26	TLTSGGNTNYADSVKG
896	DL83	SLTSEGLTNYRDSVKG
897	DL5	AITTWGSTNYADSVKG
898	DL22	AITSYGSTNYADSVKG
899	DL85	AITTYGSTNYIDSVKG
900	DL69	RITTFGTTNYADSVKG
901	DL27	RITSSGFSTNYADSVKG
902	DL51	RITSSGFSTNYADSVKG
903	DL54	NMHSGGSTNYADSVKG
904	DL11	GISVDGSTNYADSVKG
905	DL19	GISVDGSTNYADSVKG
906	DL68	GISVDGSTNYADSVKG
907	DL14	GISVDGSTNYADSVKG
908	DL67	GISVDGSTNYADSVKG
909	DL56	GISTDGSTNYVDSVKG
910	DL13	GISTDGTTNYVDSVKD
911	DL77	GISTDGTTNYVDSVKD
912	DL79	GISTDGTTNYVDSVKD
913	DL20	GISTDGSTNYADSVKG
914	DL41	GISTDGSTNYADSVKG
915	DL59	GISTDGSTNYADSVKG
916	DL16	GISSDGSTNYVDSVKG
917	DL6	GISADGSTDYIDSVKG
918	DL84	GISSDGSTHYVDSVKG
919	DL2	GISSDGSKNYADSVKG
920	DL43	GISSDGSKVYADSVKG

[0524]

921	DL92	GSSSDGSTHYVDSVRG
922	DL10	IIRSGGSSNYADTVKG
923	DL82	LITSGGSSNYADTVKG
924	DL23	IITSGGSSNYADTVKG
925	DL42	TIFDGSYTNYADSVKG
926	DL45	SITTFGSTNYADPVKG
927	DL58	TITRDGTRNYADSLKG
928	DL70	TISRGGTRTYADSVKG
929	DL89	LIGSAGSTKYADSVKG
930	DL38	RITSGGITKYADSVKG
931	DL52	RITSGGITKYADSVKG
932	DL64	RITSGGITKYADSVKG
933	DL33	RITSGGITKYADSVKG
934	DL12	AITTSGNTSYADSVKG
935	DL29	VITRGGATNYADSVKG
936	DL61	SIAGDGRTNYAESTEG
937	DH1	VITSFSSTNYADSVKG
938	DH10	IIRSGGSSNYADTVKG
939	DH11	GISVDGSTNYADSVKG
940	DH12	AITTSGNTSYADSVKG
941	DH15	TLTSGGNTNYADSVKG
942	DH17	TLTSGGNTNYADSVKG
943	DH18	AITTFDYTNYADSVKG
944	DH2	GISSDGSKNYADSVKG
945	DH22	AITSYGSTNYADSVKG
946	DH23	IITSGGSSNYADTVKG
947	DH27	RITSSGFSTNYADSVKG
948	DH29	VITRGGATNYADSVKG
949	DH3	RITSGGSTNYADSVKG
950	DH38	RITSGGITKYADSVKG
951	DH42	TIFDGSYTNYADSVKG
952	DH43	GISSDGSKVYADSVKG
953	DH45	SITTFGSTNYADPVKG
954	DH5	AITTWGSTNYADSVKG
955	DH51	RITSSGFSTNYADSVKG
956	DH54	NMHSGGSTNYADSVKG
957	DH56	GISTDGSTNYVDSVKG
958	DH58	TITRDGTRNYADSLKG
959	DH6	GISADGSTDYIDSVKG
960	DH61	SIAGDGRTNYAESTEG
961	DH67	GISVDGSTNYADSVKG
962	DH69	RITTFGTTNYADSVKG
963	DH70	TISRGGTRTYADSVKG
964	DH80	AITSFGSTNYADSVKD
965	DH82	LITSGGSSNYADTVKG
966	DH83	SLTSEGLTNYRDSVKG
967	DH84	GISSDGSTHYVDSVKG

[0525]

968	DH89	LIGSAGSTKYADSVKG
969	DH92	GSSSDGSTHYVDSVRG
970	DH94	AITSFGSTNYADSVKG
971	1A01	GISSDGSFVYADSVKG
972	1A03	GISSDGSKVYADSVKG
973	1A04	GISSDGSKVYEDSVKG
974	1A05	GISSDGSKVYADSVKG
975	1A06	GISSDGSSVYADSVKG
976	1A07	GISSDGSKVYADSVKG
977	1A09	GISSDGSKLYADSVKG
978	1A010	GISSDGSKVYADSVKG
979	1A011	GISSDGSKVYIDSVKG
980	1A012	GISSDGSKVYSDSVKG
981	1B01	GISSDGSKVIADSVKG
982	1B02	GISSDGSKIYADSVKG
983	1B03	GISSDGSKVYTDSVKG
984	1B04	GISSDGSLVYADSVKG
985	1B05	GISSDGSKVYADSVKG
986	1B07	GISSDGSKVYSDSVKG
987	1B08	GISSDGSKVYVDSVKG
988	1B09	GISSDGSKVYVDSVKG
989	1B010	GISSDGSKVYADSVKG
990	1B011	GISSDGSKVYADSVKG
991	1C01	GISSDGSKVYRDSVKG
992	1C02	GISSDGSKVYSDSVKG
993	1C03	GISSDNSKVYADSVKG
994	1C04	GISSDGSKVYADSVKG
995	1C05	GISSDGSKVYADSVKG
996	1C06	GISSDGSKVYEDSVKG
997	1C07	GISSDGSKVYADSVKG
998	1C08	GISSDGSKVYAVSVKG
999	1C010	GVSSDGSKVYADSVKG
1000	1C011	GISSDGSKVYEDSVKG
1001	1C012	GISSDGSKVYAGSVKG
1002	1D01	GISSDKSKVYADSVKG
1003	1D02	GISSNGSKVYADSVKG
1004	1D03	GISSDGSKVLADSVKG
1005	1D04	GISSDGSKVYADSVKG
1006	1D06	GISSDNSKVYADSVKG
1007	1D08	GISSDGSKVYADSVKG
1008	1D09	GISSDGSKVYTDSVKG
1009	1D010	GISSDGSKVYTDSVKG
1010	1D011	GISSDNSKVYADSVKG
1011	1D012	GISSDGSRVYADSVKG
1012	1E02	GISSDGSQVYADSVKG
1013	1E04	GISSDGSKAYADSVKG
1014	1E05	GISSDGSKVYAKSAKG

[0526]

1015	1E07	GISSDGSKVYNDSVKG
1016	1E08	GISSDGSKVIADSVKG
1017	1E09	GISSDGSKVYTDSVKG
1018	1E010	GISSDGSKVYIDSVKG
1019	1E011	GISSDGSKVYYDSVKG
1020	1E012	GISSDGSKVYVDSVKG
1021	1F01	GISSDGSKVYGDSVKG
1022	1F02	GISSDQSKVYADSAKG
1023	1F04	GISSDGSKVYSDSVKG
1024	1F05	GISSDGSKVYADSVKG
1025	1F06	GISSDGSKVIADSVKG
1026	1F07	GISSDGSKVDADSVKG
1027	1F08	GISSDGSKVYKDSVKG
1028	1F09	GISSNGSKVYADSVKG
1029	1F010	GISSDGSKVYKDSVKG
1030	1F011	GISSDGSKVYADSVKG
1031	1F012	GISSDGSKVYQDSVKG
1032	1G01	GISSDGSKVYAESVKG
1033	1G04	GISSDGSKVLADSVKG
1034	1G05	GISSDGSKYYADSVKG
1035	1G06	GISSDGSKVYAVSVKG
1036	1G07	GISSDGSKVVADSVKG
1037	1G09	GISSDGSKVYADSVKG
1038	1G011	GISSDGSKVYADSVKG
1039	1H01	GISSDNSKVYADSVKG
1040	1H02	GISSDGSKVYAQSVKG
1041	1H06	GISSDGSKVYVDSVKG
1042	1H07	GISSDGSKVYSDSVKG
1043	1H08	GISSDGSKVLADSVKG
1044	1H010	GISSDGSKVYNDSVKG
1045	1H011	GISSDGSKVYNDSVKG
1046	1H012	GISSDGSKVYVDSVKG
1047	2A01	GISSDGSKVVADSVKG
1048	2A03	GISSDGSKVYGDSVKG
1049	2A04	GISSDGSKVYTDSVKG
1050	2A05	GISSDGSKVYNDSVKG
1051	2A06	GISSDGSKVTADSVKG
1052	2A08	GISSDGSKVYRDSVKG
1053	2A09	GISSNGSKVYSDSVKG
1054	2A011	GISSDGSKVYSDSVKG
1055	2B01	GISSDGSKVYADSVKG
1056	2B02	GISSDGSKVYADSVKG
1057	2B03	GISSDGSLVYADSVKG
1058	2B05	GISSDGTKVYADSVKG
1059	2B07	GISSDGSKVYADSVKG
1060	2B010	GISSDGSKLYLDSVKG
1061	2B011	GISSDGSRVYADSVKG

[0527]

1062	2B012	GISSDGSKVYNDSVKG
1063	2C01	GISSDGSKVYADSVKG
1064	2C02	GISSDGSKVYVDSVKG
1065	2C04	GISSDGSKLYADSVKG
1066	2C06	GISSDGSKVYKDSVKG
1067	2C07	GISSDGSKVYADSVKG
1068	2C08	GISSDGSKVYQDSVKG
1069	2C09	GISSDGTKIYADSAKV
1070	2C010	GISSDRSKVYADSVKG
1071	2D02	GISSDGSLVYADSVKG
1072	2D03	GISSDGSKVYADSVKG
1073	2D04	GISSDGSKVYRDSVKG
1074	2D05	GISSDGSKVYADSVKG
1075	2D06	GISSDGSKVYSDSVKG
1076	2D07	GISSDGTKVYRDSVKG
1077	2D09	GISSDGSKVYNDSVKG
1078	2D010	GISSDGSKVYADSVKG
1079	2D011	GISSDGSKVYADSVKG
1080	2D012	GISSDGSKVYTDSVKG
1081	2E01	GISPDGTKAYADSAKV
1082	2E02	GISSDGSKVYVDSVKG
1083	2E05	GISSDGSKVYSDSVKG
1084	2E06	GISSDGSKVYASSVKG
1085	2E08	GISADGSKVYADSVKG
1086	2E09	GISSDGSKVYASSAKG
1087	2E010	GISSDGSKVYADSVKG
1088	2E011	GISSDGSSVYADSVKG
1089	2F01	GISSDGSKVYSDSVKG
1090	2F02	GISSDGSKVYAGSVKG
1091	2F03	GISSDNSKVYADSVKG
1092	2F06	GISSDGSAVYADSVKG
1093	2F07	GISSDGSSVYADSVKG
1094	2F08	GISSNGTKVYADSAKV
1095	2F09	GISSDGSKLYADSVKG
1096	2F11	GISSDGSKVYKDSVKG
1097	2G03	GISSDGSLVYADSVKG
1098	2G04	GISSDGSLVYADSVKG
1099	2G07	GISSDGSKVYADSVKG
1100	2G08	GISSDGSKVYADSVKG
1101	2G09	GVSSDGSKVYADSVKG
1102	2G011	GISRDGSKVYADSVKG
1103	2H010	GISSDGSKLYADSVKG
1104	2H011	GISSDGSKVYADSVKG
1105	2H02	GISSDGSKVYADSVKG
1106	2H03	GISSDGSKVYADSVKG
1107	2H04	GISSDTSKVYADSVKG
1108	2H06	GISSDGSKVYADSVKG

[0528]

1109	2H07	GISSDGSTVYADSVKG
1110	2H08	GISKDGSKVYADSAKG
1111	2E05-M106Y	GISSDGSKVYSDSVKG
1112	2E05-M106Q	GISSDGSKVYSDSVKG
1113	3A01	GISADGSTDYIDSVKG
1114	3A02	GISADGSTAYIDSVKG
1115	3A03	GISRDGSTDYIDSVKG
1116	3A04	GISRDGSTDYIDSVKG
1117	3A05	GISEAGSTDYIDSVKG
1118	3A06	GISADGSTDYVDSVKG
1119	3A08	GISADGSTDYIRSVKG
1120	3A09	GISADGSVDYIDSVKG
1121	3A010	GISADGSTLYIDSVKG
1122	3A011	GISTDGSTDYIDSVKG
1123	3B01	GISGDGSTDYIDSVKG
1124	3B02	GISADGSTDYINSVKG
1125	3B04	GISARGSTDYIDSVKG
1126	3B05	GISADGSTTYIDSVKG
1127	3B06	GISKDGSTDYIDSVKG
1128	3B07	GISADGSTTYIDSVKG
1129	3B09	GISANGSTDYIDSVKG
1130	3B010	GISRDGSTDYIDSVKG
1131	3B011	GISADGSADYIDSVKG
1132	3C01	GISAHGSTDYIDSVKG
1133	3C02	GISADGSTIYIDSVKG
1134	3C03	GISRDGSTVYIDSVKG
1135	3C04	GISADGPTDYIDSVKG
1136	3C05	GISADGSTTYIDSVKG
1137	3C06	GISADGSTDYIASVKG
1138	3C08	GISLDGSTDYIDSVKG
1139	3C09	GISADGSTIYIDSVKG
1140	3C011	GISAHGSTDYIDSVKG
1141	3D01	GISRDGSTDYIDSVKG
1142	3D02	GISRDGSTDYIDSVKG
1143	3D03	GISADGSMDYIDSVKG
1144	3D05	GISADGSTDYIDSVKG
1145	3D07	GISADGSTDYIDSVKG
1146	3D08	GISANGSTDYIDSVKG
1147	3D09	GISANGSTTYIDSVKG
1148	3D010	GISADGSTSYIDSVKG
1149	3D011	GISADGSRDYIDSVKG
1150	3E01	GISADGSTMYIDSVKG
1151	3E02	GISPDGSTDYIDSVKG
1152	3E03	GISGDGSTDYIDSVKG
1153	3E04	GISRDGSTDYIDSVKG
1154	3E09	GISRDGSTDYIDSVKG

[0529]

1155	3E011	GISRDGSTDYIDSVKG
1156	3F03	GISADGSTDYIDSVKG
1157	3F05	GISTDGSTDYIDSVKG
1158	3F06	GISADGSTSYIDSVKG
1159	3F08	GISADGSTLYIDSVKG
1160	3F09	GISRDGSTDYIDSVKG
1161	3F010	GISADGSTVYIDSVKG
1162	3F011	GISTDGSTDYIDSVKG
1163	3G01	GISADGSTLYIDSVKG
1164	3G02	GISADGRTDYIDSVKG
1165	3G04	GISADGSTIYIDSVKG
1166	3G06	GISADGSTLYIDSVKG
1167	3G07	GISRDGSTDYIDSVKG
1168	3G08	GISKDGSTDYIDSVKG
1169	3G09	GISADGSTDYIGSVKG
1170	3G010	GISVDGSTDYIDSVKG
1171	3G011	GISADGSTGYIDSVKG
1172	3H01	GISGDGSTTYIDSVKG
1173	3H03	GISTDGSTDYIDSVKG
1174	3H06	GISADGSTDYFDSVKG
1175	3H07	GISADGSTSYIDSVKG
1176	3H09	GISADGSTDYIDSVKG
1177	3H010	GISADGSTAYIDSVKG
1178	3H011	GISADGSTVYIDSVKG
1179	4A01	GISQDGSTDYIDSVKG
1180	4A02	GISNDGSTDYIDSVKG
1181	4A04	GISARGSTDYIDSVKG
1182	4A05	GISADGSTDYIDSVKG
1183	4A06	GISRDGSTDYIDSVKG
1184	4A07	GISADGSTLYIDSVKG
1185	4A08	GISADGSTNYIDSVKG
1186	4A010	GISADGSTVYIDSVKG
1187	4A011	GISADGSTTYIDSVKG
1188	4A09	GISADGSTDYIGSVKG
1189	4B01	GISRDGSTDYIDSVKG
1190	4B02	GISADGSTTYIDSVKG
1191	4B04	GVSSDGSTDYIDSVKG
1192	4B05	GISADGHTDYIDSVKG
1193	4B06	GISADGSTDYFDSVKG
1194	4B07	GISADGSTVYIDSVKG
1195	4B08	GISADGSTDYIASVKG
1196	4B09	GISADGSTDYISSVKG
1197	4B011	GISADGSTVYIDSVKG
1198	4C01	GISADGSTVYIDSVKG
1199	4C02	GISADGSTTYIDSVKG
1200	4C03	GISVDGSTDYIDSVKG
1201	4C05	GISADGSTAYIDSVKG

[0530]

1202	4C06	GISADGSTAYIDSVKG
1203	4C07	GISADGSKDYIDSVKG
1204	4C08	GISADGSTDYFDSVKG
1205	4C010	GISADGSTDYIDSVKG
1206	4C011	GISADGSTVYIDSVKG
1207	4D01	GISADGSTVYIDSVKG
1208	4D02	GISARGSTDYIDSVKG
1209	4D03	GISATGSTDYIDSVKG
1210	4D04	GISKDGSTDYIDSVKG
1211	4D05	GISADGSTVYIDSVKG
1212	4D06	GISPDGSTDYIDSVKG
1213	4D08	GISADGSTHYIDSVKG
1214	4D09	GISADGSTDYILSVKG
1215	4D010	GISADGSTDYIHSVKG
1216	4D011	GISVDGSTDYIDSVKG
1217	4E01	GISRDGSTDYIDSVKG
1218	4E02	GISADGSTVYIDSVKG
1219	4E06	GISADGSTDYIRSVKG
1220	4E07	GISADGSTMYIDSVKG
1221	4E08	GISTDGSTDYIDSVKG
1222	4E09	GISADGSTLYIDSVKG
1223	4E010	GISADGSTDYIDSVKG
1224	4E011	GISATGSTDYIDSVKG
1225	4F02	GISHDGSTDYIDSVKG
1226	4F03	GISYDGSTDYIDSVKG
1227	4F04	GISTDGSTDYIDSVKG
1228	4F08	GISADGSTAYIDSVKG
1229	4F09	GISADGSTDYIESVKG
1230	4F010	GISIDGSTDYIKSVKG
1231	4F011	GISADGSKDYIDSVKG
1232	4G01	GISADGSTVYIDSVKG
1233	4G02	GISRDGSTDYIDSVKG
1234	4G03	GISADGSTDYIHSVKG
1235	4G05	GISADGSTIYIDSVKG
1236	4G07	GISANGSTDYIDSVKG
1237	4G08	GISTDGSTDYIDSVKG
1238	4G09	GISYDGSTDYIDSVKG
1239	4G010	GISADGSTDYIASVKG
1240	4G011	GISADGSTDYIGSVKG
1241	4H01	GISANGSTDYYDSVKG
1242	4H03	GISADGSTSYIDSVKG
1243	4H04	GVSADGSTDYIDSVKG
1244	4H05	GISARGSTDYIDSVKG
1245	4H06	GISADGSTIYIDSVKG
1246	4H07	GISANGSTDYIDSVKG
1247	4H08	GISADGSTDYVDSVKG
1248	4H09	GISADGSTDYRDSVKG

[0531]

1249	4H011	GISVDGSTDYIDSVKG
1250	4D09-M34L	GISADGSTDYILSVKG
1251	4H11-M34L	GISVDGSTDYIDSVKG
1252	41B11	GISSDGSKVFNESVKG
1253	41C02	GISSDGSEVYTDSVKG
1254	41D01	GISSDDSNVYYESVKG
1255	41D02	GISSDGSKVYADSVKG
1256	41D03	GISSDESTLYVDSVKG
1257	41D07	GISSDDSKVYSDSVKG
1258	41E01	GISSDGSQVYGASVKG
1259	41E02	GISSDGSKVYADSVKG
1260	41F07	GISSDGSNMYADSVKG
1261	41G01	GISSDGSKVYTDSVKG
1262	42A03	GISSDGSKVSAESVKG
1263	42A06	GISSDGSKVYDDSVKG
1264	42A07	GISSDGSKVYDDSVKG
1265	42A08	GISSDGSAVYVGSVKG
1266	42A11	GISSDGSYVYSESVKG
1267	42B06	GISSDSSHVYADSVKG
1268	42B10	GISSDSSIVYTDSVKG
1269	42C01	GISSDGSEVNTDSVKG
1270	42C03	GISSDGSKLSSDSVKG
1271	42C07	GISSDNSKVYADSVKG
1272	42C08	GISSDGSRVYFDSVKG
1273	42C10	GISSDGSLVYAESVKG
1274	42C11	GISSDGSVVYVDSVKG
1275	42D05	GISSDGSKVYVDSVKG
1276	42D06	GISSDGSKLYDESVKG
1277	42D07	GISSDYSKLYADSVKG
1278	42D08	GISSDSSKVYTESVKG
1279	42E01	GISSDGSQVYVDSVKG
1280	42E02	GISSDGSKVYSDSVKG
1281	42E05	GISSDGSKVYVDSVKG
1282	42E06	GISSDGSKVYADSVKG
1283	42E07	GISSDGSSVYADSVKG
1284	42F01	GISSDGSQVYYGSVKG
1285	42F08	GISSDGSKVYTDSVKG
1286	42F10	GISSDGSKVSADSVKG
1287	42G05	GISSDGSKVYEDSVKG
1288	42G07	GISSDRSKVYADSVKG
1289	42H05	GISSDGSKVYAESVKG
1290	42H08	GISSDGSVVTTESVKG
1291	42H11	GISSDGSHVHQESVKG
1292	51A01	GISADGSTVYVESVKG
1293	51A02	GISSDGSTVYIDSVKG
1294	51A03	GISVDGSTHYVASVKG

[0532]

1295	51A05	GISTDGSKHYIDSVKG
1296	51B01	GISYDGSKYYAESVKG
1297	51B04	GISANGSRTYMESVKG
1298	51B11	GISPDGSTDYVDSVKG
1299	51C02	GISPNGSAVYTESVKG
1300	51D01	GISPDGSTAYMESVKG
1301	51D03	GISNDGSTDYIDSVKG
1302	51E02	GISTDGSAVYFDSVKG
1303	51E03	GISTGGSTHYIESVKG
1304	51E05	GISTDGSTVYIDSVKG
1305	51F01	GISNEGSTYYMDSVKG
1306	51F02	GISADGSHVYTNSVKG
1307	51F03	GISDDGSRYYTDSVKG
1308	51F04	GISAEGSTLYMESVKG
1309	51G02	GISTDGSTVYIDSVKG
1310	51G04	GISANGSTSYIDSVKG
1311	51G10	GISDDGSRHYIESVKG
1312	51H04	GISPDGSTVYIESVKG
1313	51H05	GISDDGSTVYVDSVKG
1314	52B01	GISDDGSTVYFDSVKG
1315	52C04	GISDEGSTVYIGSVKG
1316	52D04	GISDDGSIVYMDSVKG
1317	53A04	GISDDGSKHYFDSVKG
1318	53A05	GISTDGSTDYLHSVKG
1319	53A09	GISDDGSKHYFDSVKG
1320	53B05	GISYDGSTVYVESVKG
1321	53B06	GISDDGSTVYIDSVKG
1322	53C03	GISDDGSTVYVDSVKG
1323	53C04	GISDDGSQVYIDSVKG
1324	53H03	GISVDGSTVYSDSVKG
1325	53H04	GISDDGSNVYIDSVKG
1326	54B05	GISTDGSTVYFVSVKG

[0533]

SEQ.ID NO.	名称	CDR3
1327	DL1	RYFERTD
1328	DL74	RYFERTD
1329	DL31	RYFERTD
1330	DL3	YQGLYAY
1331	DL80	RVFDHVY
1332	DL18	RAFGRDY
1333	DL94	RTMGRDY
1334	DL17	WDGVGGAY
1335	DL46	WDGVGGAY
1336	DL15	WNGVGGAY
1337	DL26	WDGVGGAY
1338	DL83	WDGVGGAY

[0534]

1339	DL5	RSWNNY
1340	DL22	RSWNNY
1341	DL85	RSWNNY
1342	DL69	ESFGRIWYN
1343	DL27	QHFGTDS
1344	DL51	QQFGTDS
1345	DL54	YGIQRAEGY
1346	DL11	YRWVGRDTY
1347	DL19	YRWVGRDTY
1348	DL68	YRWVGRDTY
1349	DL14	YRWEGRDTY
1350	DL67	YRWEGRNTY
1351	DL56	YRWVGRYTY
1352	DL13	YRWVGRDTY
1353	DL77	YRWVGRDTY
1354	DL79	YRWVGRDTY
1355	DL20	YRWVDRYTY
1356	DL41	YRWIDRYTY
1357	DL59	YRWVDRYTY
1358	DL16	YRWVGRDTY
1359	DL6	YRWTTRYTY
1360	DL84	YRWVGGYTY
1361	DL2	FRTVAASSMQY
1362	DL43	FRTVSGSSMRY
1363	DL92	NRGFAGAPSY
1364	DL10	YFQSSY
1365	DL82	YFQSSY
1366	DL23	YFQSSY
1367	DL42	HWTQGSVPKES
1368	DL45	RSYSSDY
1369	DL58	RYGDINY
1370	DL70	RYGDINY
1371	DL89	YDSRSY
1372	DL38	YDNINAY
1373	DL52	YDNINAY
1374	DL64	YDNINAY
1375	DL33	YDNINAY
1376	DL12	WIAGKAY
1377	DL29	RSQLGST
1378	DL61	YYLDTYAY
1379	DH1	RYFERTD
1380	DH10	YFQSSY
1381	DH11	YRWVGRDTY
1382	DH12	WIAGKAY
1383	DH15	WNGVGGAY
1384	DH17	WDGVGGAY
1385	DH18	RAFGRDY

[0535]

1386	DH2	FRTVAASSMQY
1387	DH22	RSWNNY
1388	DH23	YFQSSY
1389	DH27	QHFGTDS
1390	DH29	RSQLGST
1391	DH3	YQGLYAY
1392	DH38	YDNINAY
1393	DH42	HWTQGSVPKES
1394	DH43	FRTVSGSSMRY
1395	DH45	RSYSSDY
1396	DH5	RSWNNY
1397	DH51	QQFGTDS
1398	DH54	YGIQRAEGY
1399	DH56	YRWVGRYTY
1400	DH58	RYGDINY
1401	DH6	YRWTTRYTY
1402	DH61	YYLDTYAY
1403	DH67	YRWEGRNTY
1404	DH69	ESFGRIWYN
1405	DH70	RYGDINY
1406	DH80	RVFDHVY
1407	DH82	YFQSSY
1408	DH83	WDGVGGAY
1409	DH84	YRWVGGYTY
1410	DH89	YDSRSY
1411	DH92	NRGFAGAPSY
1412	DH94	RTMGRDY
1413	1A01	FRHVSGSSMRY
1414	1A03	FRTVSGSSSRY
1415	1A04	FRTVSGSSMRY
1416	1A05	FRTVRGSSMSY
1417	1A06	FRTVSGSSKRY
1418	1A07	FRMVSGSSMRY
1419	1A09	FRTVQGSSMRY
1420	1A010	FRTVYGSSMRY
1421	1A011	FRTVSGSSYRY
1422	1A012	FRTVLGSSMRY
1423	1B01	FRRVSGSSMRY
1424	1B02	FRTVSGSSMRY
1425	1B03	FRTVSGSSARY
1426	1B04	FRIVRGSSMRY
1427	1B05	YRTVSGSSMRY
1428	1B07	FRHVSGSSMRY
1429	1B08	FRFVSGSSMRY
1430	1B09	FRTVSGSSMRY
1431	1B010	FRTKSGSSMRY
1432	1B011	FRTVYGSSMRY

[0536]

1433	1C01	FRTVSGSSMGY
1434	1C02	FRTVSGSSMRS
1435	1C03	FRTVGGSSMRY
1436	1C04	FRTVSGSSMRY
1437	1C05	FRTVSGSHMRY
1438	1C06	FRAVSGSSMRY
1439	1C07	FRTVSGSSMRY
1440	1C08	FRTVSGSPMRY
1441	1C010	FRTVSGSSMSY
1442	1C011	FRTVSGSSMRY
1443	1C012	FRTVRGSSMRY
1444	1D01	FRTVRGSSMRY
1445	1D02	FRQVSGSSMRY
1446	1D03	FRIVSGSSMGY
1447	1D04	FRTVSGASMRY
1448	1D06	FRTVHGSSMRY
1449	1D08	FRMVSGSSMRY
1450	1D09	FRTISGSSMRY
1451	1D010	FRTRSGSSMRY
1452	1D011	FRTVSGHSMRY
1453	1D012	FRTVSGGSMRY
1454	1E02	FRTKSGSSMRY
1455	1E04	FRTASGTSMRY
1456	1E05	FNTVSGSSMRY
1457	1E07	FRTVRGSSQRY
1458	1E08	FRTVLGSSMRY
1459	1E09	FRTRSGSSMRY
1460	1E010	FRTVSGLSMRY
1461	1E011	FRTVRGSSQRY
1462	1E012	FRTVSGSSMVY
1463	1F01	FRTVSRSSMRY
1464	1F02	FRTVSGSSMSY
1465	1F04	FRTVSGSSARY
1466	1F05	FHTVSGSSMRY
1467	1F06	FRTVLGSSMRY
1468	1F07	FRTVSGSSMRY
1469	1F08	FRNVSGSSMRY
1470	1F09	FRTVTGSSMRY
1471	1F010	FRTVSGSSMRY
1472	1F011	FRTVKGSSMRY
1473	1F012	FRTNSGSSMRY
1474	1G01	FRTVSGASMRY
1475	1G04	FRTVNLSSMRY
1476	1G05	FRTVTGSSMRY
1477	1G06	FRKVSGSSARY
1478	1G07	FRTYSGSSMRY
1479	1G09	FRTVSKSSMRY

[0537]

1480	1G011	FKTVSGSSMRY
1481	1H01	FRTRSGSSMRY
1482	1H02	FRTSSGSSMRY
1483	1H06	FRFLSGSSMRY
1484	1H07	FRTVSGSSMRY
1485	1H08	FRLVSGSSMRY
1486	1H010	FRTVSGSSMRF
1487	1H011	FRTQSGSSMRY
1488	1H012	FRTVSGSSMPY
1489	2A01	FRTLSGSSMRY
1490	2A03	FRTVSGSAMRY
1491	2A04	FRTTSGSSMRY
1492	2A05	FRTVSGTSMRY
1493	2A06	FRTRSGSSMRY
1494	2A08	FRTSSGSSMRY
1495	2A09	FRTVSGSSMSY
1496	2A011	FRPVSGSSMRY
1497	2B01	FRHVSGSSMRY
1498	2B02	FRTKSGSSMRY
1499	2B03	FTTVSGSSMRY
1500	2B05	FHTVSGSSMRY
1501	2B07	FRTVRGSSMRY
1502	2B010	FRTVLGSSMRY
1503	2B011	FRTVSGSSMRS
1504	2B012	FRTVRGSSMRY
1505	2C01	FRYVSGSSMRY
1506	2C02	FRTVYGSSMRY
1507	2C04	FRTVLGSSMRY
1508	2C06	YRTVSGSSMRY
1509	2C07	FRSVSGSSMRY
1510	2C08	FRRVSGSSMRY
1511	2C09	FRTVSGTSMRY
1512	2C010	FRTVAGSSMRY
1513	2D02	FRIVSGSSMRY
1514	2D03	FRTVSGVSMRY
1515	2D04	FRTVQGSSMRY
1516	2D05	FRTASGSSMRY
1517	2D06	FRTVSGSSSRY
1518	2D07	FRTVQGSSMRY
1519	2D09	FRTVRGSSMRY
1520	2D010	FRTKSGSSMRY
1521	2D011	FRTVWGSSMRY
1522	2D012	FRTRSGSSMRY
1523	2E01	FHTVCGTSMGY
1524	2E02	FRTVSGSSQRY
1525	2E05	FRTVSGSSMSY
1526	2E06	FRTVRGSSMRY

[0538]

1527	2E08	FRTQSGSSMRY
1528	2E09	FRTLSGSSMRY
1529	2E010	FHTVSGSSMRY
1530	2E011	FRRVSGSSMRY
1531	2F01	FRLVSGSSMRY
1532	2F02	FRTVSGSYMRY
1533	2F03	FRTVGGSSMRY
1534	2F06	FRTHSGSSMRY
1535	2F07	FRTVSTSSMRY
1536	2F08	FRTVLGTSMRY
1537	2F09	FRTVSGSSMRY
1538	2F11	FRTVSGSSMGY
1539	2G03	FRTVSGSSMRA
1540	2G04	FRILSGSSMRY
1541	2G07	FRTVQGSSMRY
1542	2G08	FRTVSGQSMGY
1543	2G09	FRTVSGSSARY
1544	2G011	FRYVSGSSMRY
1545	2H010	FRTVSGSSMRY
1546	2H011	FRRVSGSSMRY
1547	2H02	FHTVSGSSMRY
1548	2H03	FRQVSGSSMRY
1549	2H04	FRTVSGSYMRY
1550	2H06	FRTASGSSMRY
1551	2H07	FRTVSGHSMRY
1552	2H08	FRTVSGSSSRY
1553	2E05-M106Y	FRTVSGSSYSY
1554	2E05-M106Q	FRTVSGSSQSY
1555	3A01	YRWTRRYTY
1556	3A02	YRWRTRYTY
1557	3A03	YRWTTRRTY
1558	3A04	YRWTTRYIY
1559	3A05	YRWRTRYTY
1560	3A06	YRWTRRYTY
1561	3A08	YRWRTRYTY
1562	3A09	YRWTTRYIY
1563	3A010	YRWTTRRTY
1564	3A011	YRWRTRYTY
1565	3B01	YRWTTRYTY
1566	3B02	YRWRTRYTY
1567	3B04	YHWTTRYTY
1568	3B05	YRWTTRRTY
1569	3B06	YRWTTRYTY
1570	3B07	YRWTTRYTY
1571	3B09	YRWTTRYAY
1572	3B010	YRWVTRYTY

[0539]

1573	3B011	YRWVTRYTY
1574	3C01	YRWSTRYTY
1575	3C02	YRWRTRYTY
1576	3C03	YRWTTRGTY
1577	3C04	YRWDTRYTY
1578	3C05	YRWTTRRTY
1579	3C06	YRWRTRYTY
1580	3C08	YRWTGRYTY
1581	3C09	YRWRTRYTY
1582	3C011	YRWRTRYTY
1583	3D01	YRWITRYTY
1584	3D02	YRWITRYTY
1585	3D03	YRWRTRYTY
1586	3D05	YRWTRRYTY
1587	3D07	YSWTTRYTY
1588	3D08	YRWTNRYTY
1589	3D09	YRWTTRYRY
1590	3D010	YRWTTRYTY
1591	3D011	YRWTTRYKY
1592	3E01	YRWHTRYTY
1593	3E02	YRWTRRYTY
1594	3E03	YRWMTRYTY
1595	3E04	YRWTTRYRY
1596	3E09	YRWSTRYTY
1597	3E011	YRWTTRYTF
1598	3F03	YRWRTRYTY
1599	3F05	YRWTTRRTY
1600	3F06	YRWATRYTY
1601	3F08	YRWHTRYTY
1602	3F09	YRWGTRYTY
1603	3F010	YRWTTRNTY
1604	3F011	YRWRTRYTY
1605	3G01	YRWTTRYAY
1606	3G02	YRWRTRYTY
1607	3G04	YRWTTRRTY
1608	3G06	YRWTTRRTY
1609	3G07	YRWTSRYTY
1610	3G08	YRWTTRVTY
1611	3G09	YRWTTRTTY
1612	3G010	YRWRTRYTY
1613	3G011	YRWATRYTY
1614	3H01	YRWTTRRTY
1615	3H03	LRWTTRYTY
1616	3H06	YRWTTRGTY
1617	3H07	YRWRTRYTY
1618	3H09	YRWTTRATY
1619	3H010	YRWTTRRTY

[0540]

1620	3H011	YRWPTRYTY
1621	4A01	YRWRTRYTY
1622	4A02	YRWKTRYTY
1623	4A04	YRWSTRYTY
1624	4A05	YRWKTRRTY
1625	4A06	YRWTTRRTY
1626	4A07	YRWTTRYRY
1627	4A08	YRWRTRYTY
1628	4A010	YRWTTRYKY
1629	4A011	YRWKTRYTY
1630	4A09	YRWTTRVTY
1631	4B01	YRWTTRFTY
1632	4B02	YRWTTRFTY
1633	4B04	YRWRTRYTY
1634	4B05	YRWTTRYTH
1635	4B06	YRWTRRYTY
1636	4B07	YRWTTRYTY
1637	4B08	YRWTTRSTY
1638	4B09	YSWTTRYTY
1639	4B011	YRWTTRGTY
1640	4C01	YRWKTRYTY
1641	4C02	YRWTTRFTY
1642	4C03	YRWRTRYTY
1643	4C05	YRWTTRRTY
1644	4C06	YRWSTRYTY
1645	4C07	YRWTTRLTY
1646	4C08	YRWTRRYTY
1647	4C010	YRWTTRLTY
1648	4C011	YRWTRRYTY
1649	4D01	YRWTTRRTY
1650	4D02	YQWTTRYTY
1651	4D03	YRWTRRYTY
1652	4D04	YRWTTRMTY
1653	4D05	YRWTTRRTY
1654	4D06	YRWTTRYRY
1655	4D08	YRWLTRYTY
1656	4D09	YEWTTRYTY
1657	4D010	YRWRTRYTY
1658	4D011	YRWRTRYTY
1659	4E01	YRWRTRYTY
1660	4E02	YRWSTRYTY
1661	4E06	YRWTTRLTY
1662	4E07	YRWTTRLTY
1663	4E08	YKWTTRYTY
1664	4E09	YRWTTRSTY
1665	4E010	YRWRTRYTY
1666	4E011	YRWSTRYTY

[0541]

1667	4F02	YRWTTRYTY
1668	4F03	YRWRTRYTY
1669	4F04	YRWLTRYTY
1670	4F08	YRWRTRYTY
1671	4F09	YRWTTRYTY
1672	4F010	YRWTTRYRY
1673	4F011	YRWTTRYTY
1674	4G01	YRWPTRYTY
1675	4G02	YRWTTRHTY
1676	4G03	YRWTRRYTY
1677	4G05	YRWHTRYTY
1678	4G07	YRWTNRYTY
1679	4G08	YRWTTRYRY
1680	4G09	YRWTTRRTY
1681	4G010	YRWSTRYTY
1682	4G011	YRWSTRYTY
1683	4H01	YRWRTRYTY
1684	4H03	YRWTTRYTY
1685	4H04	YEWTTRYTY
1686	4H05	YRWTTRSTY
1687	4H06	YRWTTRYTY
1688	4H07	YRWSTRYTY
1689	4H08	YRWSTRYTY
1690	4H09	YRWTYRYTY
1691	4H011	YRWTTRLTY
1692	4D09-M34L	YEWTTRYTY
1693	4H11-M34L	YRWTTRLTY
1694	41B11	FRPAAGSPMRY
1695	41C02	FRTVDGSPLRY
1696	41D01	FRTVSGSSKRY
1697	41D02	FSAGSGTEMSY
1698	41D03	FGSLSGSSTTY
1699	41D07	FGSVSGSWTRY
1700	41E01	FRLVSGSSMSY
1701	41E02	FRTGSGTSKSY
1702	41F07	FSNMSGTTRRY
1703	41G01	FRTVPGSAMGY
1704	42A03	FRAESGSSMGY
1705	42A06	FRTLYGSSRSY
1706	42A07	FSPFSGSDTGY
1707	42A08	FSTFSGSSISY
1708	42A11	FRTLAGSEMRY
1709	42B06	FRTVSGSGVRY
1710	42B10	FRPGAGHSNSY
1711	42C01	FRRASGTAMSY
1712	42C03	FTSASGTDLSY

[0542]

1713	42C07	FRSANGSSKRY
1714	42C08	FKTIAGAGMRY
1715	42C10	FRYGSGSSLSY
1716	42C11	FRTVPGASMKY
1717	42D05	FRTVDGSAISY
1718	42D06	FRTVKGSGGSY
1719	42D07	FRTVSGSSRGY
1720	42D08	FRPGPGSQMAY
1721	42E01	FRTVAGSASGY
1722	42E02	FRTVSGSSYSY
1723	42E05	FINLKGSSMAY
1724	42E06	FRMVTGSYGGY
1725	42E07	FKSSYGLPMRY
1726	42F01	FKTVSGQSLRY
1727	42F08	FRTVTGRAARY
1728	42F10	FGPAIGASRTY
1729	42G05	FRTVSGAPKSY
1730	42G07	FHTVSGSSMSY
1731	42H05	FRRLEGYSNRY
1732	42H08	FRTGSGSSMGY
1733	42H11	FTTVTGSSMSY
1734	51A01	YYWTERRPY
1735	51A02	YSWDDAHPY
1736	51A03	YRWMTRLTY
1737	51A05	YDWADAQPY
1738	51B01	YSWTDRLPY
1739	51B04	YRWATRLPY
1740	51B11	YKWSNRLPY
1741	51C02	YGWKTRQPY
1742	51D01	YRWPNRRGY
1743	51D03	YDWTTRQRY
1744	51E02	YNWSYAQPY
1745	51E03	YNWTDSLQY
1746	51E05	YSWTTSLPY
1747	51F01	YKWRSRSTY
1748	51F02	YSQTTRDPY
1749	51F03	YRWTARDTY
1750	51F04	YRWTSRLSY
1751	51G02	YSWTTRSRY
1752	51G04	YNWTSRYRY
1753	51G10	YSWKTRFPY
1754	51H04	YSWTTRYPY
1755	51H05	YEWTNALPY
1756	52B01	YSWITRSPY
1757	52C04	YSWTTRRQY
1758	52D04	YSWITRSPY
1759	53A04	YRWEESRQY

[0543]

1760	53A05	YTWTTRLPY
1761	53A09	YRWEESRQY
1762	53B05	YSWTTRQPY
1763	53B06	YVWGTRLPY
1764	53C03	YEWTNALPY
1765	53C04	YRWEDALTY
1766	53H03	YSWTTRYPY
1767	53H04	YSWIDSLRY
1768	54B05	YSWTTPRAY

[0544]

SEQ ID NO:	描述	氨基酸序列
1769	抗 HSA sdAb 克隆 6C	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSRFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
1770	抗 HSA sdAb 克隆 7A	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGADTLYADSLKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSKSSQGTLVTVSS
1771	抗 HSA sdAb 克隆 7G	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTYSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSKSSQGTLVTVSS
1772	抗 HSA sdAb 克隆 8H	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGTDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
1773	抗 HSA sdAb 克隆 9A	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSRFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSKSSQGTLVTVSS
1774	抗 HSA sdAb 克隆 10G	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS
1775	wt 抗 HSA	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
1776	抗 HSA sdAb 克隆 6CE	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSRFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
1777	抗 HSA sdAb 克隆 8HE	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGTDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA

[0545]

		VYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
1778	抗 HSA sdAb 克隆 10GE	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL EWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS
1779	wt 抗 HSA CDR1	GFTFSSFGMS
1780	wt 抗 HSA CDR2	SISGSGSDTLYADSVK
1781	wt 抗 HSACDR3	GGSLSR
1782	CDR1 变体 1	GFTFSRFGMS
1783	CDR1 变体 2	GFTFSKFGMS
1784	CDR1 变体 3	GFTYSSFGMS
1785	CDR2 变体 1	SISGSGADTLYADSLK
1786	CDR2 变体 2	SISGSGTDTLYADSVK
1787	CDR2 变体 3	SISGSGRDTLYADSVK
1788	CDR2 变体 4	SISGSGSDTLYAESVK
1789	CDR2 变体 5	SISGSGTDTLYAESVK
1790	CDR2 变体 6	SISGSGRDTLYAESVK
1791	CDR3 变体 1	GGSLSK
1792	CDR3 变体 2	GGSLSV

[0546]

SEQ ID NO:	描述	氨基酸序列
1793	抗 CD3，克隆 2B2	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL
1794	抗 CD3，克隆 9F2	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFEFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNKYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSFGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYDNRWVFGGGTKLTVL
1795	抗 CD3，克隆 5A2	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSHISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGYVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTSFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWIFGGGTKLTVL
1796	抗 CD3，克隆 6A2	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFMFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKSNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWATWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSFGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKLLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNSWVFGGGTKLTVL
1797	抗 CD3，克隆 2D2	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYKDSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSPISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG

[0547]

		SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVVSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTEFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
1798	抗 CD3，克隆 3F2	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTYNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADEVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSPISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSKGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKELAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL
1799	抗 CD3，克隆 1A2	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGNTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYETYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHTNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTYFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
1800	抗 CD3，克隆 1C2	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNNYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSQISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTDGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGIKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
1801	抗 CD3，克隆 2E4	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAVNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGESTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKILAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
1802	抗 CD3，克隆 10E4	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYPMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKN

[0548]

		EDTAVYYCVRHGNFNNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTKGNYPNWVQ QKPGQAPRGLIGGTKMLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE AEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
1897	抗 CD3，克隆 2H2	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNGYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADEVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLK TEDTAVYYCVRHGNFGNSPISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVVSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTEFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE AEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
1898	抗 CD3，克隆 2A4	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGNTFNKYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLK TEDTAVYYCVRHGNFGDSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTHGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTKVLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED EAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
1803	抗 CD3，克隆 10B2	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNNYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSGYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLK TEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSYTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTKFNAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED EAEYYCVLWYANRWVFGGGTKLTVL
1804	抗 CD3，克隆 1G4	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFEFNKYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYETYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLK TEDTAVYYCVRHGNFGNSLISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSSGAVTSGNYPNWVQ QKPGQAPRGLIGGTKFGAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE AEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
1805	wt 抗 CD3	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLK

[0549]

		TEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQ QKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE AEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
1806	抗 CD3，克隆 2G5	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYALNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATEYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKT EDTAVYYCVRHGNFGNSPISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTNFLAPGTPERFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWAFGGGTKLTVL
1807	抗 CD3，克隆 8A5	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNEYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADDVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKT EDTAVYYCVRHGNFGNSGISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTVGNYPNWVQ QKPGQAPRGLIGGTEFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL

[0550] 连接体

[0551]

SEQ ID NO:	描述	氨基酸序列
1808	连接体	GGGGSGGGS
1809	连接体	(GS)n
1810	连接体	(GGS)n
1811	连接体	(GGGS)n
1812	连接体	(GGSG)n
1813	连接体	(GGSGG)n
1814	连接体	(GGGGS)n
1815	连接体	(GGGGG)n
1816	连接体	$(GGG)_n$
1817	连接体	

[0552]

		(GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS)
1818	连接体	GGGGSGGGGSGGGGS
1819	6X 组氨酸	HHHHHH

[0553] CD3结合域CDR序列s

[0554]

SEQ ID NO:	CD3 结合域 CDR	序列
1820	HC CDR1 变体 1	GNTFNKYAMN
1821	HC CDR1 变体 2	GFEFNKYAMN
1822	HC CDR1 变体 3	GFMFNKYAMN
1823	HC CDR1 变体 4	GFTYNKYAMN
1824	HC CDR1 变体 5	GFTFNNYAMN
1825	HC CDR1 变体 6	GFTFNGYAMN
1826	HC CDR1 变体 7	GFTFNTYAMN
1827	HC CDR1 变体 8	GFTFNEYAMN
1828	HC CDR1 变体 9	GFTFNKYPMN
1829	HC CDR1 变体 10	GFTFNKYAVN
1830	HC CDR1 变体 11	GFTFNKYAIN
1831	HC CDR1 变体 12	GFTFNKYALN
1832	HC CDR2 变体 1	RIRSGYNNYATYYADSVK
1833	HC CDR2 变体 2	RIRSKSNNYATYYADSVK
1834	HC CDR2 变体 3	RIRSKYNKYATYYADSVK
1835	HC CDR2 变体 4	RIRSKYNNYETYYADSVK
1836	HC CDR2 变体 5	RIRSKYNNYATEYADSVK
1837	HC CDR2 变体 6	RIRSKYNNYATYYKDSVK
1838	HC CDR2 变体 7	RIRSKYNNYATYYADEVK
1839	HC CDR2 变体 8	RIRSKYNNYATYYADAVK

[0555]

1840	HC CDR2 变体 9	RIRSKYNNYATYYADQVK
1841	HC CDR2 变体 10	RIRSKYNNYATYYADDVK
1842	HC CDR3 变体 1	HANFGNSYISYWAY
1843	HC CDR3 变体 2	HTNFGNSYISYWAY
1844	HC CDR3 变体 3	HGNFNNSYISYWAY
1845	HC CDR3 变体 4	HGNFGDSYISYWAY
1846	HC CDR3 变体 5	HGNFGNSHISYWAY
1847	HC CDR3 变体 6	HGNFGNSPISYWAY
1848	HC CDR3 变体 7	HGNFGNSQISYWAY
1849	HC CDR3 变体 8	HGNFGNSLISYWAY
1850	HC CDR3 变体 9	HGNFGNSGISYWAY
1851	HC CDR3 变体 10	HGNFGNSYISYWAT
1852	LC CDR1 变体 1	ASSTGAVTSGNYPN
1853	LC CDR1 变体 2	GESTGAVTSGNYPN
1854	LC CDR1 变体 3	GSYTGAVTSGNYPN
1855	LC CDR1 变体 4	GSSFGAVTSGNYPN
1856	LC CDR1 变体 5	GSSKGAVTSGNYPN
1857	LC CDR1 变体 6	GSSSGAVTSGNYPN
1858	LC CDR1 变体 7	GSSTGYVTSGNYPN
1859	LC CDR1 变体 8	GSSTGAVVSGNYPN
1860	LC CDR1 变体 9	GSSTGAVTDGNYPN
1861	LC CDR1 变体 10	GSSTGAVTKGNYPN
1862	LC CDR1 变体 11	GSSTGAVTHGNYPN
1863	LC CDR1 变体 12	GSSTGAVTVGNYPN
1864	LC CDR1 变体 13	GSSTGAVTSGYYPN
1865	LC CDR2 变体 1	GIKFLAP

[0556]

1866	LC CDR2 变体 2	GTEFLAP
1867	LC CDR2 变体 3	GTYFLAP
1868	LC CDR2 变体 4	GTSFLAP
1869	LC CDR2 变体 5	GTNFLAP
1870	LC CDR2 变体 6	GTKLLAP
1871	LC CDR2 变体 7	GTKELAP
1872	LC CDR2 变体 8	GTKILAP
1873	LC CDR2 变体 9	GTKMLAP
1874	LC CDR2 变体 10	GTKVLAP
1875	LC CDR2 变体 11	GTKFNAP
1876	LC CDR2 变体 12	GTKFGAP
1877	LC CDR2 变体 13	GTKFLVP
1878	LC CDR3 变体 1	TLWYSNRWV
1879	LC CDR3 变体 2	ALWYSNRWV
1880	LC CDR3 变体 3	VLWYDNRWV
1881	LC CDR3 变体 4	VLWYANRWV
1882	LC CDR3 变体 5	VLWYSNSWV
1883	LC CDR3 变体 6	VLWYSNRWI
1884	LC CDR3 变体 7	VLWYSNRWA
1890	示例性抗 DLL3 三特异性蛋白 (抗 CD3:抗 ALB:抗 DLL3 构型)(CAT)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASSSSVSLLSLAWYRQAPGKKRELVAGISDDGSIVYMDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWITRSPYWGQGTLVTVSSHHHHHH
1891	示例性抗 DLL3 三特异性蛋白 (抗 DLL3:抗 ALB:抗 CD3 构	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASSSSVSLLSLAWYRQAPGKKRELVAGISDDGSIVYMDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWITRSPYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGGSGG

[0557]

	型)(TAC)	GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEW VARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVV TQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTK FLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGG TKLTVLHHHHHH

[0558] DLL3 Protein UniProtKB登录Q9NYJ7(SEQ ID NO:1885)

[0559] >sp|Q9NYJ7|DLL3_人Delta-样蛋白3OS＝智人OX＝9606GN＝DLL3 PE＝1SV＝1MV SPRMSGLLSQTVILALIFLPQTRPAGVFELQIHSFGPGPGPGAPRSPCSARLPCRLFFRVCLKPGLSEEAAESPCAL GAALSARGPVYTEQPGAPAPDLPLPDGLLQVPFRDAWPGTFSFIIETWREELGDQIGGPAWSLLARVAGRRRLAAGG PWARDIQRAGAWELRFSYRARCEPPAVGTACTRLCRPRSAPSRCGPGLRPCAPLEDECEAPLVCRAGCSPEHGFCEQ PGECRCLEGWTGPLCTVPVSTSSCLSPRGPSSATTGCLVPGPGPCDGNPCANGGSCSETPRSFECTCPRGFYGLRCE VSGVTCADGPCFNGGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSNCEKRVDRCSLQPCRNGGLCLDLGHALRCRCRAGFAGPR CEHDLDDCAGRACANGGTCVEGGGAHRCSCALGFGGRDCRERADPCAARPCAHGGRCYAHFSGLVCACAPGYMGARC EFPVHPDGASALPAAPPGLRPGDPQRYLLPPALGLLVAAGVAGAALLLVHVRRRGHSQDAGSRLLAGTPEPSVHALP DALNNLRTQEGSGDGPSSSVDWNRPEDVDPQGIYVISAPSIYAREVATPLFPPLHTGRAGQRQHLLFPYPSSILSVK

[0560] 51X5(SEQ ID NO:1886)

[0561] EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASLSSVSVLSIAWYRQAPGKKRELVAGISTDGSTVYIDSVKGRFTI SRD

[0562] NAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCYAYSWTTSLPYWGQGTLVTVSS

[0563] 51X5 CDR1(SEQ ID NO:1887)

[0564] LSSVSVLSIA

[0565] 51X5 CDR2(SEQ ID NO:1888)

[0566] GISTDGSTVYIDSVKG

[0567] 51X5 CDR3(SEQ ID NO:1889)

[0568] YSWTTSLPY

[0569] >NP_058637.1δ-样蛋白3同种型1前体[智人](SEQ ID No.1892)

[0570] MVSPRMSGLLSQTVILALIFLPQTRPAGVFELQIHSFGPGPGPGAPRSPCSARLPCRLFFRVCLKPGLS EEAAESPCALGAALSARGPVYTEQPGAPAPDLPLPDGLLQVPFRDAWPGTFSFIIETWREELGDQIGGPAWSLLARV AGRRRLAAGGPWARDIQRAGAWELRFSYRARCEPPAVGTACTRLCRPRSAPSRCGPGLRPCAPLEDECEAPLVCRAG CSPEHGFCEQPGECRCLEGWTGPLCTVPVSTSSCLSPRGPSSATTGCLVPGPGPCDGNPCANGGSCSETPRSFECTC PRGFYGLRCEVSGVTCADGPCFNGGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSNCEKRVDRCSLQPCRNGGLCLDLGHALRC RCRAGFAGPRCEHDLDDCAGRACANGGTCVEGGGAHRCSCALG

[0571] FGGRDCRERADPCAARPCAHGGRCYAHFSGLVCACAPGYMGARCEFPVHPDGASALPAAPPGLRPGDPQ R

[0572] YLLPPALGLLVAAGVAGAALLLVHVRRRGHSQDAGSRLLAGTPEPSVHALPDALNNLRTQEGSGDGPSS SVDWNRPEDVDPQGIYVISAPSIYAREVATPLFPPLHTGRAGQRQHLLFPYPSSILSVK

[0573] DLL3蛋白质序列(SEQ ID NO:1893)

[0574] RSPCSARLPCRLFFRVCLKPGLSEEAAESPCALGAALSARGPVYTEQPGAPAPDLPLPDGLLQVPFRDA WPGTFSFIIETWREELGDQIGGPAWSLLARVAGRRRLAAGGPWARDIQRAGAWELRFSYRARCEPPAVGTACTRLCR

PRSAPSRCGPGLRPCAPLEDECEAPLVCRAGCSPEHGFCEQPGECRCLEGWTGPLCTVPVSTSSCLSPRGPSSATTG
CLVPGPGPCDGNPCANGGSCSETPRSFECTCPRGFYGLRCEVSGVTCADGPCFNGGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQ
GSNCEKRVDRCSLQPCRNGGLCLDLGHALRCRCRAGFAGPRCEHDLDDCAGRACANGGTCVEGGGAHRCSCALGFGG
RDCRERADPCAARPCAHGGRCYAHFSGLVCACAPGYMGARCEFPVHPDGASALPAAPPGLRPGDPQRYL

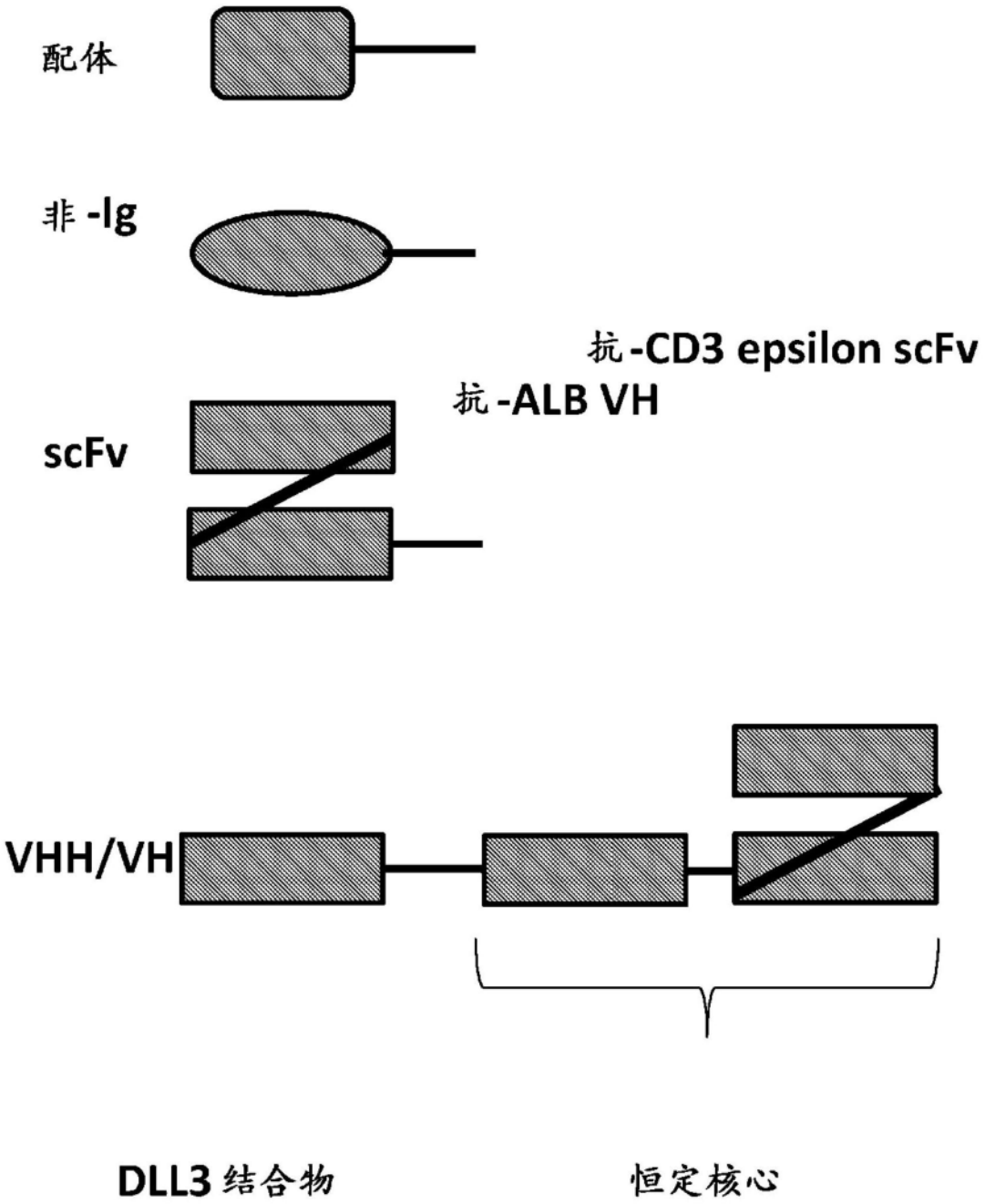


图1

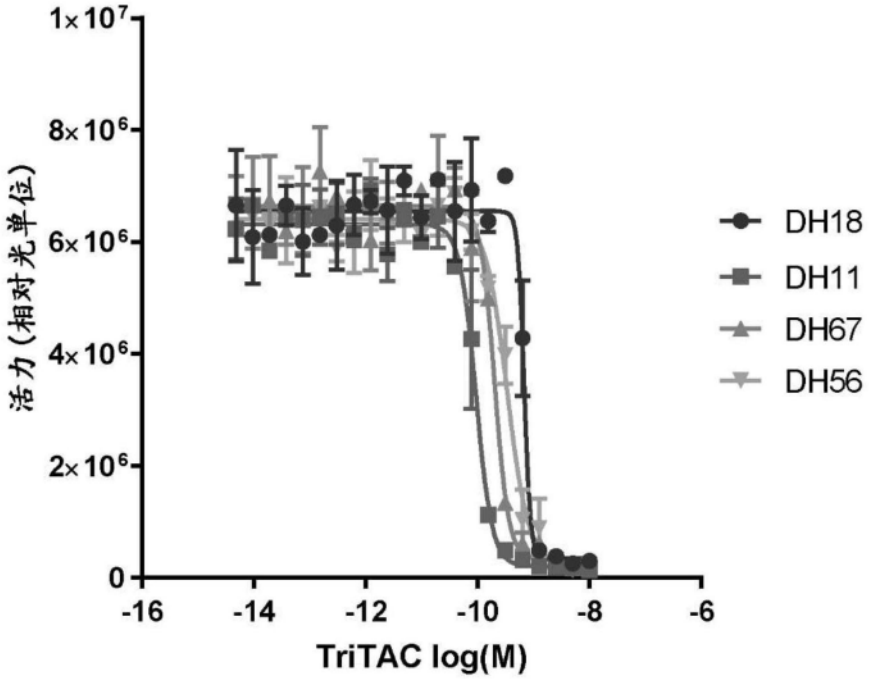

1×10⁷
8×10⁶
6×10⁶
4×10⁶
2×10⁶
0
活力(相对光单位)
-16
-14
-12
-10
-8
-6
TriTAC log(M)
DH18
DH11
DH67
DH56

图2

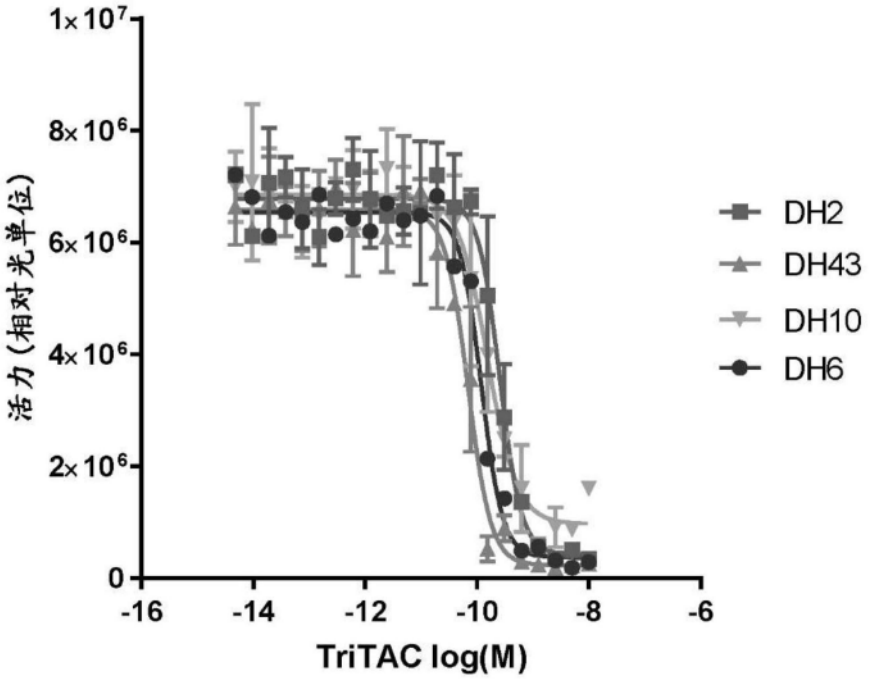

1×10⁷
8×10⁶
6×10⁶
4×10⁶
2×10⁶
0
活力(相对光单位)
-16
-14
-12
-10
-8
-6
TriTAC log(M)
DH2
DH43
DH10
DH6

图3

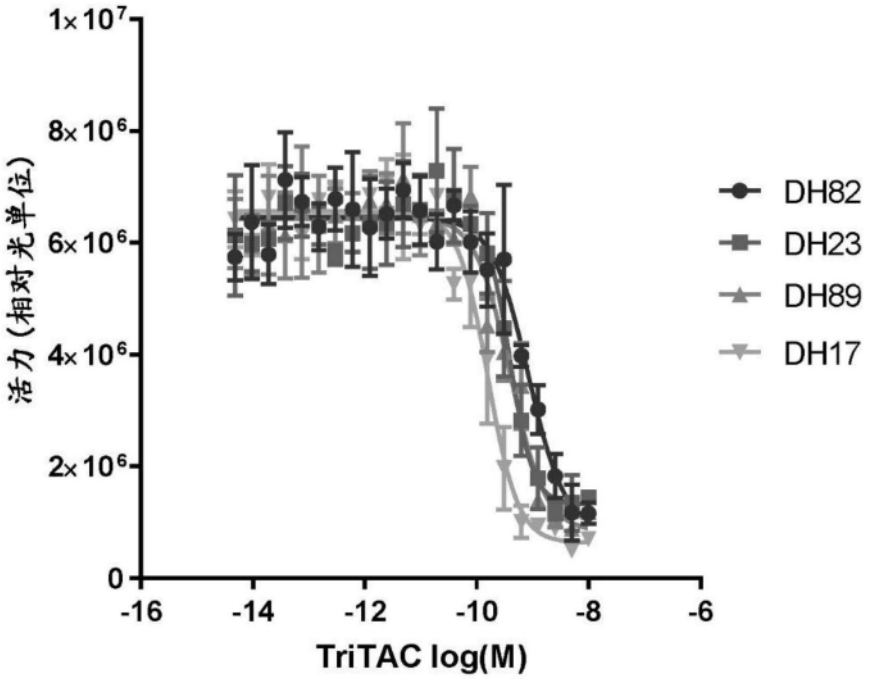

1×10⁷
8×10⁶
6×10⁶
4×10⁶
2×10⁶
0
活力(相对光单位)
-16
-14
-12
-10
-8
-6
TriTAC log(M)
DH82
DH23
DH89
DH17

图4

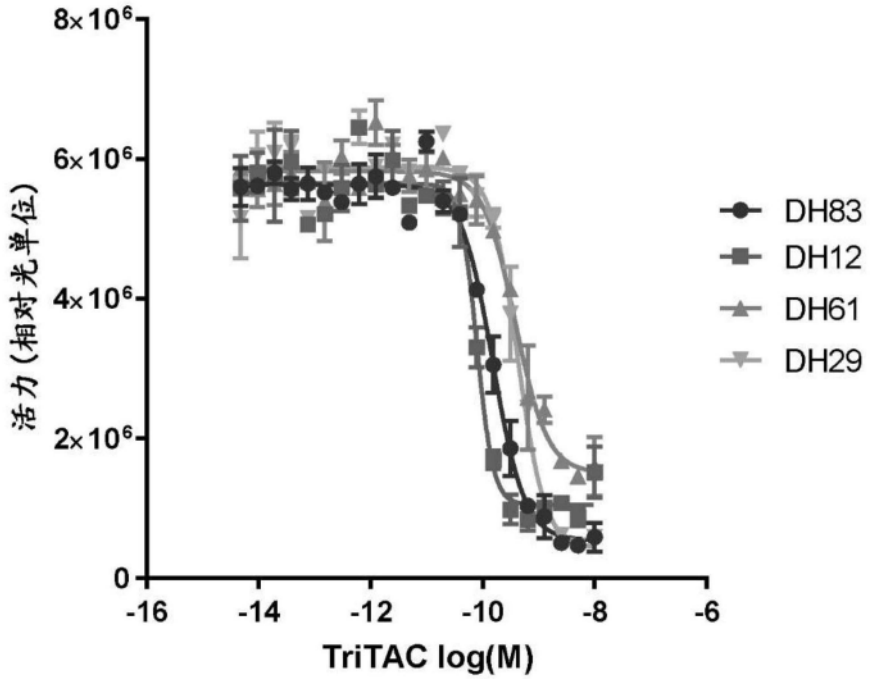

8×10⁶
6×10⁶
4×10⁶
2×10⁶
0
活力(相对光单位)
-16
-14
-12
-10
-8
-6
TriTAC log(M)
DH83
DH12
DH61
DH29

图5

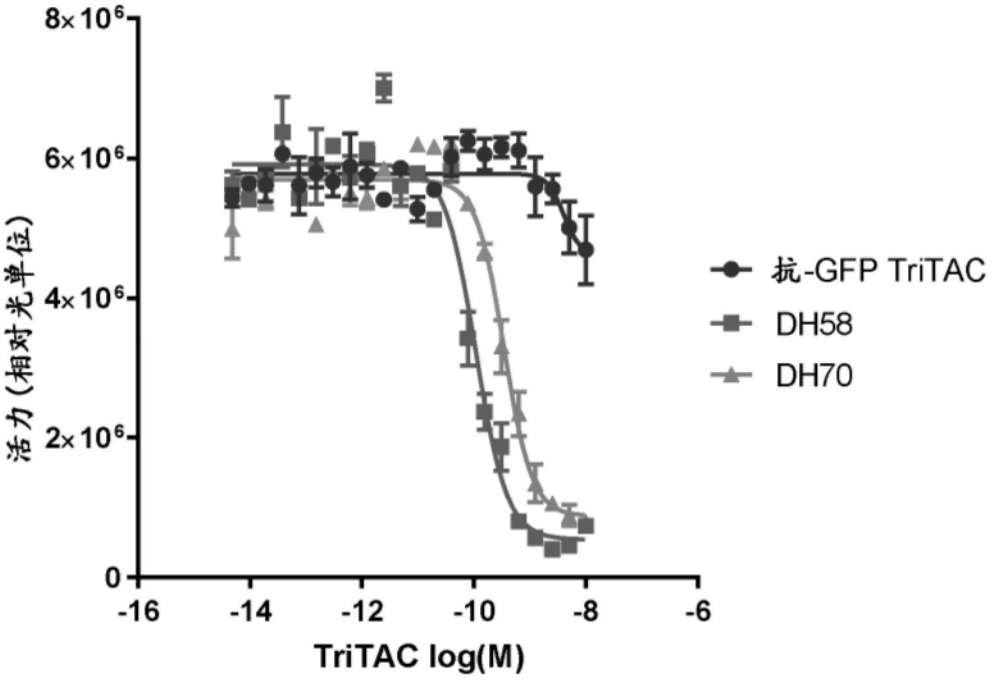

8×10⁶
6×10⁶
4×10⁶
2×10⁶
0
活力(相对光单位)
-16
-14
-12
-10
-8
-6
TriTAC log(M)
抗-GFP TriTAC
DH58
DH70

图6

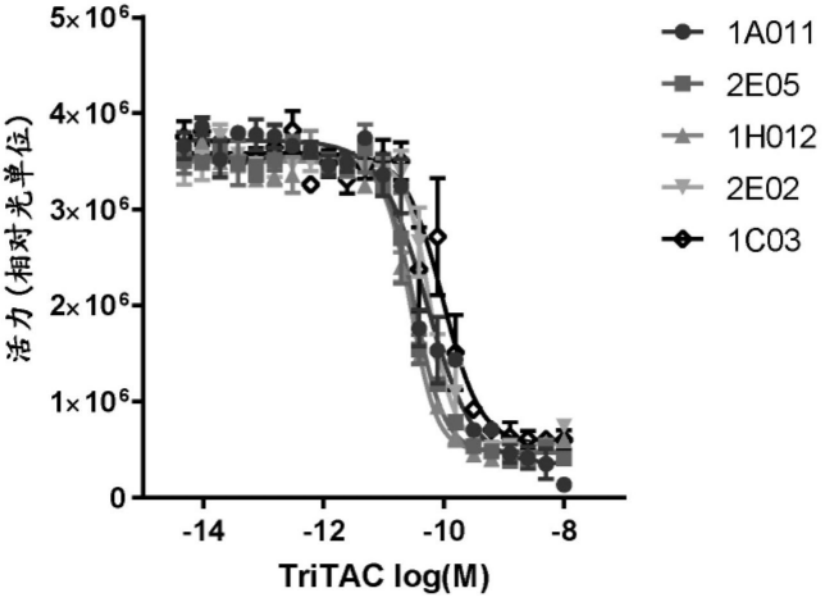

5×10⁶
4×10⁶
3×10⁶
2×10⁶
1×10⁶
0
活力(相对光单位)
-14
-12
-10
-8
TriTAC log(M)
1A011
2E05
1H012
2E02
1C03

图7

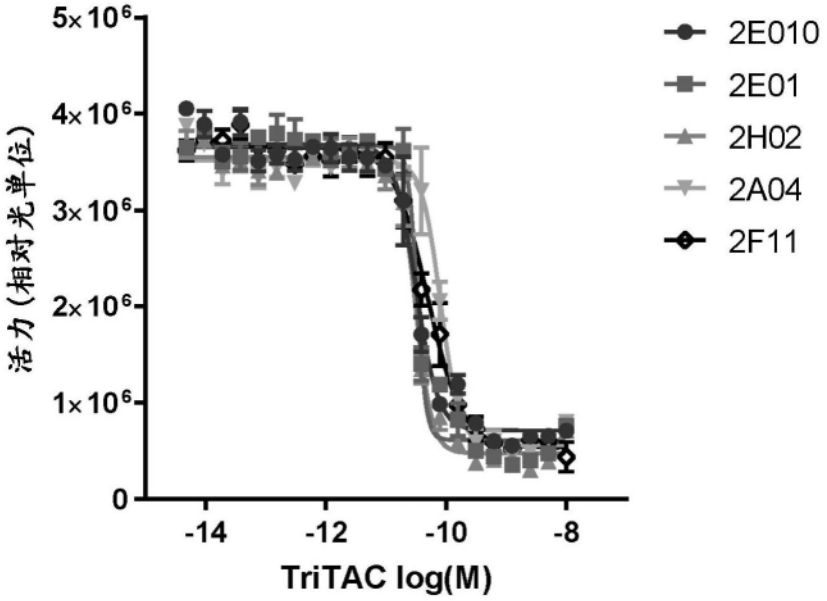

5×10⁶
4×10⁶
3×10⁶
2×10⁶
1×10⁶
0
活力(相对光单位)
-14
-12
-10
-8
TriTAC log(M)
2E010
2E01
2H02
2A04
2F11

图8

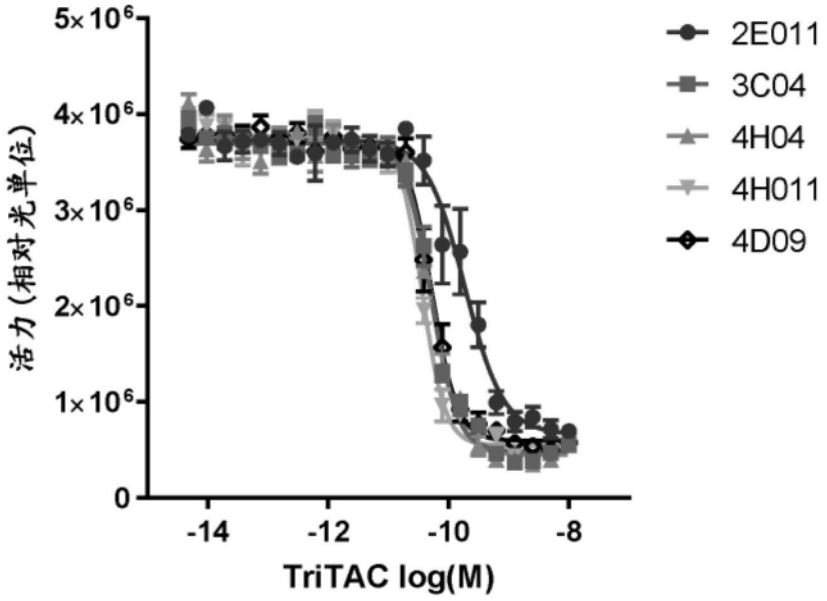

5×10⁶
4×10⁶
3×10⁶
2×10⁶
1×10⁶
0
活力(相对光单位)
-14
-12
-10
-8
TriTAC log(M)
2E011
3C04
4H04
4H011
4D09

图9

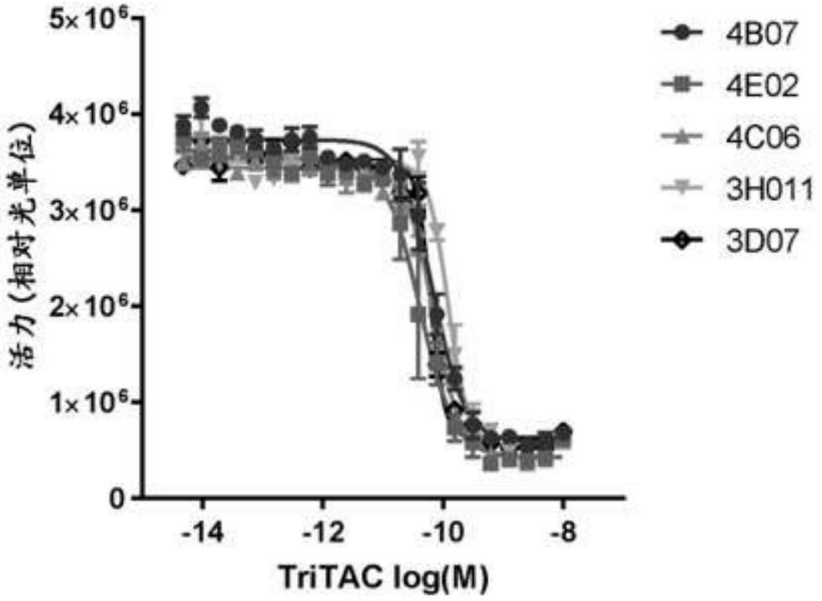

5×10⁶
4×10⁶
3×10⁶
2×10⁶
1×10⁶
0
活力(相对光单位)
-14
-12
-10
-8
TriTAC log(M)
4B07
4E02
4C06
3H011
3D07

图10

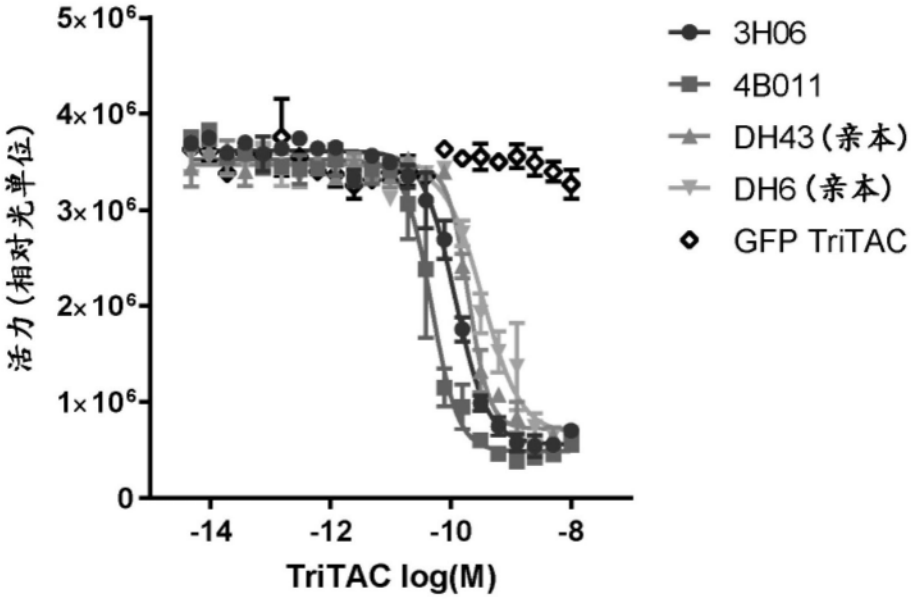

5×10⁶
4×10⁶
3×10⁶
2×10⁶
1×10⁶
0
活力(相对光单位)
-14
-12
-10
-8
TriTAC log(M)
3H06
4B011
DH43(亲本)
DH6(亲本)
GFP TriTAC

图11

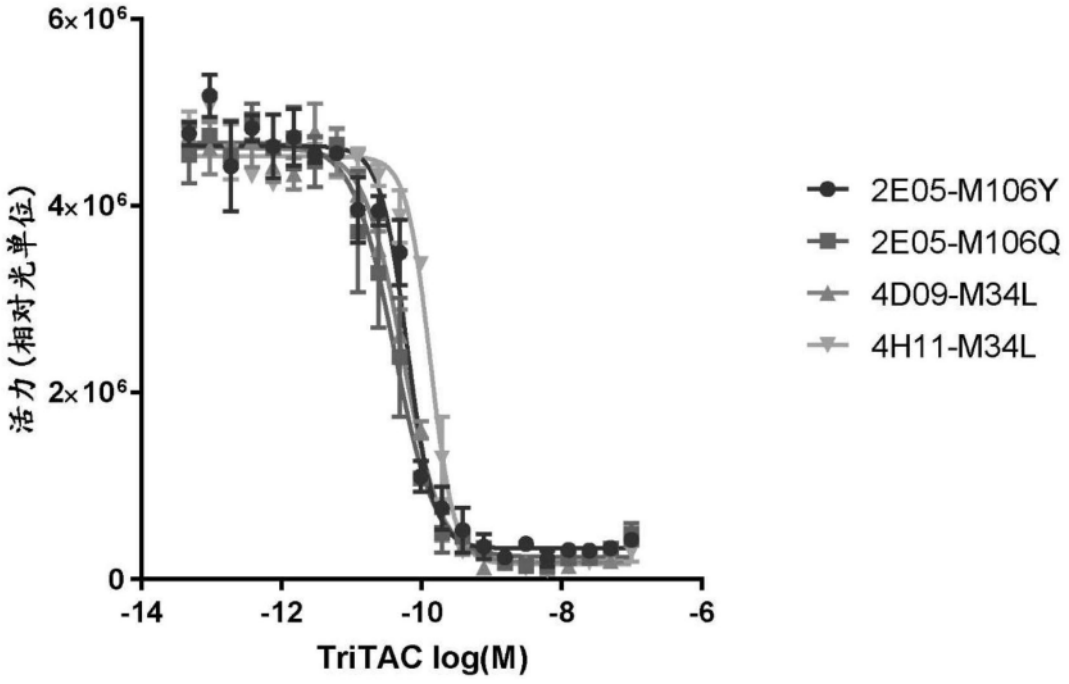

6×10⁶
4×10⁶
2×10⁶
0
活力(相对光单位)
-14
-12
-10
-8
-6
TriTAC log(M)
2E05-M106Y
2E05-M106Q
4D09-M34L
4H11-M34L

图12

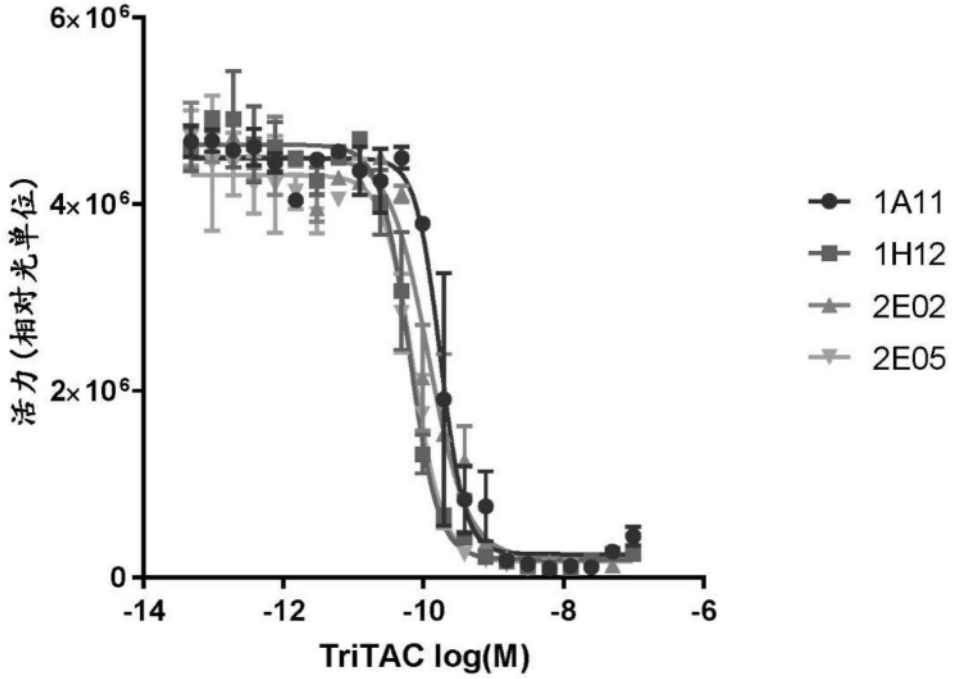

6×10⁶
4×10⁶
2×10⁶
0
活力(相对光单位)
-14
-12
-10
-8
-6
TriTAC log(M)
1A11
1H12
2E02
2E05

图13

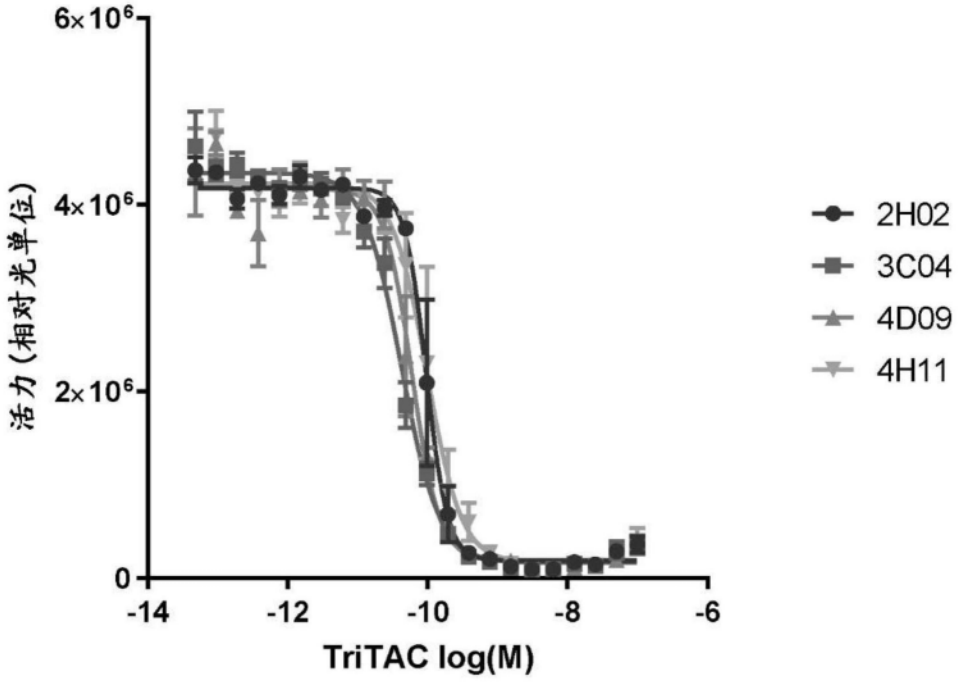

6×10⁶
4×10⁶
2×10⁶
0
活力(相对光单位)
-14
-12
-10
-8
-6
TriTAC log(M)
2H02
3C04
4D09
4H11

图14

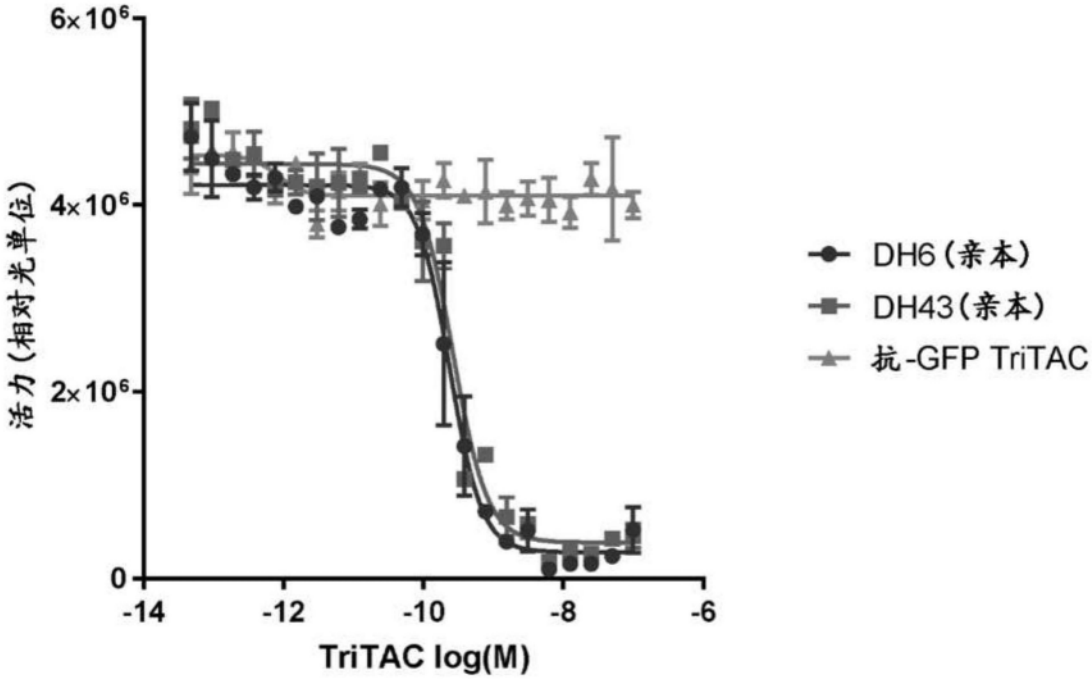

6×10⁶
4×10⁶
2×10⁶
0
活力(相对光单位)
-14
-12
-10
-8
-6
TriTAC log(M)
DH6(亲本)
DH43(亲本)
抗-GFP TriTAC

图15

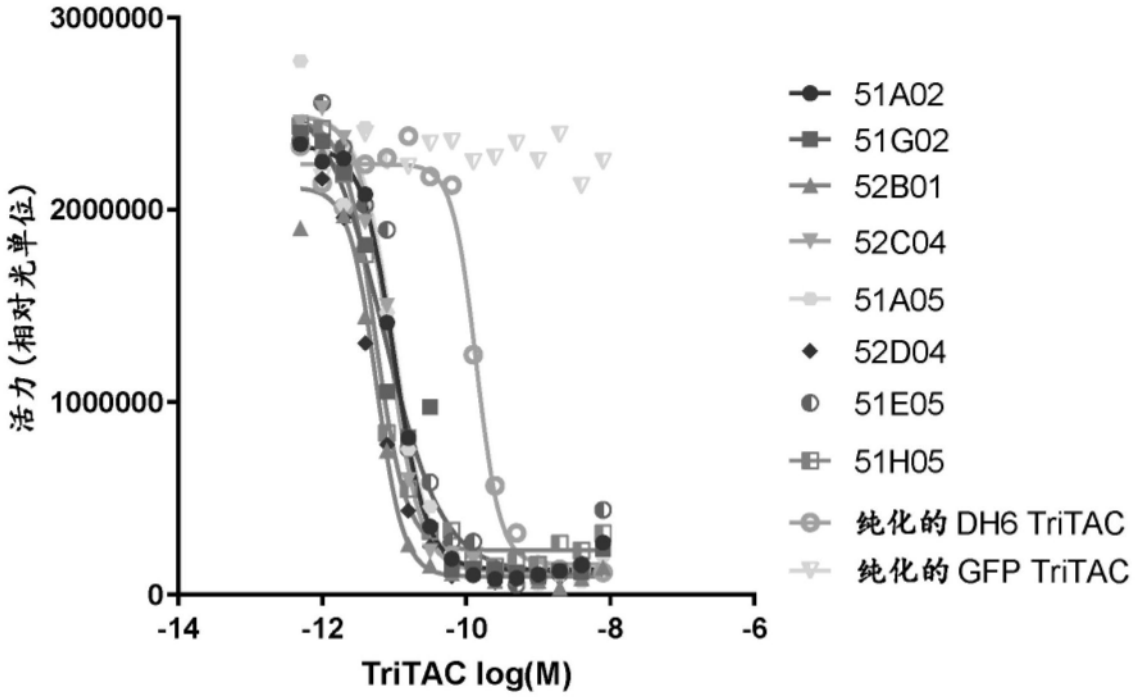

3000000
2000000
1000000
0
活力(相对光单位)
-14
-12
-10
-8
-6
TriTAC log(M)
51A02
51G02
52B01
52C04
51A05
52D04
51E05
51H05
纯化的 DH6 TriTAC
纯化的 GFP TriTAC

图16

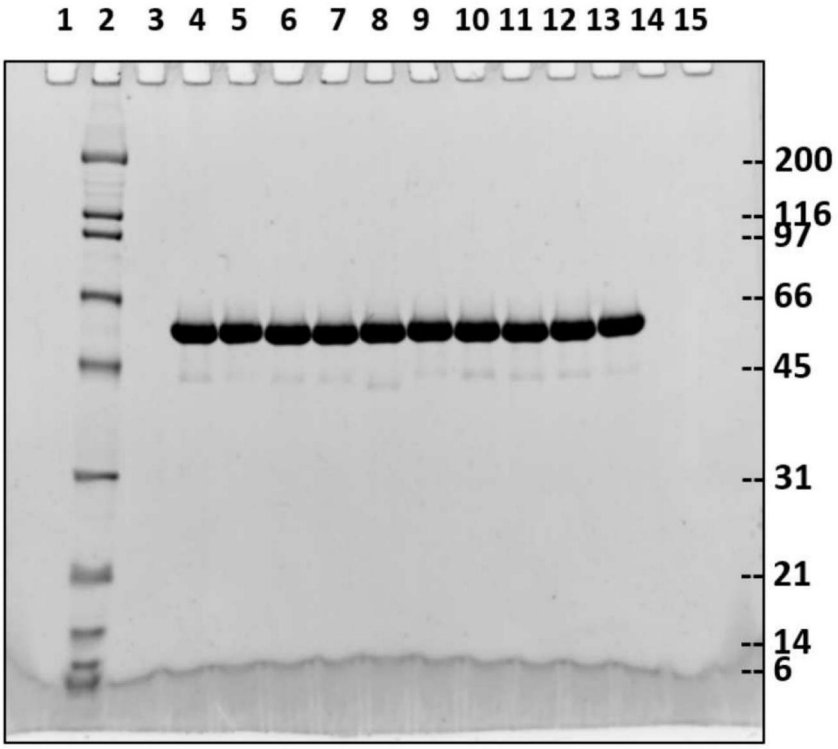

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
200
116
97
66
45
31
21
14
6

图17

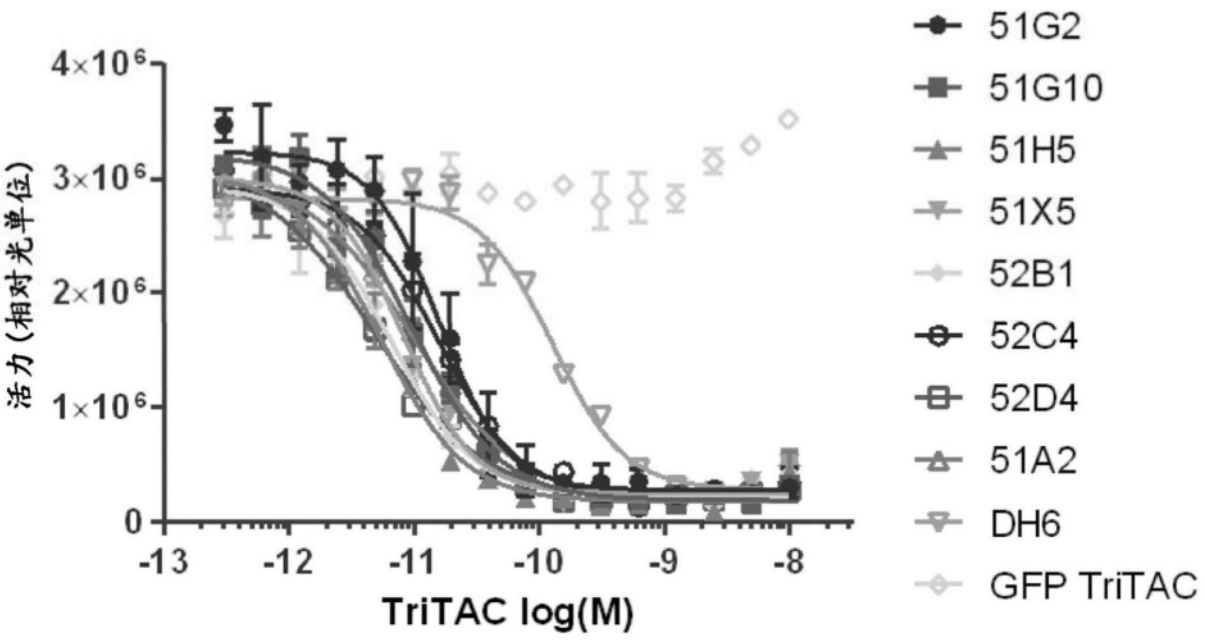

4×10⁶
3×10⁶
2×10⁶
1×10⁶
0
活力(相对光单位)
-13
-12
-11
-10
-9
-8
TriTAC log(M)
51G2
51G10
51H5
51X5
52B1
52C4
52D4
51A2
DH6
GFP TriTAC

图18

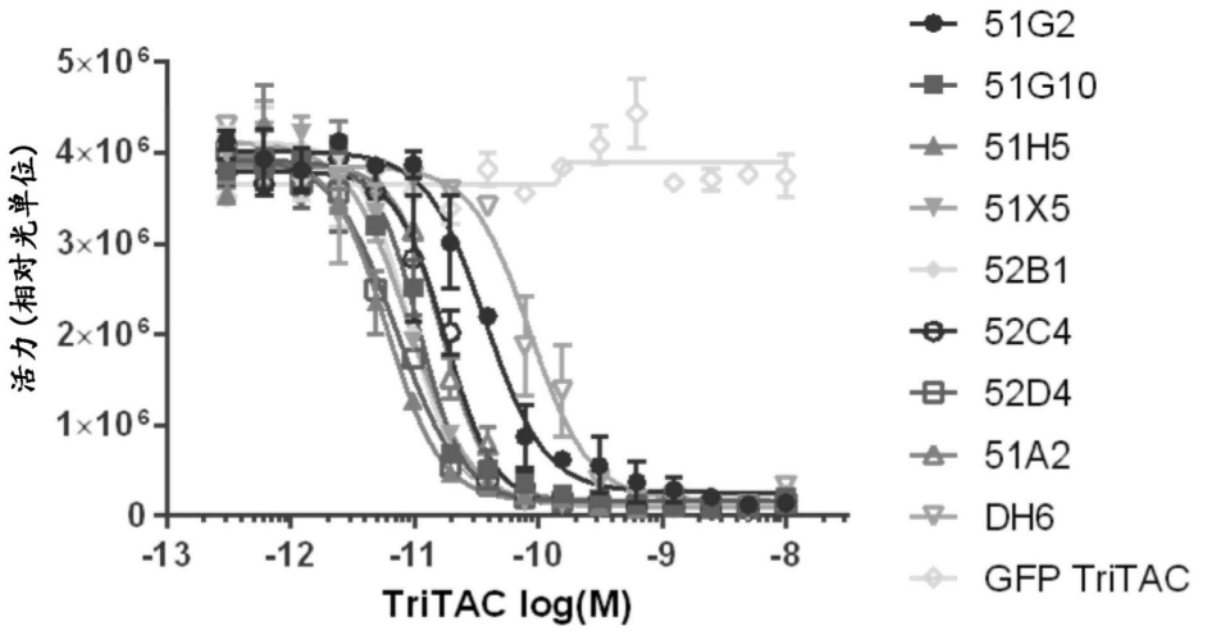

5×10⁶
4×10⁶
3×10⁶
2×10⁶
1×10⁶
0
活力(相对光单位)
-13
-12
-11
-10
-9
-8
TriTAC log(M)
51G2
51G10
51H5
51X5
52B1
52C4
52D4
51A2
DH6
GFP TriTAC

图19

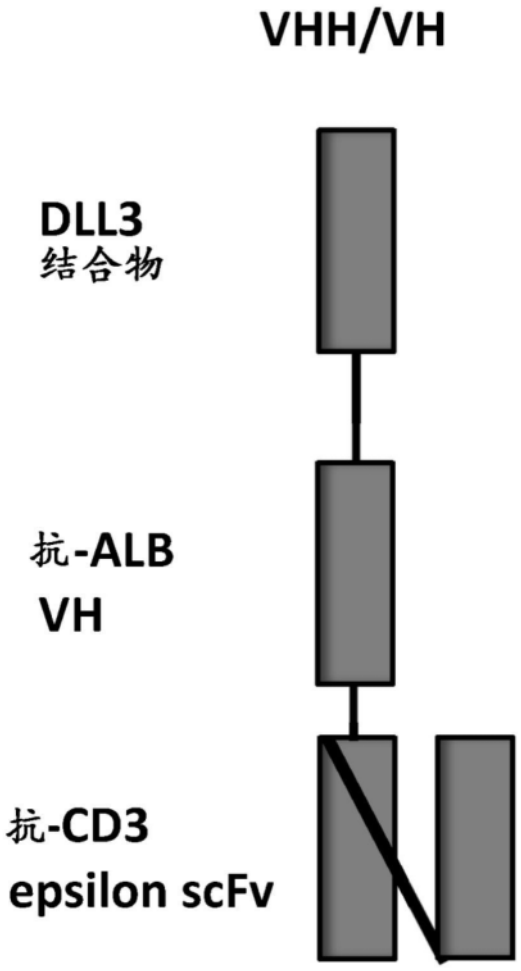


图20

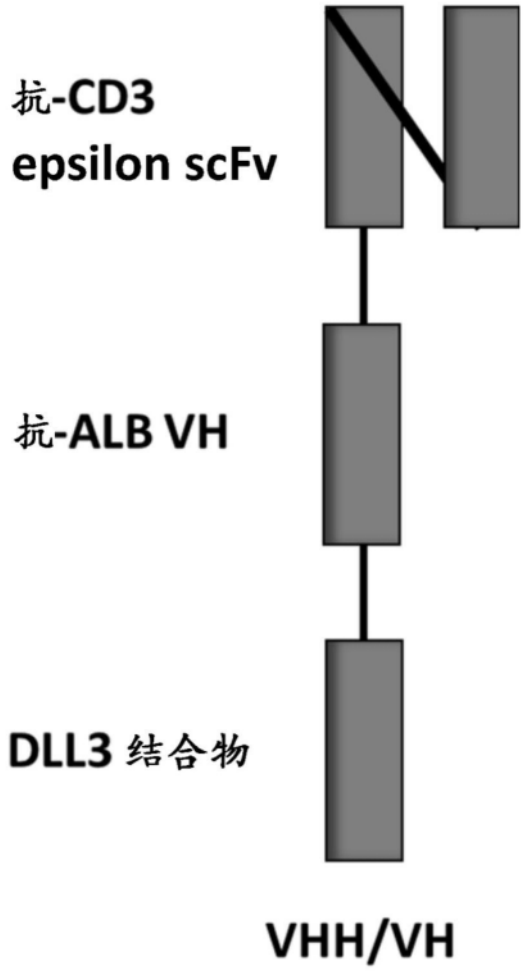

抗-CD3
epsilon scFv
抗-ALB VH
DLL3 结合物
VHH/VH

图21

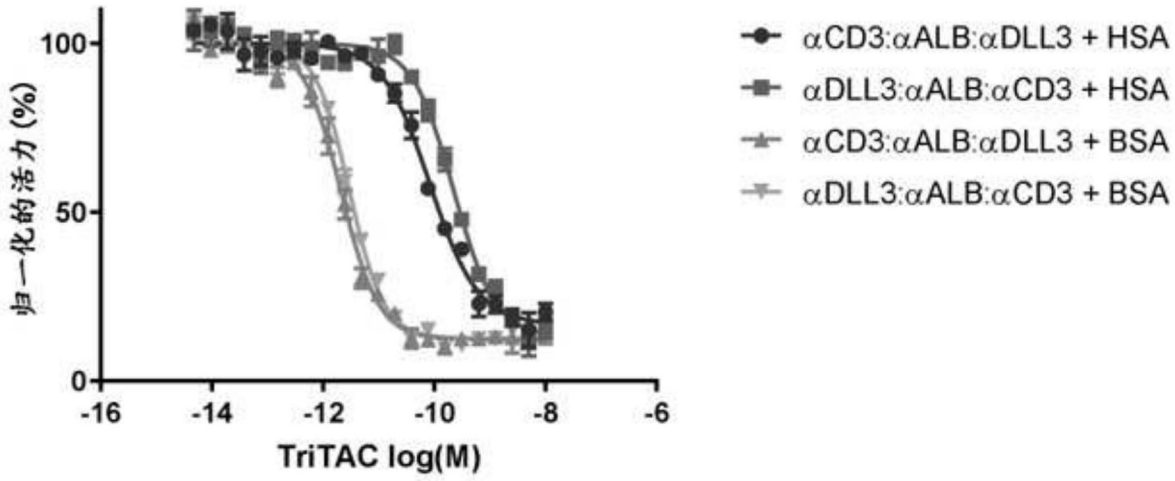

100
50
0
归一化的活力 (%)
-16
-14
-12
-10
-8
-6
TriTAC log(M)
αCD3:αALB:αDLL3 + HSA
αDLL3:αALB:αCD3 + HSA
αCD3:αALB:αDLL3 + BSA
αDLL3:αALB:αCD3 + BSA

图22

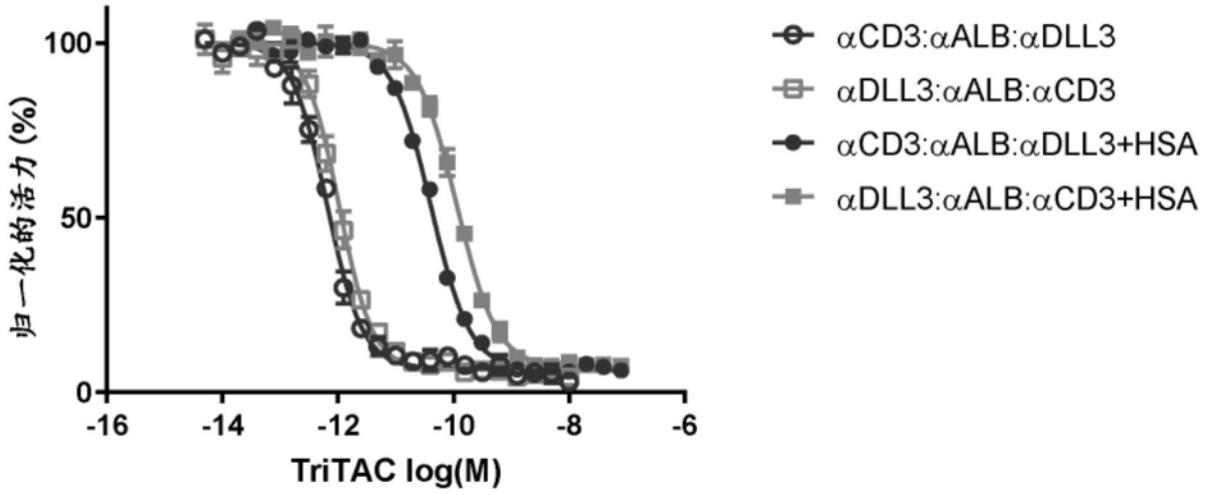

100
50
0
归一化的活力 (%)
-16
-14
-12
-10
-8
-6
TriTAC log(M)
αCD3:αALB:αDLL3
αDLL3:αALB:αCD3
αCD3:αALB:αDLL3+HSA
αDLL3:αALB:αCD3+HSA

图23

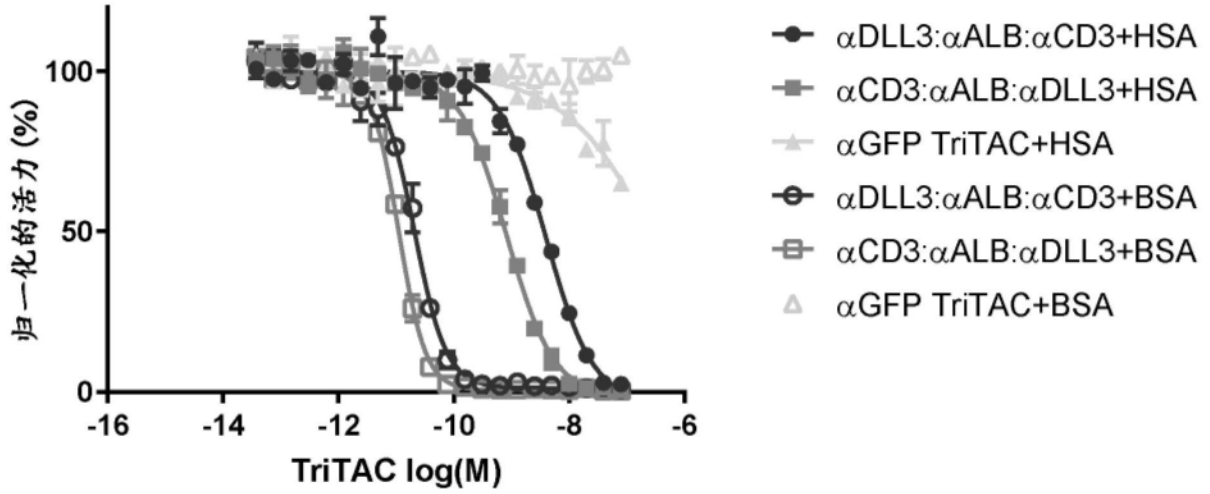

100
50
0
归一化的活力 (%)
-16
-14
-12
-10
-8
-6
TriTAC log(M)
αDLL3:αALB:αCD3+HSA
αCD3:αALB:αDLL3+HSA
αGFP TriTAC+HSA
αDLL3:αALB:αCD3+BSA
αCD3:αALB:αDLL3+BSA
αGFP TriTAC+BSA

图24

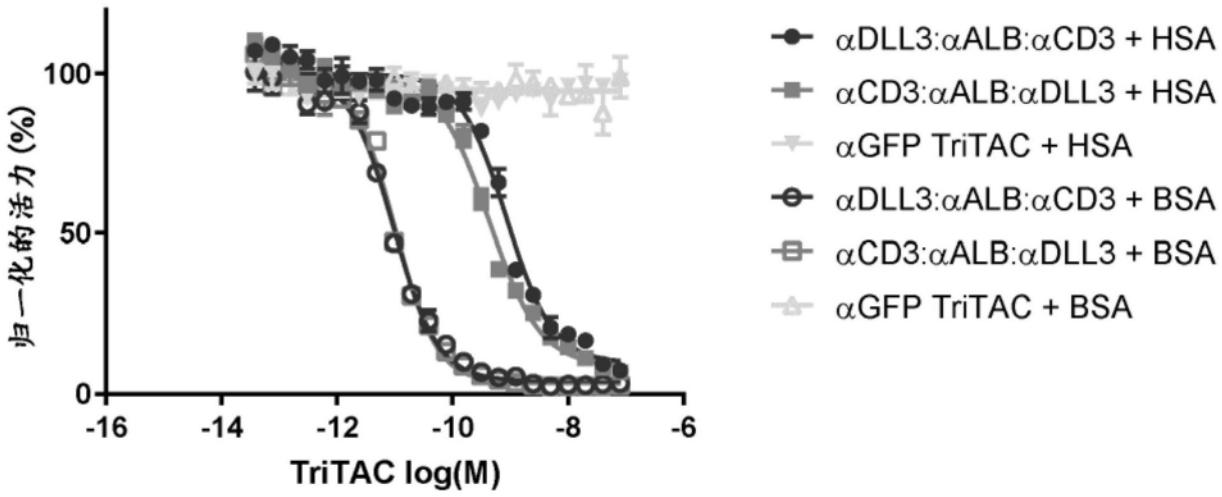

归一化的活力 (%)
100
50
0
-16
-14
-12
-10
-8
-6
TriTAC log(M)
αDLL3:αALB:αCD3 + HSA
αCD3:αALB:αDLL3 + HSA
αGFP TriTAC + HSA
αDLL3:αALB:αCD3 + BSA
αCD3:αALB:αDLL3 + BSA
αGFP TriTAC + BSA

图25

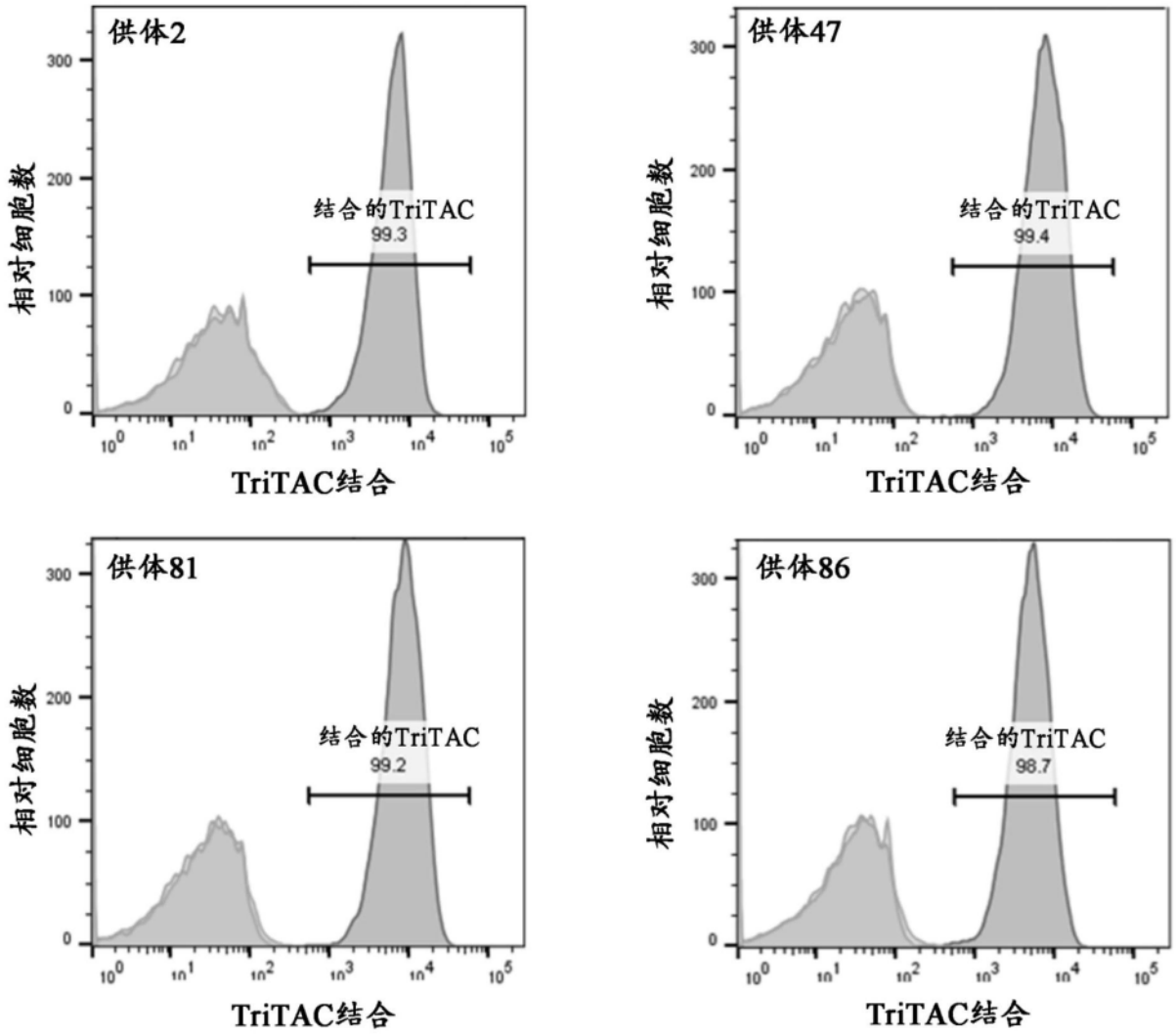

供体2
结合的TriTAC
99.3
供体47
结合的TriTAC
99.4
供体81
结合的TriTAC
99.2
供体86
结合的TriTAC
98.7
相对细胞数
TriTAC结合

图26

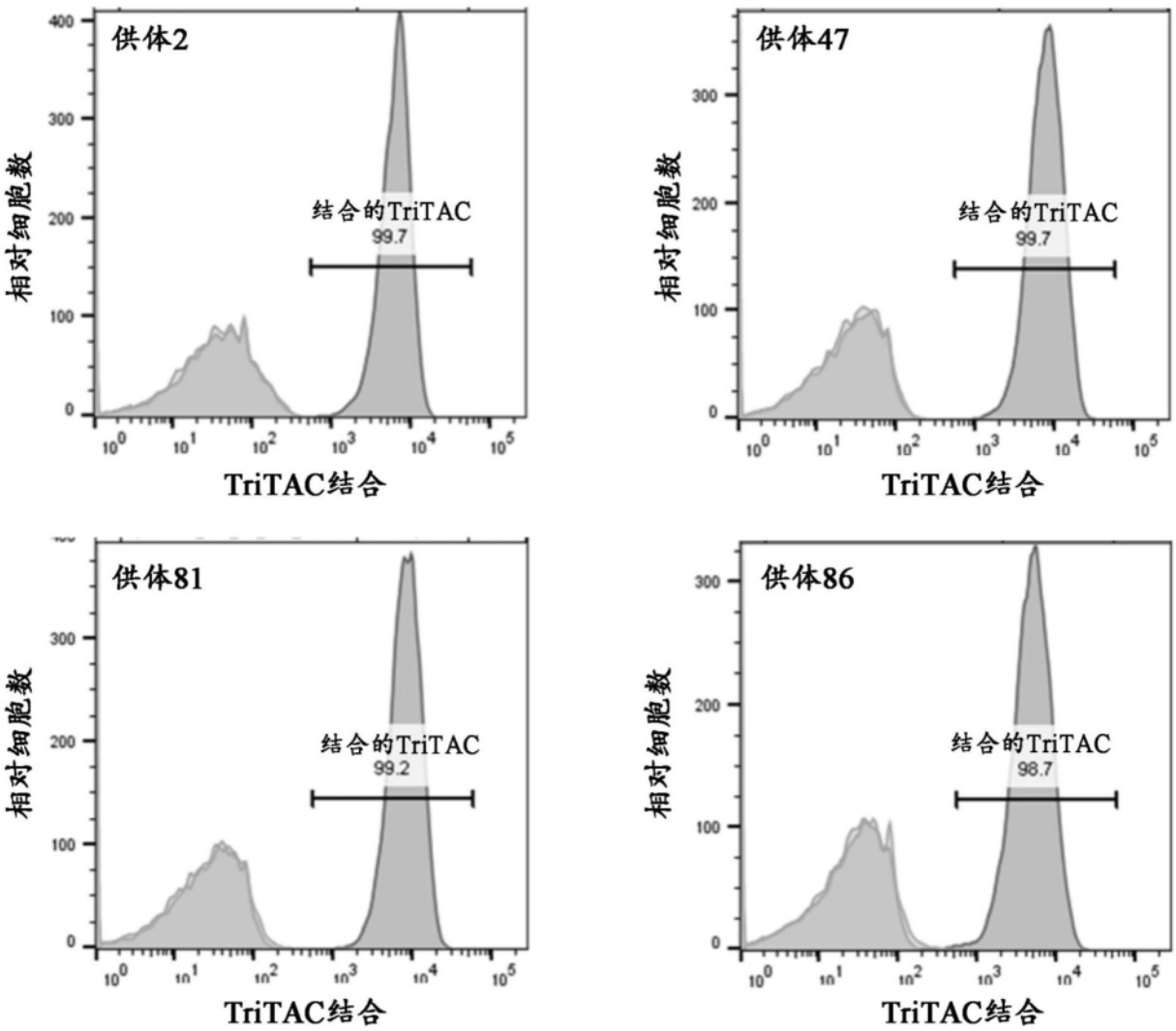

供体2
结合的TriTAC
99.7
相对细胞数
TriTAC结合
供体47
结合的TriTAC
99.7
相对细胞数
TriTAC结合
供体81
结合的TriTAC
99.2
相对细胞数
TriTAC结合
供体86
结合的TriTAC
98.7
相对细胞数
TriTAC结合

图27

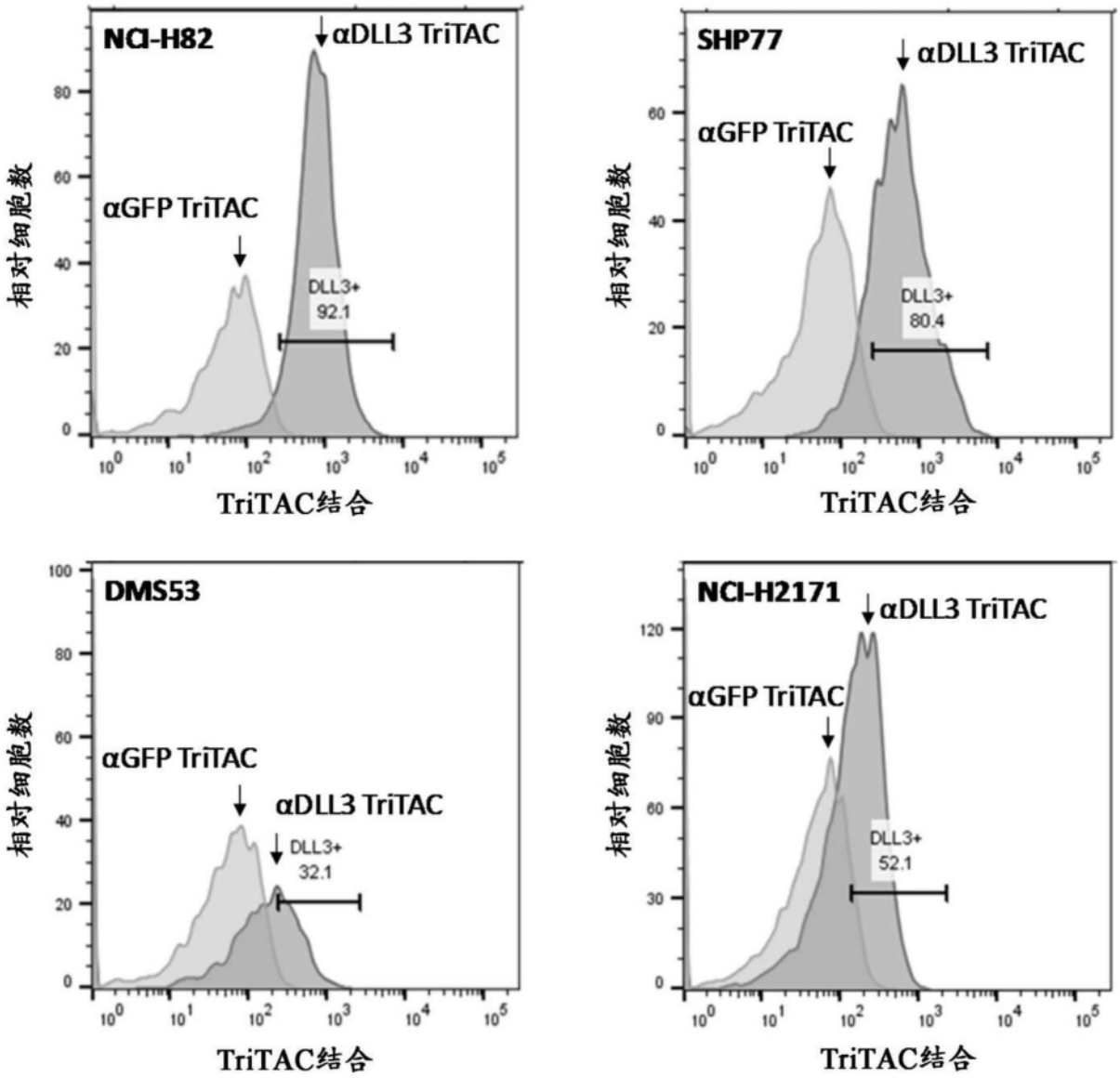

NCI-H82
αDLL3 TriTAC
αGFP TriTAC
DLL3+
92.1
相对细胞数
TriTAC结合
SHP77
αDLL3 TriTAC
αGFP TriTAC
DLL3+
80.4
相对细胞数
TriTAC结合
DMS53
αGFP TriTAC
αDLL3 TriTAC
DLL3+
32.1
相对细胞数
TriTAC结合
NCI-H2171
αDLL3 TriTAC
αGFP TriTAC
DLL3+
52.1
相对细胞数
TriTAC结合

图28

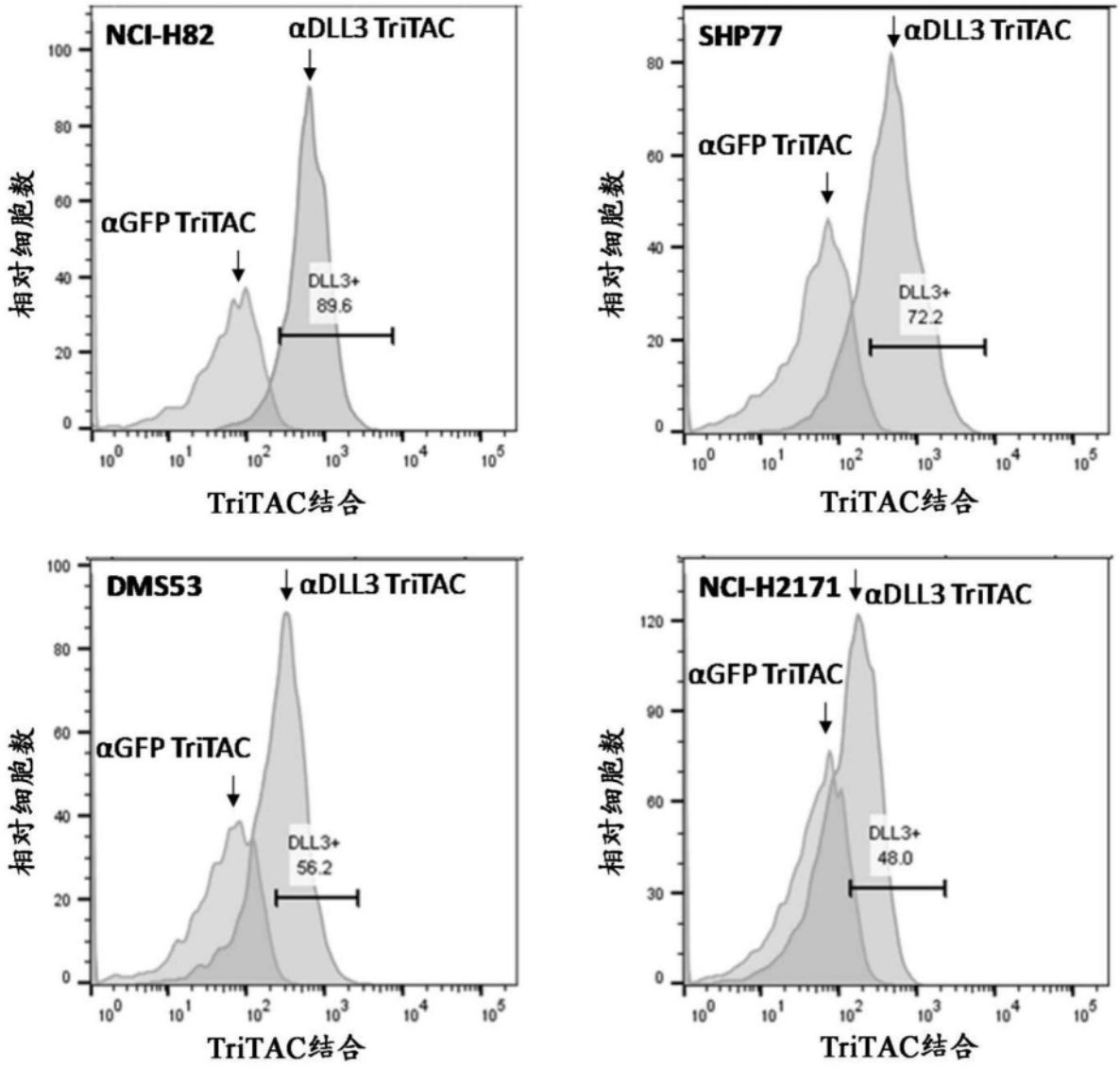

NCI-H82
αDLL3 TriTAC
αGFP TriTAC
DLL3+
89.6
相对细胞数
TriTAC结合
SHP77
αDLL3 TriTAC
αGFP TriTAC
DLL3+
72.2
相对细胞数
TriTAC结合
DMS53
αDLL3 TriTAC
αGFP TriTAC
DLL3+
56.2
相对细胞数
TriTAC结合
NCI-H2171
αDLL3 TriTAC
αGFP TriTAC
DLL3+
48.0
相对细胞数
TriTAC结合

图29

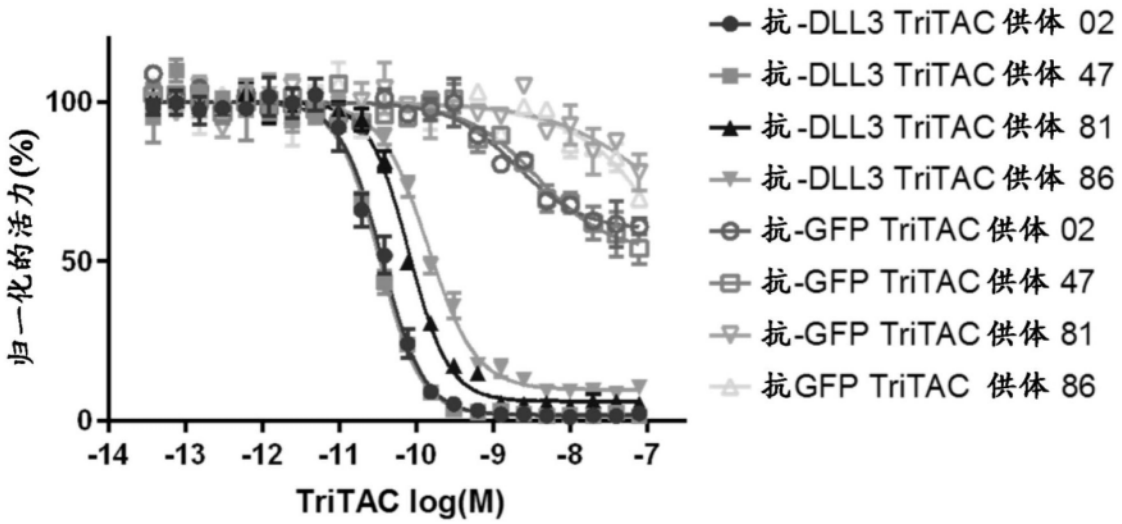

抗-DLL3 TriTAC 供体 02
抗-DLL3 TriTAC 供体 47
抗-DLL3 TriTAC 供体 81
抗-DLL3 TriTAC 供体 86
抗-GFP TriTAC 供体 02
抗-GFP TriTAC 供体 47
抗-GFP TriTAC 供体 81
抗GFP TriTAC 供体 86
归一化的活力(%)
100
50
0
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
TriTAC log(M)

图30

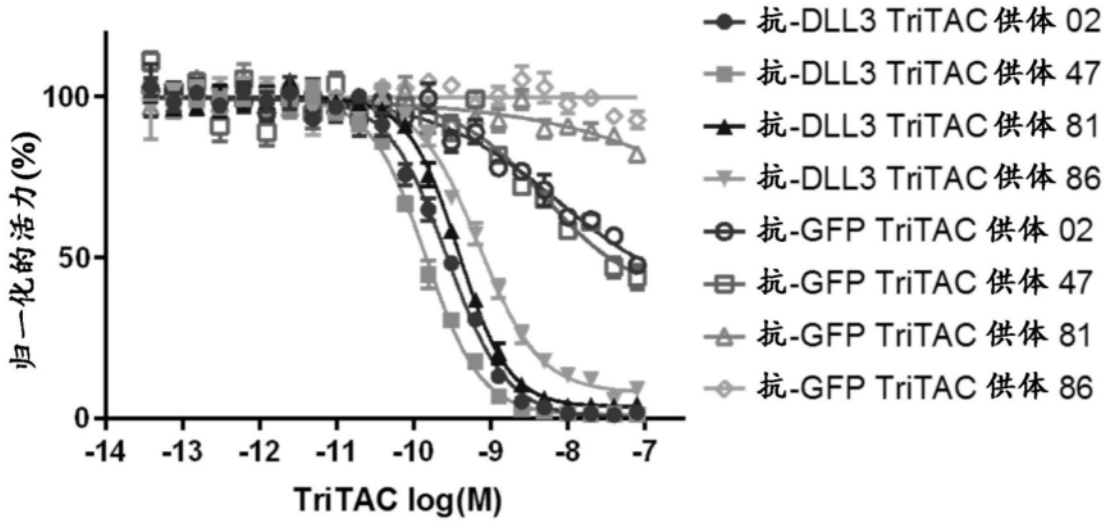

抗-DLL3 TriTAC 供体 02
抗-DLL3 TriTAC 供体 47
抗-DLL3 TriTAC 供体 81
抗-DLL3 TriTAC 供体 86
抗-GFP TriTAC 供体 02
抗-GFP TriTAC 供体 47
抗-GFP TriTAC 供体 81
抗-GFP TriTAC 供体 86
归一化的活力(%)
100
50
0
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
TriTAC log(M)

图31

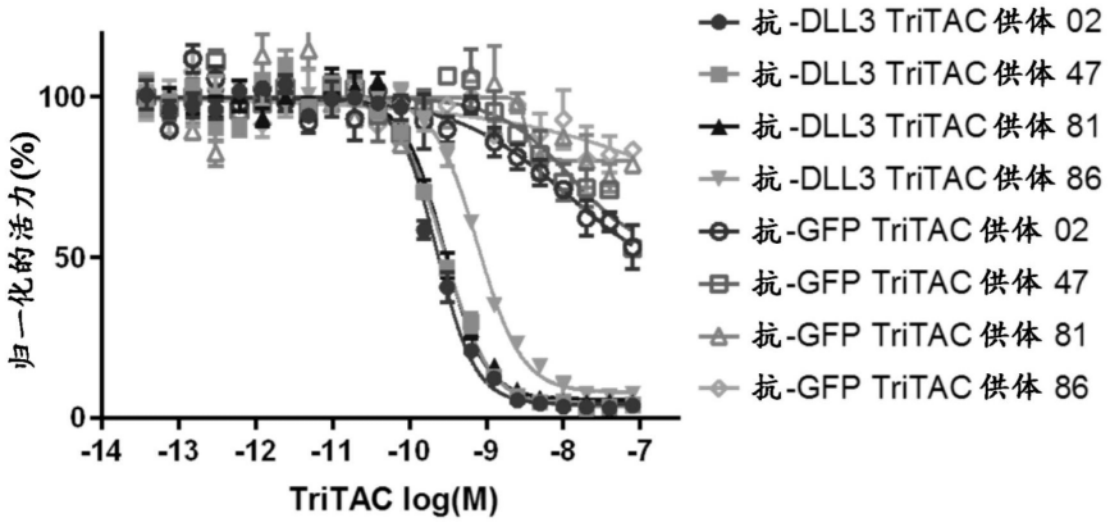

抗-DLL3 TriTAC供体 02
抗-DLL3 TriTAC供体 47
抗-DLL3 TriTAC供体 81
抗-DLL3 TriTAC供体 86
抗-GFP TriTAC供体 02
抗-GFP TriTAC供体 47
抗-GFP TriTAC供体 81
抗-GFP TriTAC供体 86
归一化的活力(%)
100
50
0
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
TriTAC log(M)

图32

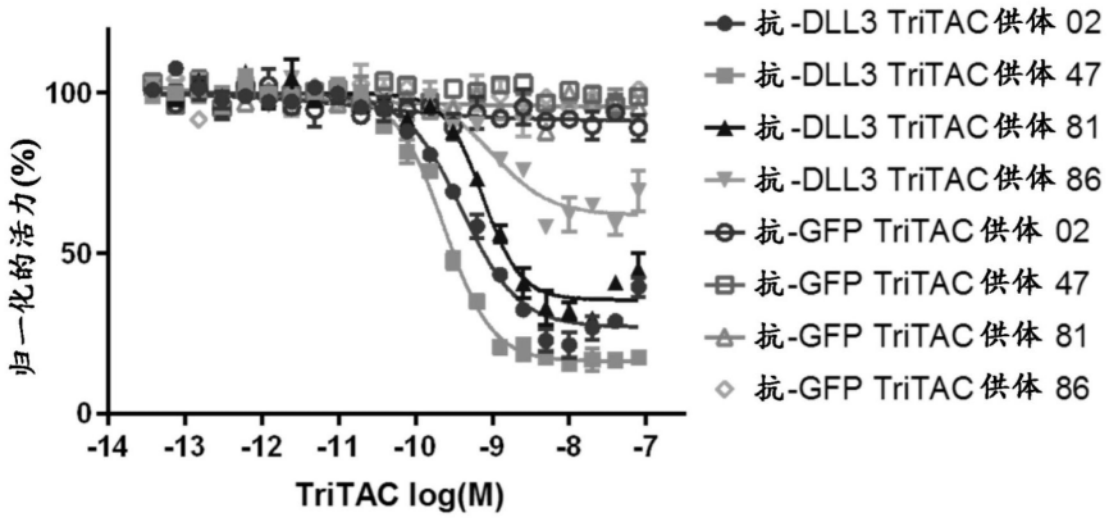

抗-DLL3 TriTAC供体 02
抗-DLL3 TriTAC供体 47
抗-DLL3 TriTAC供体 81
抗-DLL3 TriTAC供体 86
抗-GFP TriTAC供体 02
抗-GFP TriTAC供体 47
抗-GFP TriTAC供体 81
抗-GFP TriTAC供体 86
归一化的活力(%)
100
50
0
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
TriTAC log(M)

图33

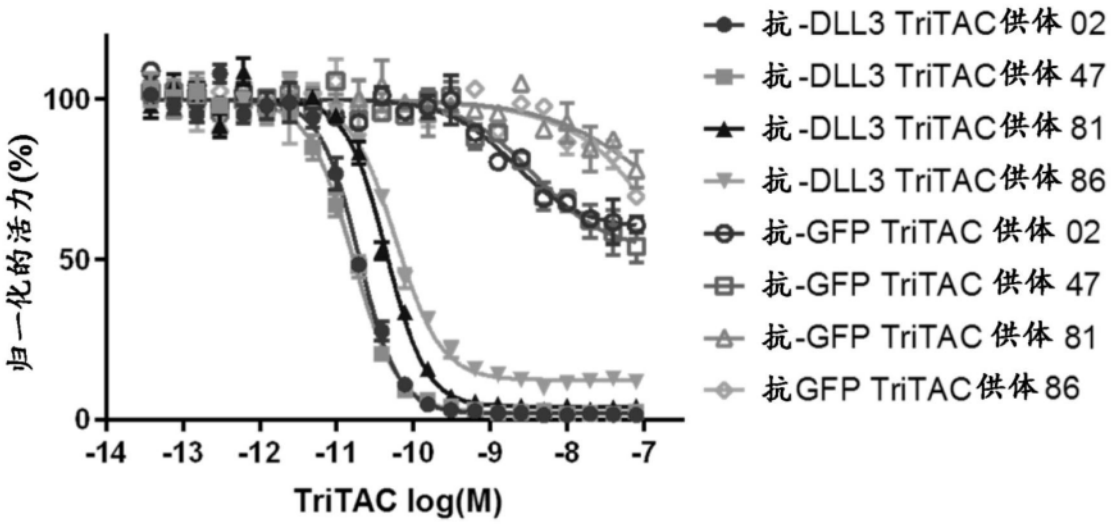

抗-DLL3 TriTAC供体 02
抗-DLL3 TriTAC供体 47
抗-DLL3 TriTAC供体 81
抗-DLL3 TriTAC供体 86
抗-GFP TriTAC 供体 02
抗-GFP TriTAC 供体 47
抗-GFP TriTAC 供体 81
抗GFP TriTAC供体 86
归一化的活力(%)
100
50
0
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
TriTAC log(M)

图34

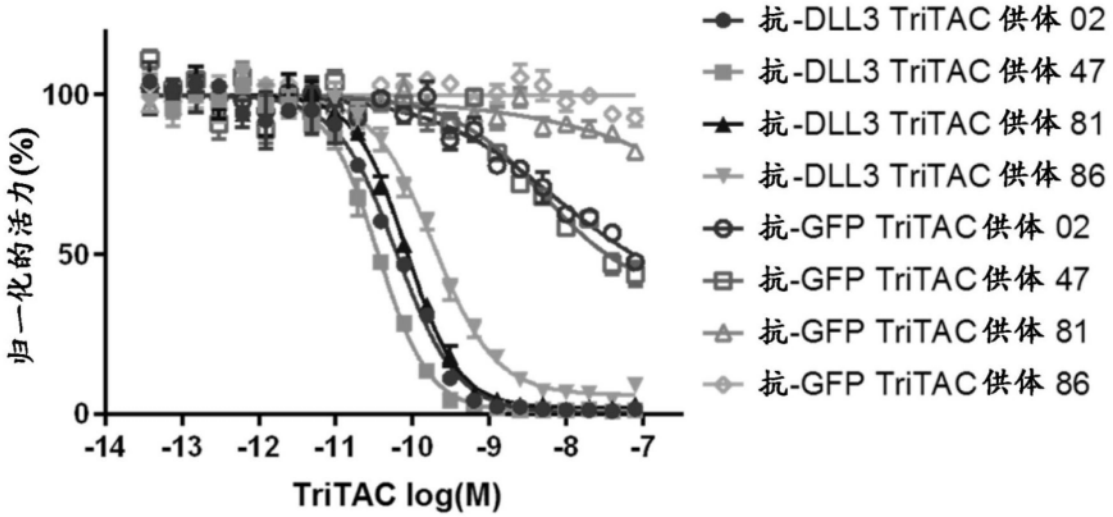

抗-DLL3 TriTAC 供体 02
抗-DLL3 TriTAC 供体 47
抗-DLL3 TriTAC 供体 81
抗-DLL3 TriTAC 供体 86
抗-GFP TriTAC供体 02
抗-GFP TriTAC供体 47
抗-GFP TriTAC供体 81
抗-GFP TriTAC供体 86
归一化的活力(%)
100
50
0
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
TriTAC log(M)

图35

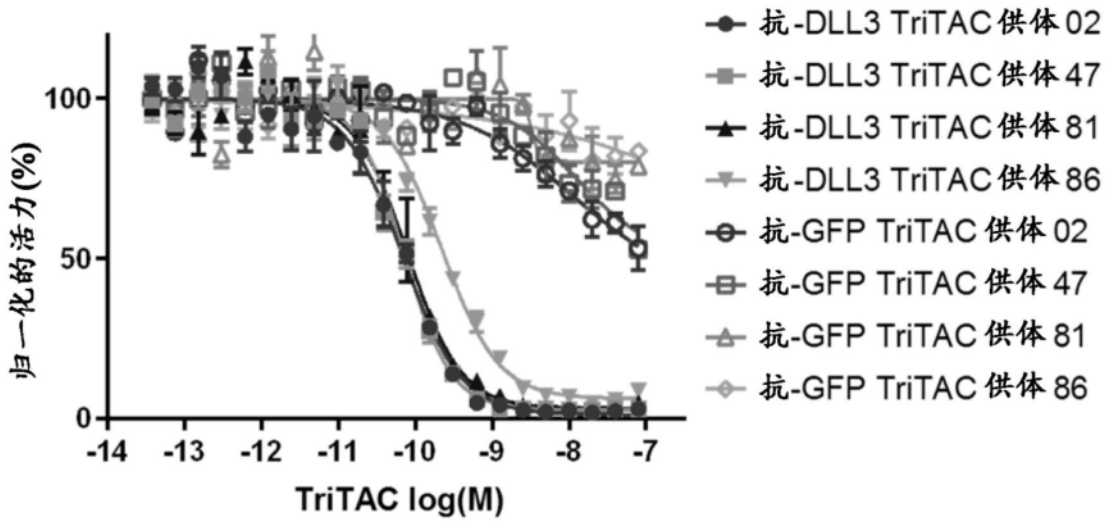

抗-DLL3 TriTAC供体02
抗-DLL3 TriTAC供体47
抗-DLL3 TriTAC供体81
抗-DLL3 TriTAC供体86
抗-GFP TriTAC 供体02
抗-GFP TriTAC 供体47
抗-GFP TriTAC 供体81
抗-GFP TriTAC 供体86
归一化的活力(%)
100
50
0
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
TriTAC log(M)

图36

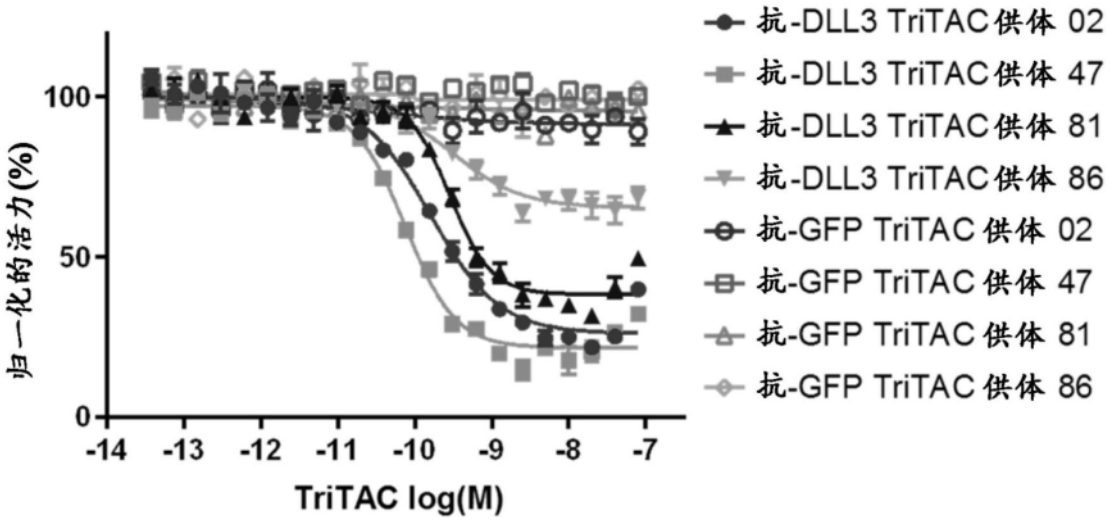

抗-DLL3 TriTAC供体 02
抗-DLL3 TriTAC供体 47
抗-DLL3 TriTAC供体 81
抗-DLL3 TriTAC供体 86
抗-GFP TriTAC 供体 02
抗-GFP TriTAC 供体 47
抗-GFP TriTAC 供体 81
抗-GFP TriTAC 供体 86
归一化的活力(%)
100
50
0
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
TriTAC log(M)

图37

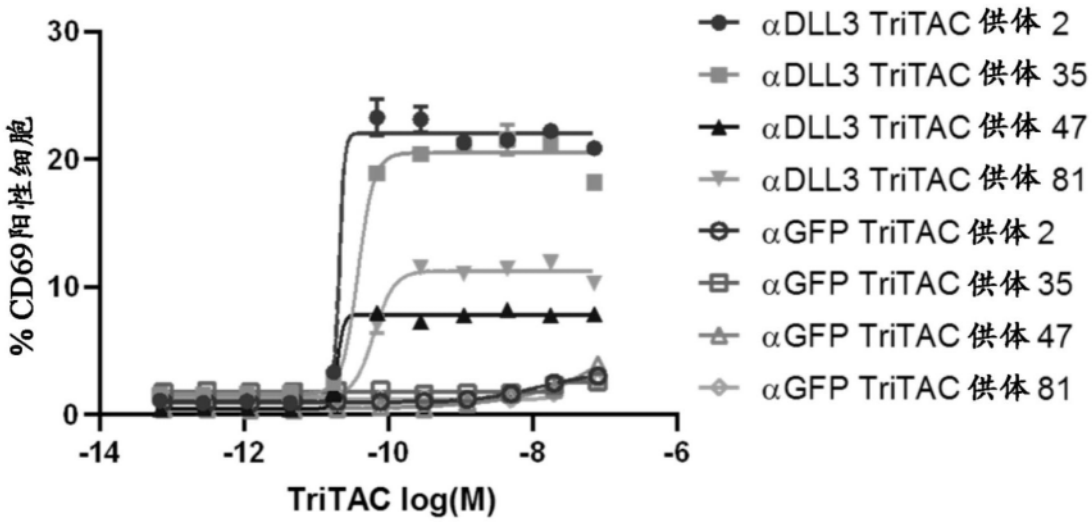

30
20
10
0
% CD69阳性细胞
-14
-12
-10
-8
-6
TriTAC log(M)
αDLL3 TriTAC 供体 2
αDLL3 TriTAC 供体 35
αDLL3 TriTAC 供体 47
αDLL3 TriTAC 供体 81
αGFP TriTAC 供体 2
αGFP TriTAC 供体 35
αGFP TriTAC 供体 47
αGFP TriTAC 供体 81

图38

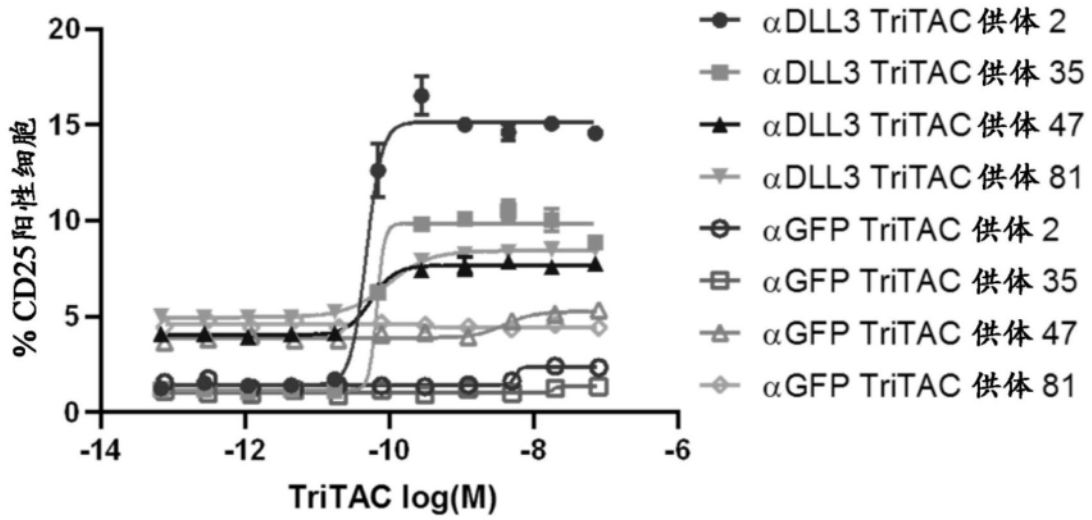

20
15
10
5
0
% CD25阳性细胞
-14
-12
-10
-8
-6
TriTAC log(M)
αDLL3 TriTAC 供体 2
αDLL3 TriTAC 供体 35
αDLL3 TriTAC 供体 47
αDLL3 TriTAC 供体 81
αGFP TriTAC 供体 2
αGFP TriTAC 供体 35
αGFP TriTAC 供体 47
αGFP TriTAC 供体 81

图39

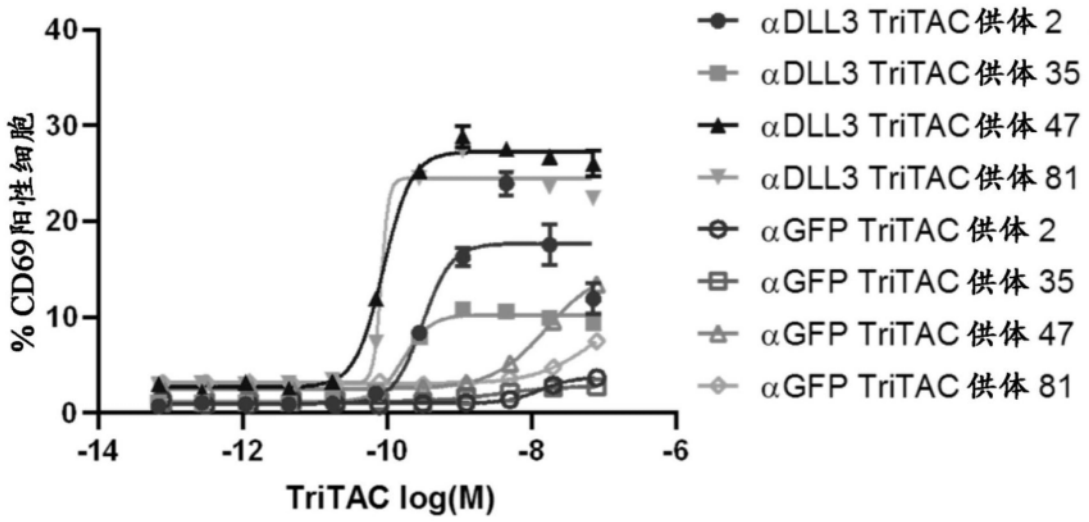

40
30
20
10
0
% CD69阳性细胞
-14
-12
-10
-8
-6
TriTAC log(M)
αDLL3 TriTAC供体 2
αDLL3 TriTAC供体 35
αDLL3 TriTAC供体 47
αDLL3 TriTAC供体 81
αGFP TriTAC 供体 2
αGFP TriTAC 供体 35
αGFP TriTAC 供体 47
αGFP TriTAC 供体 81

图40

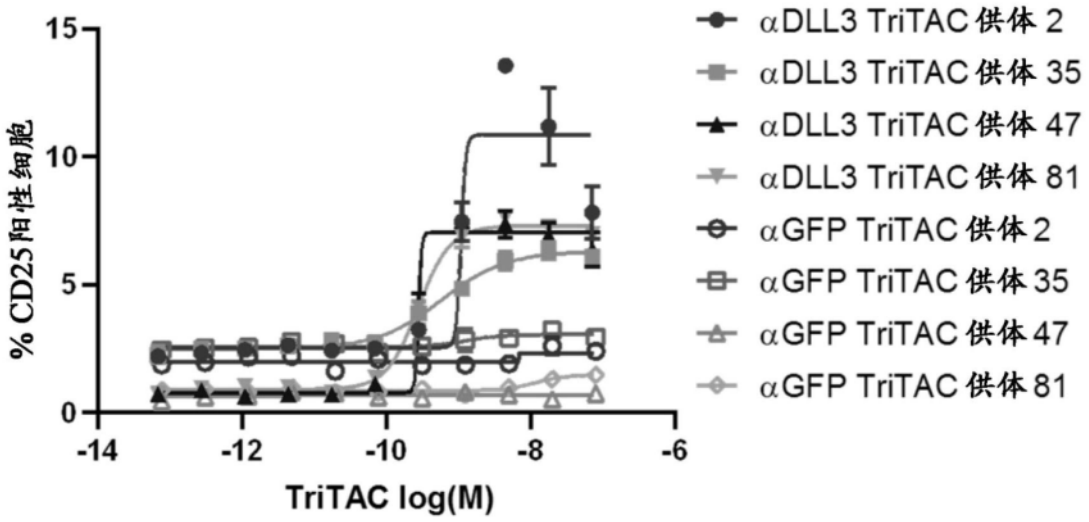

15
10
5
0
% CD25阳性细胞
-14
-12
-10
-8
-6
TriTAC log(M)
αDLL3 TriTAC供体 2
αDLL3 TriTAC供体 35
αDLL3 TriTAC供体 47
αDLL3 TriTAC供体 81
αGFP TriTAC 供体 2
αGFP TriTAC 供体 35
αGFP TriTAC 供体 47
αGFP TriTAC 供体 81

图41

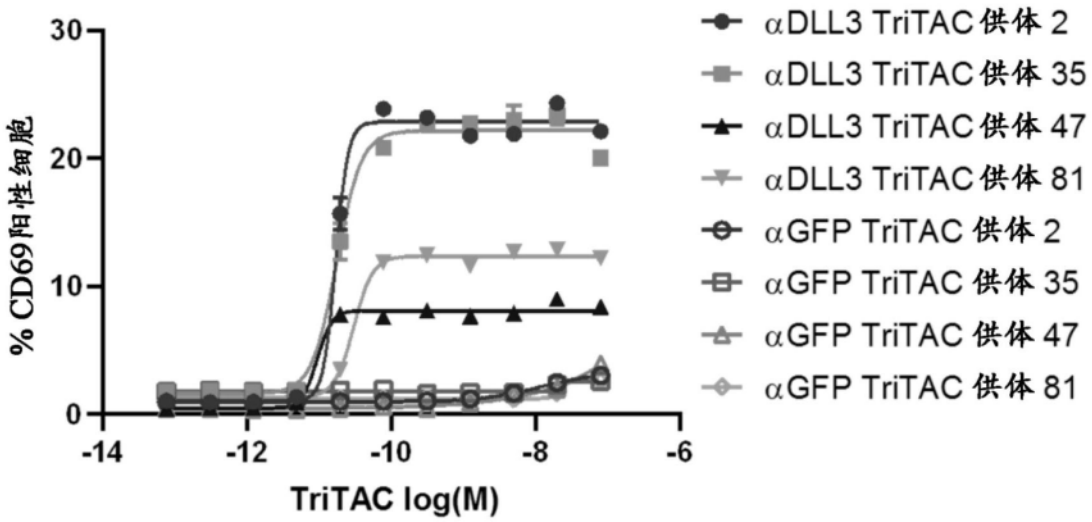

30
20
10
0
% CD69阳性细胞
-14
-12
-10
-8
-6
TriTAC log(M)
αDLL3 TriTAC供体 2
αDLL3 TriTAC供体 35
αDLL3 TriTAC供体 47
αDLL3 TriTAC供体 81
αGFP TriTAC 供体 2
αGFP TriTAC 供体 35
αGFP TriTAC 供体 47
αGFP TriTAC 供体 81

图42

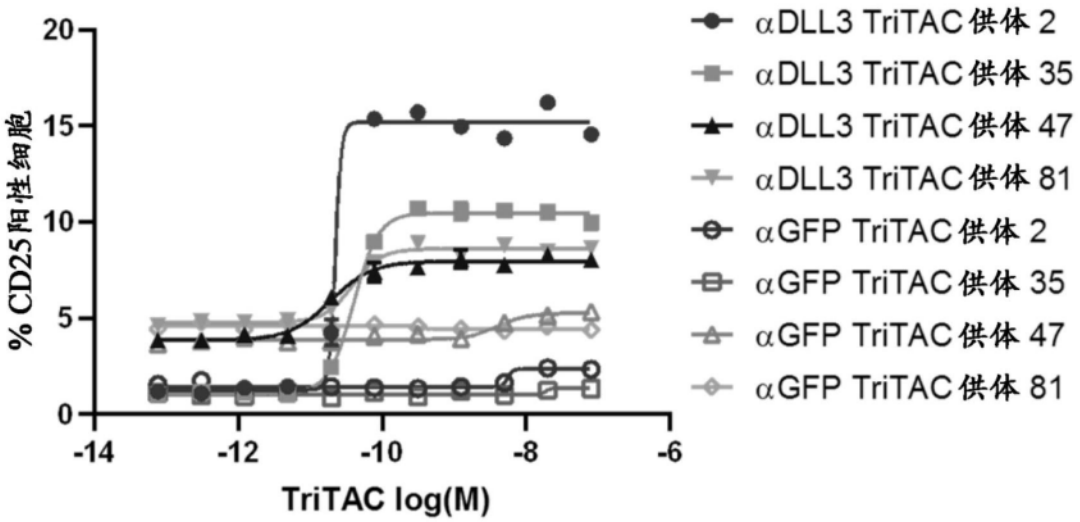

20
15
10
5
0
% CD25阳性细胞
-14
-12
-10
-8
-6
TriTAC log(M)
αDLL3 TriTAC供体 2
αDLL3 TriTAC供体 35
αDLL3 TriTAC供体 47
αDLL3 TriTAC供体 81
αGFP TriTAC供体 2
αGFP TriTAC供体 35
αGFP TriTAC供体 47
αGFP TriTAC供体 81

图43

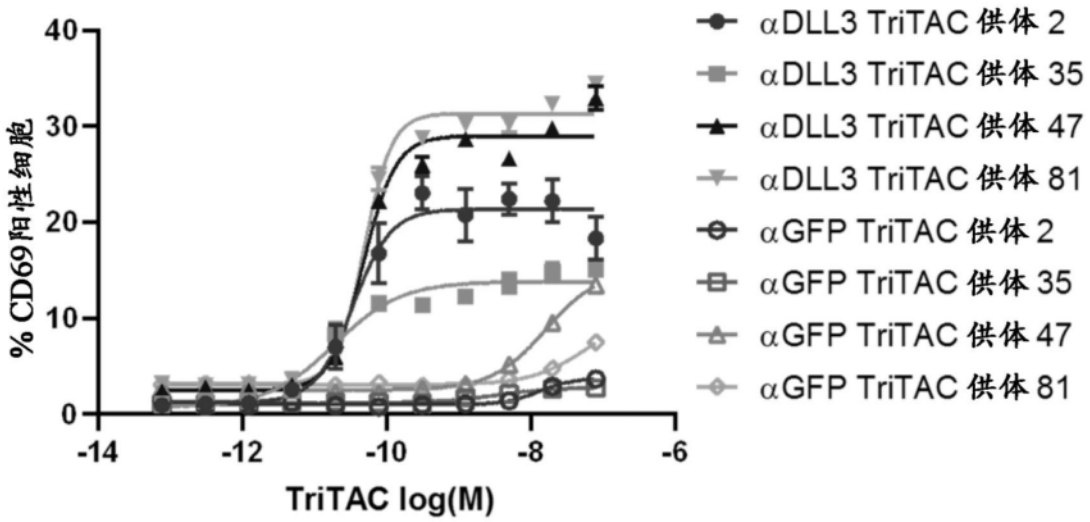

40
30
20
10
0
% CD69阳性细胞
-14
-12
-10
-8
-6
TriTAC log(M)
αDLL3 TriTAC 供体 2
αDLL3 TriTAC 供体 35
αDLL3 TriTAC 供体 47
αDLL3 TriTAC 供体 81
αGFP TriTAC 供体 2
αGFP TriTAC 供体 35
αGFP TriTAC 供体 47
αGFP TriTAC 供体 81

图44

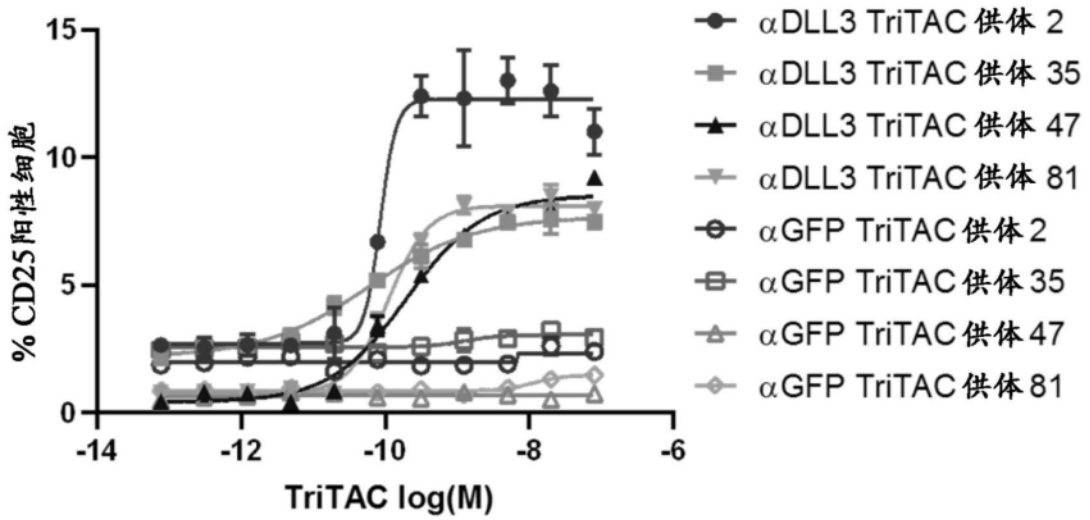

15
10
5
0
% CD25阳性细胞
-14
-12
-10
-8
-6
TriTAC log(M)
αDLL3 TriTAC 供体 2
αDLL3 TriTAC 供体 35
αDLL3 TriTAC 供体 47
αDLL3 TriTAC 供体 81
αGFP TriTAC 供体 2
αGFP TriTAC 供体 35
αGFP TriTAC 供体 47
αGFP TriTAC 供体 81

图45

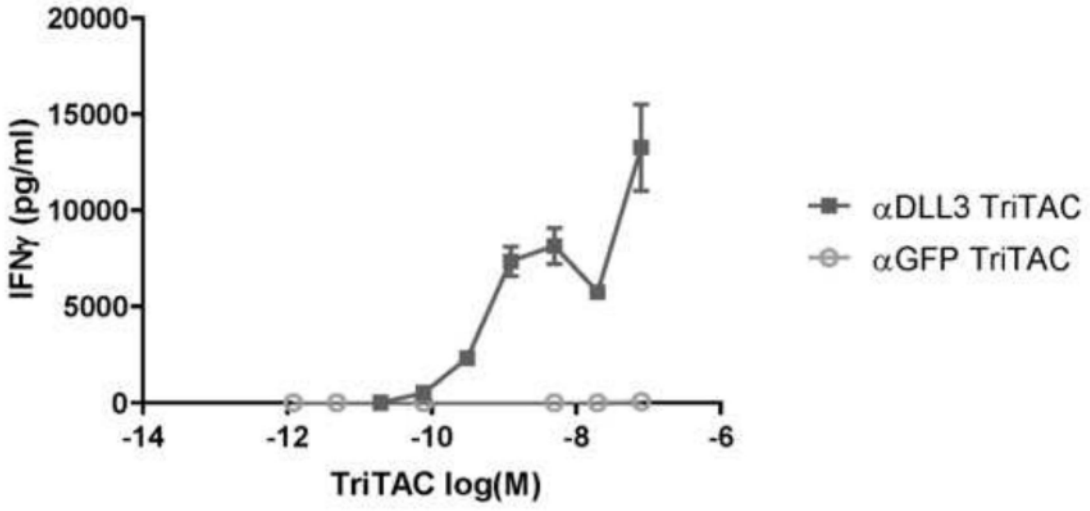

20000
15000
10000
5000
0
IFNγ (pg/ml)
-14
-12
-10
-8
-6
TriTAC log(M)
αDLL3 TriTAC
αGFP TriTAC

图46

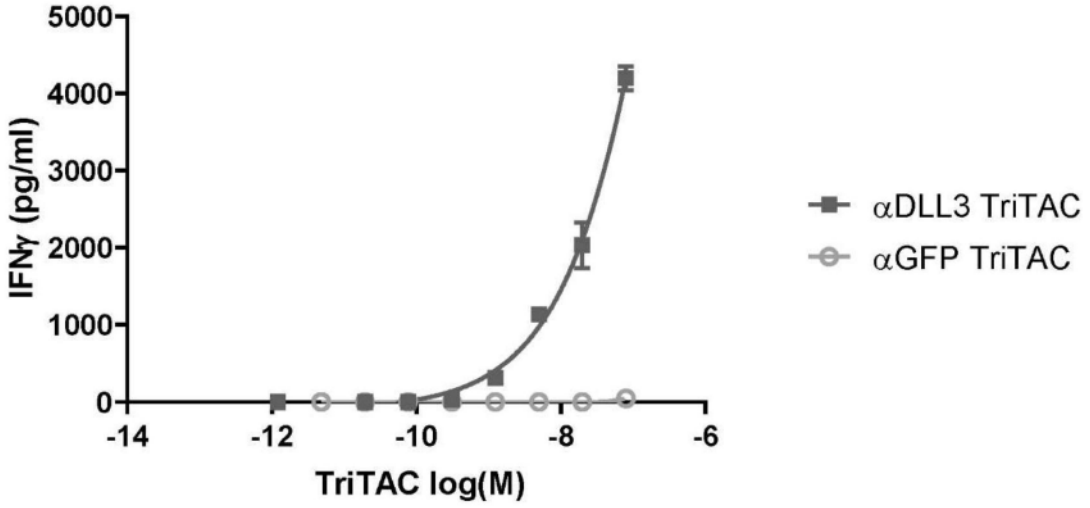

5000
4000
3000
2000
1000
0
IFNγ (pg/ml)
-14
-12
-10
-8
-6
TriTAC log(M)
αDLL3 TriTAC
αGFP TriTAC

图47

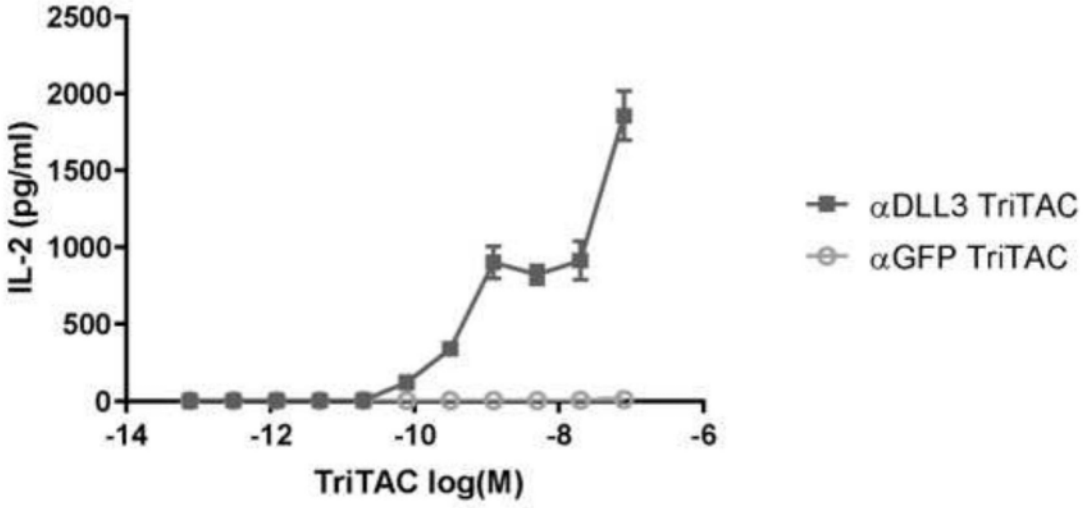

2500
2000
1500
1000
500
0
IL-2 (pg/ml)
-14
-12
-10
-8
-6
TriTAC log(M)
αDLL3 TriTAC
αGFP TriTAC

图48

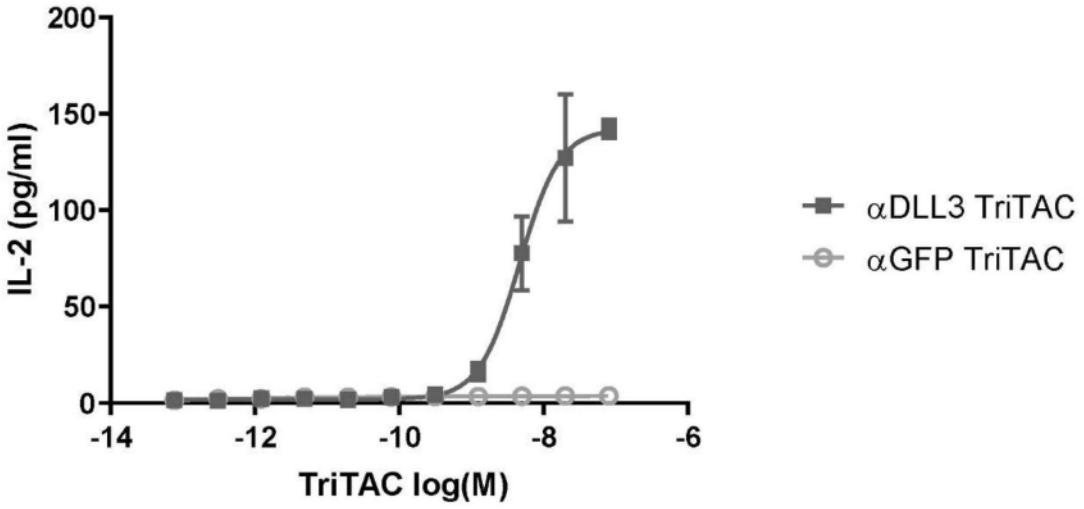

200
150
100
50
0
IL-2 (pg/ml)
-14
-12
-10
-8
-6
TriTAC log(M)
αDLL3 TriTAC
αGFP TriTAC

图49

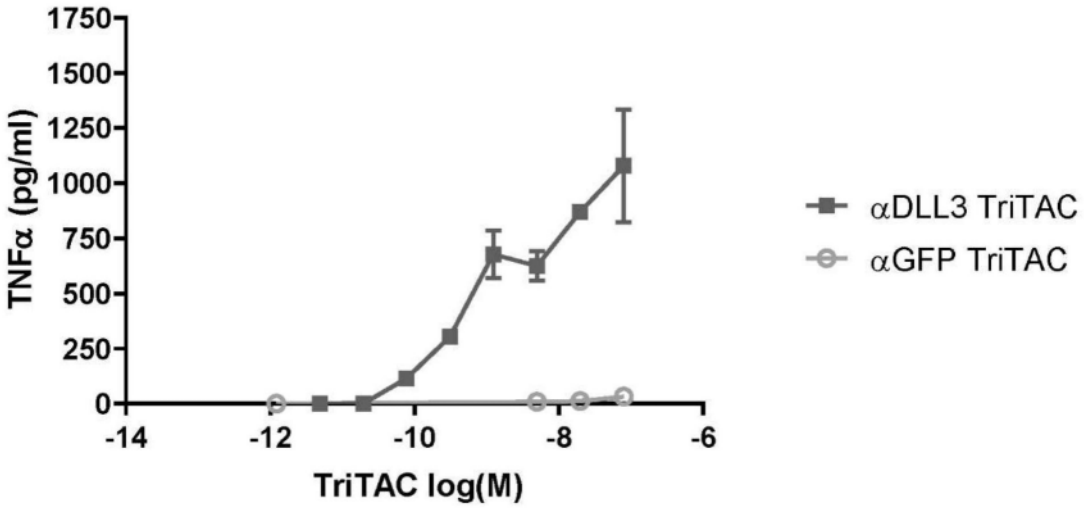

1750
1500
1250
1000
750
500
250
0
TNFα (pg/ml)
-14
-12
-10
-8
-6
TriTAC log(M)
αDLL3 TriTAC
αGFP TriTAC

图50

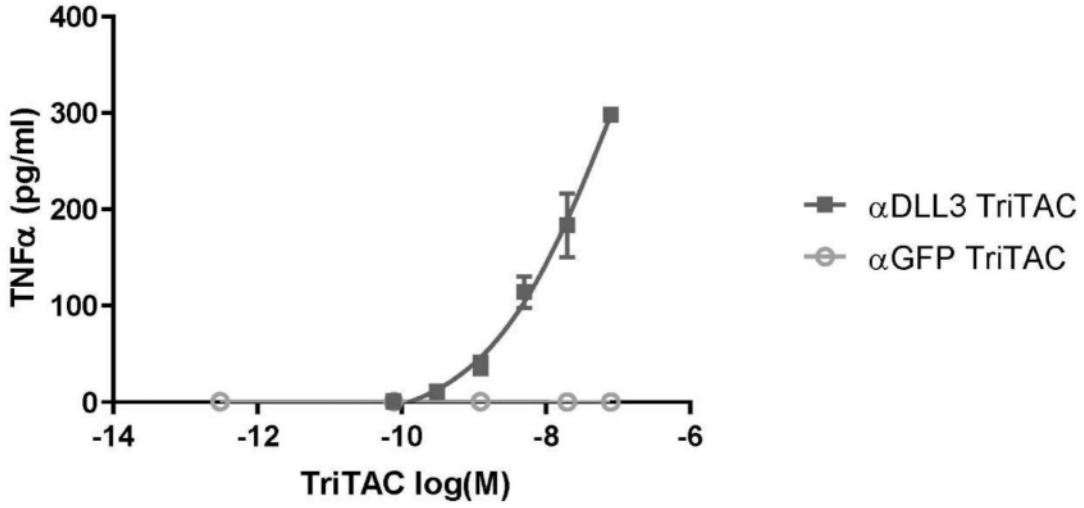

400
300
200
100
0
TNFα (pg/ml)
-14
-12
-10
-8
-6
TriTAC log(M)
αDLL3 TriTAC
αGFP TriTAC

图51

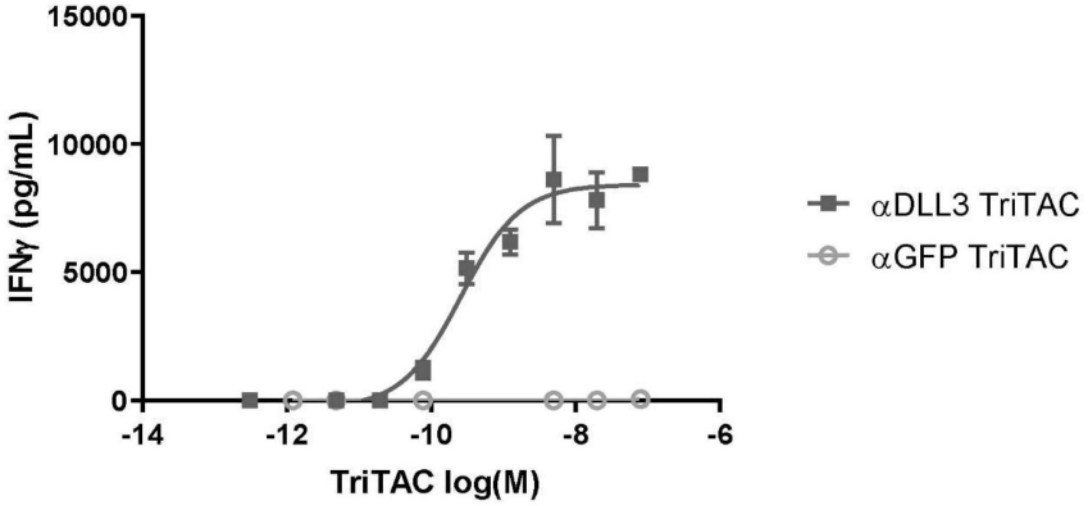

15000
10000
5000
0
IFNγ (pg/mL)
-14
-12
-10
-8
-6
TriTAC log(M)
αDLL3 TriTAC
αGFP TriTAC

图52

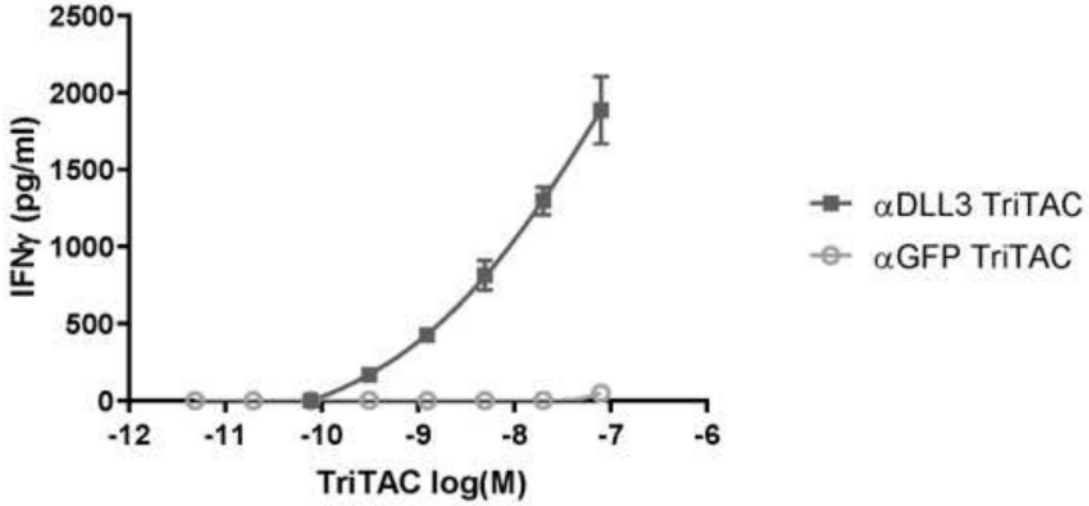

2500
2000
1500
1000
500
0
IFNγ (pg/ml)
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
TriTAC log(M)
αDLL3 TriTAC
αGFP TriTAC

图53

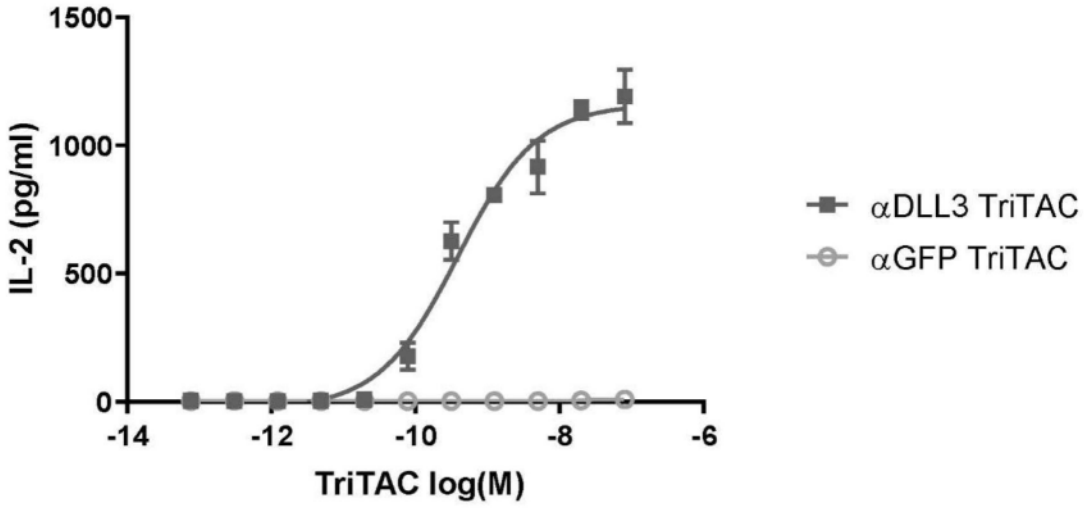

1500
1000
500
0
IL-2 (pg/ml)
-14
-12
-10
-8
-6
TriTAC log(M)
αDLL3 TriTAC
αGFP TriTAC

图54

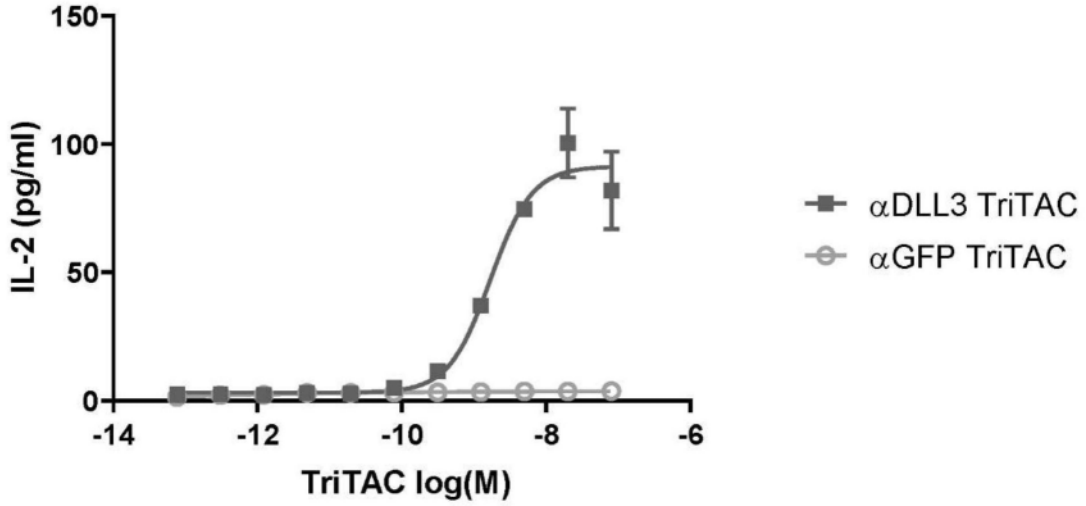

150
100
50
0
IL-2 (pg/ml)
-14
-12
-10
-8
-6
TriTAC log(M)
αDLL3 TriTAC
αGFP TriTAC

图55

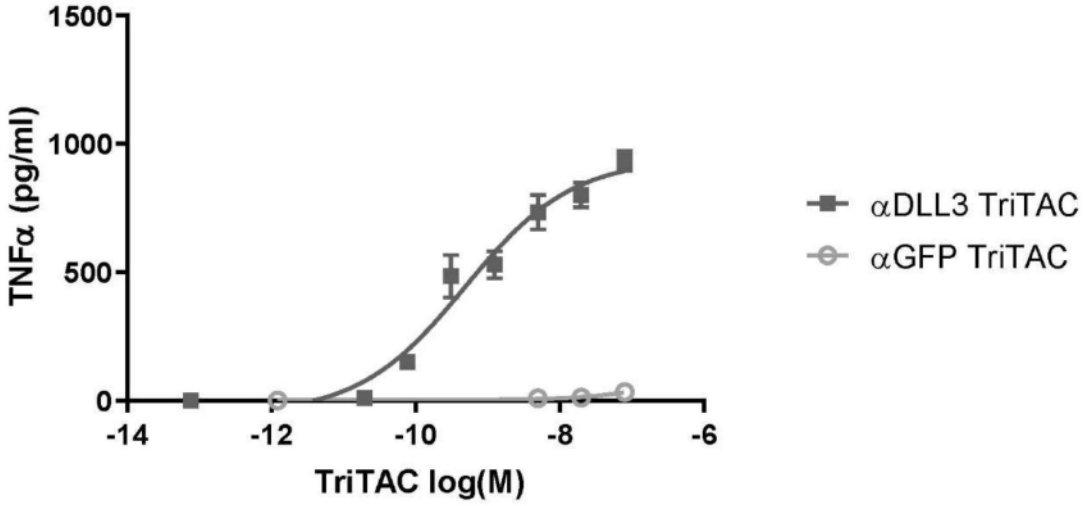

1500
1000
500
0
TNFα (pg/ml)
-14
-12
-10
-8
-6
TriTAC log(M)
αDLL3 TriTAC
αGFP TriTAC

图56

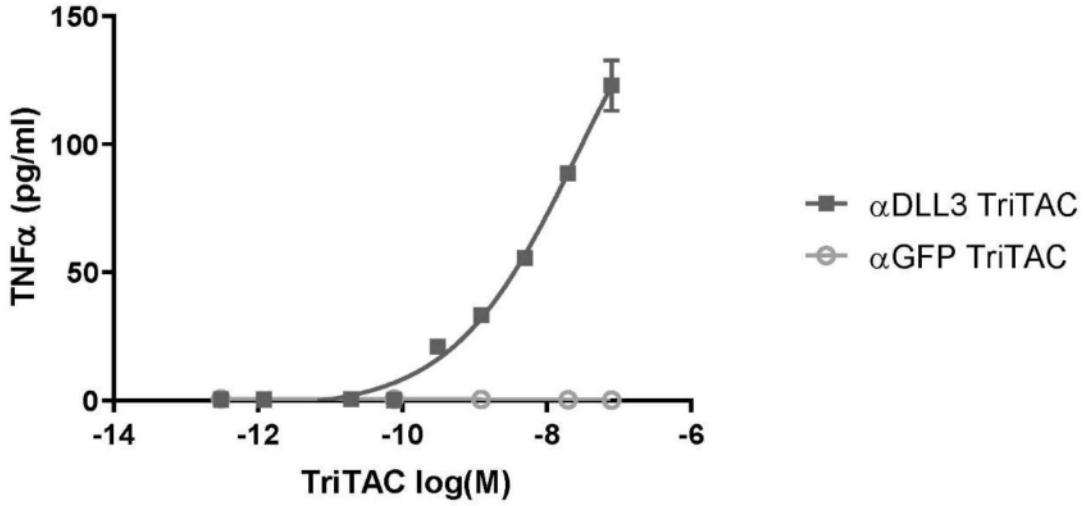

150
100
50
0
TNFα (pg/ml)
-14
-12
-10
-8
-6
TriTAC log(M)
αDLL3 TriTAC
αGFP TriTAC

图57

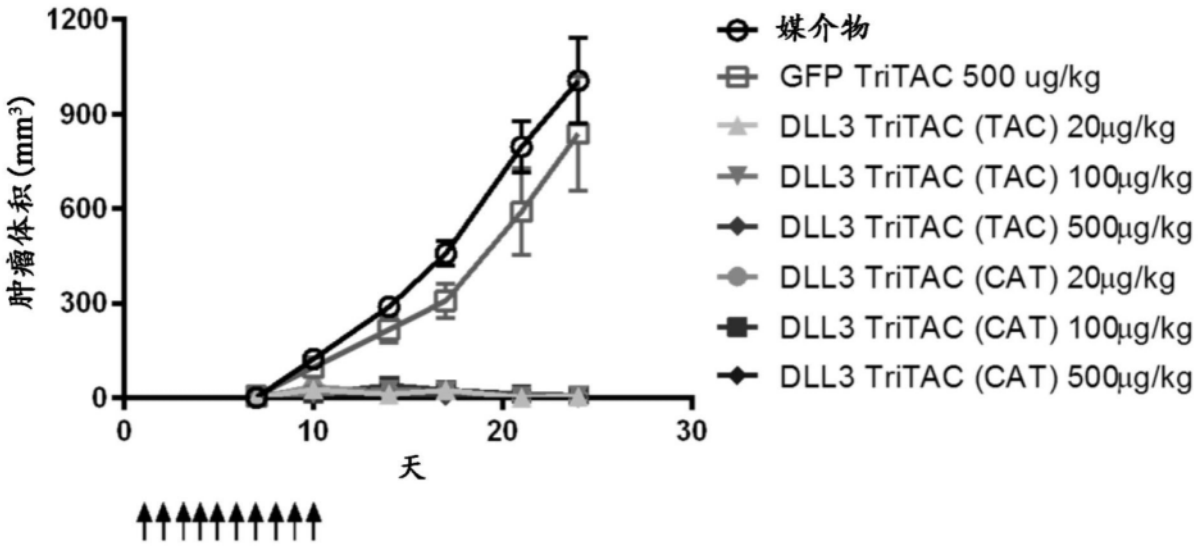

1200
900
600
300
0
肿瘤体积(mm³)
0
10
20
30
天
媒介物
GFP TriTAC 500 ug/kg
DLL3 TriTAC (TAC) 20μg/kg
DLL3 TriTAC (TAC) 100μg/kg
DLL3 TriTAC (TAC) 500μg/kg
DLL3 TriTAC (CAT) 20μg/kg
DLL3 TriTAC (CAT) 100μg/kg
DLL3 TriTAC (CAT) 500μg/kg

图58

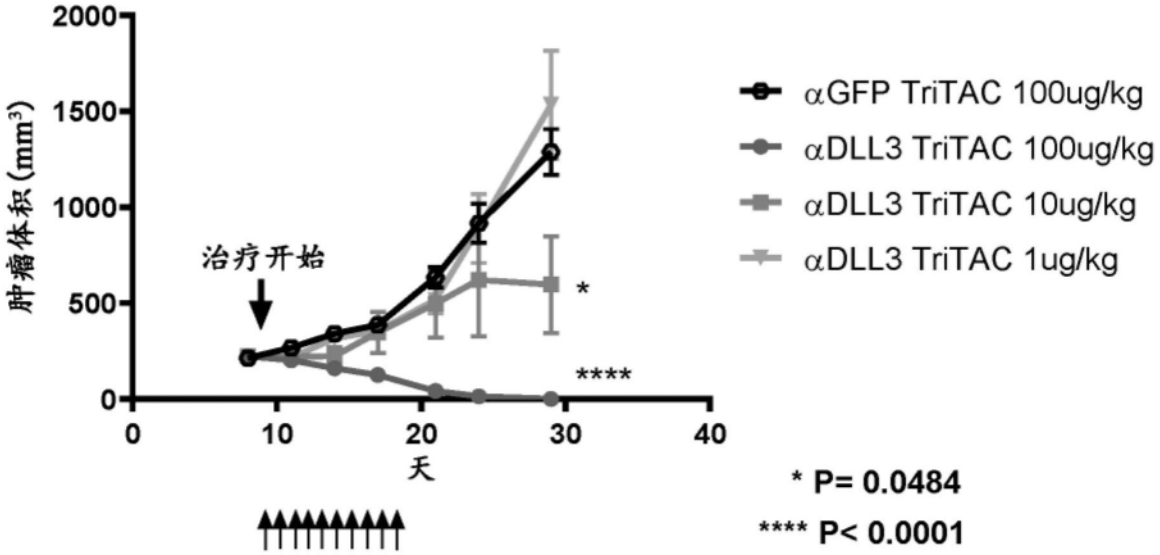

2000
1500
1000
500
0
肿瘤体积(mm³)
治疗开始
*
****
0
10
20
30
40
天
αGFP TriTAC 100ug/kg
αDLL3 TriTAC 100ug/kg
αDLL3 TriTAC 10ug/kg
αDLL3 TriTAC 1ug/kg
* P= 0.0484
**** P< 0.0001

图59

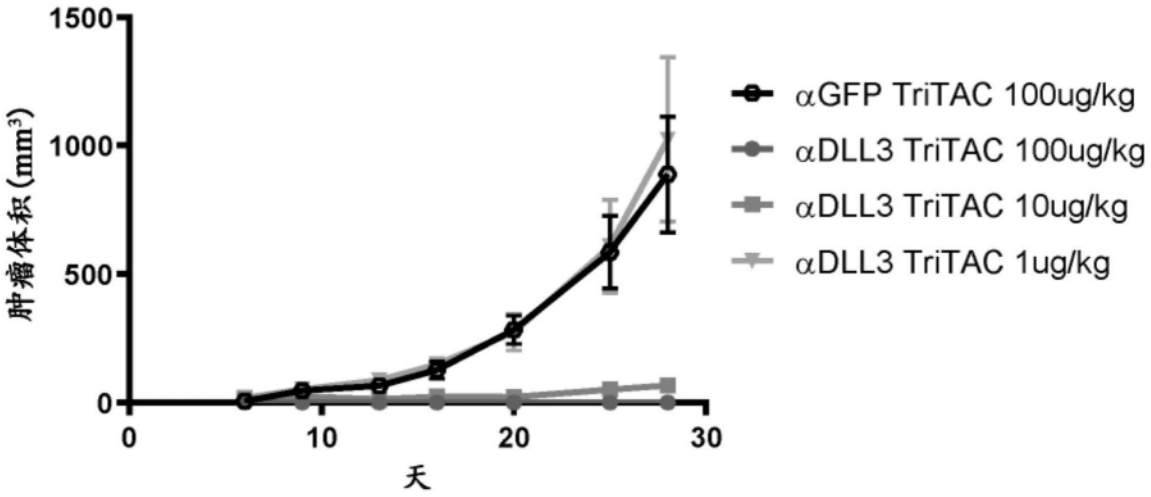

1500
1000
500
0
肿瘤体积(mm³)
0
10
20
30
天
αGFP TriTAC 100ug/kg
αDLL3 TriTAC 100ug/kg
αDLL3 TriTAC 10ug/kg
αDLL3 TriTAC 1ug/kg

图60

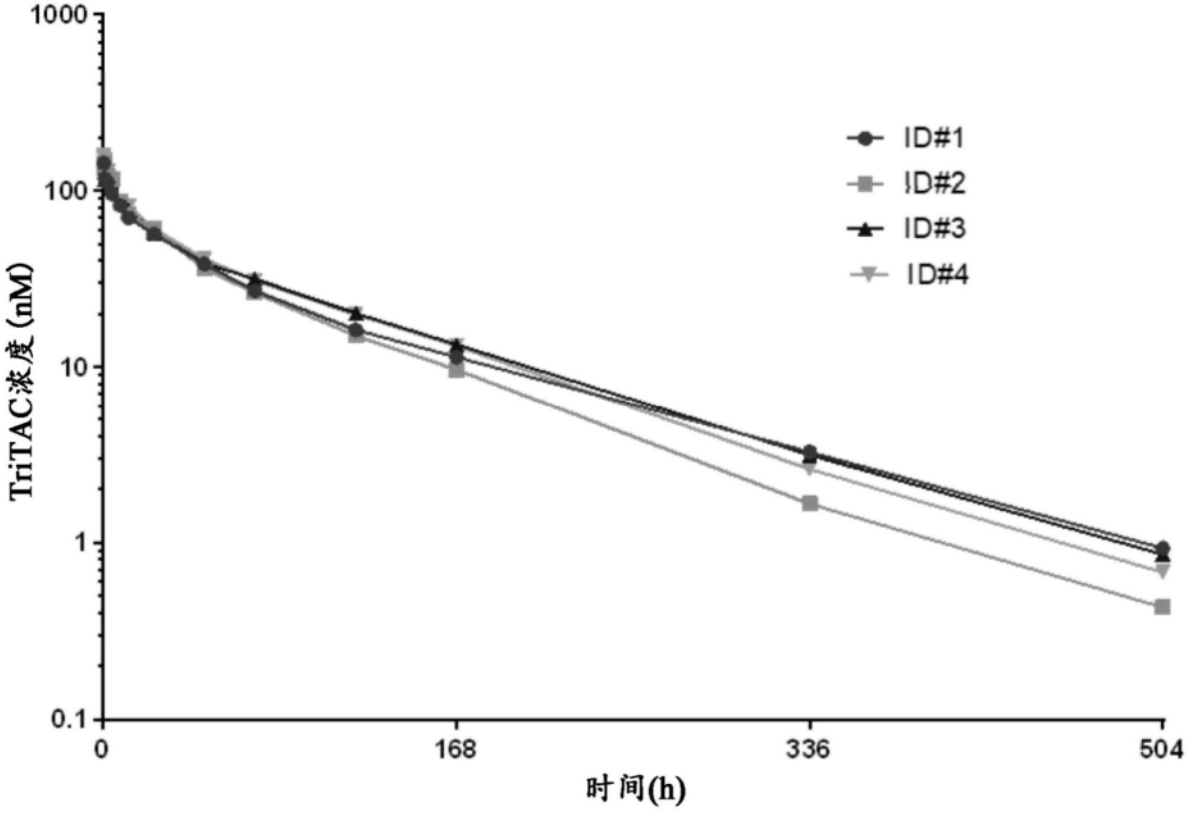

1000
100
10
1
0.1
TriTAC浓度(nM)
0
168
336
504
时间(h)
ID#1
ID#2
ID#3
ID#4

图61

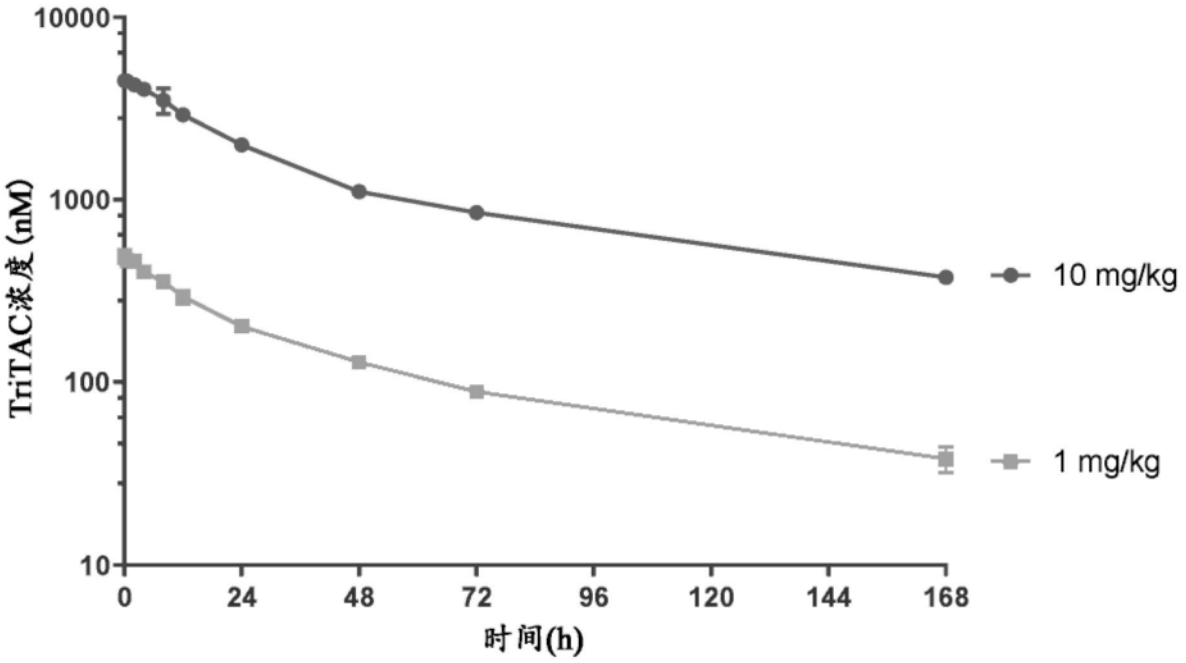

10000
1000
100
10
TriTAC浓度(nM)
0
24
48
72
96
120
144
168
时间(h)
10 mg/kg
1 mg/kg

图62

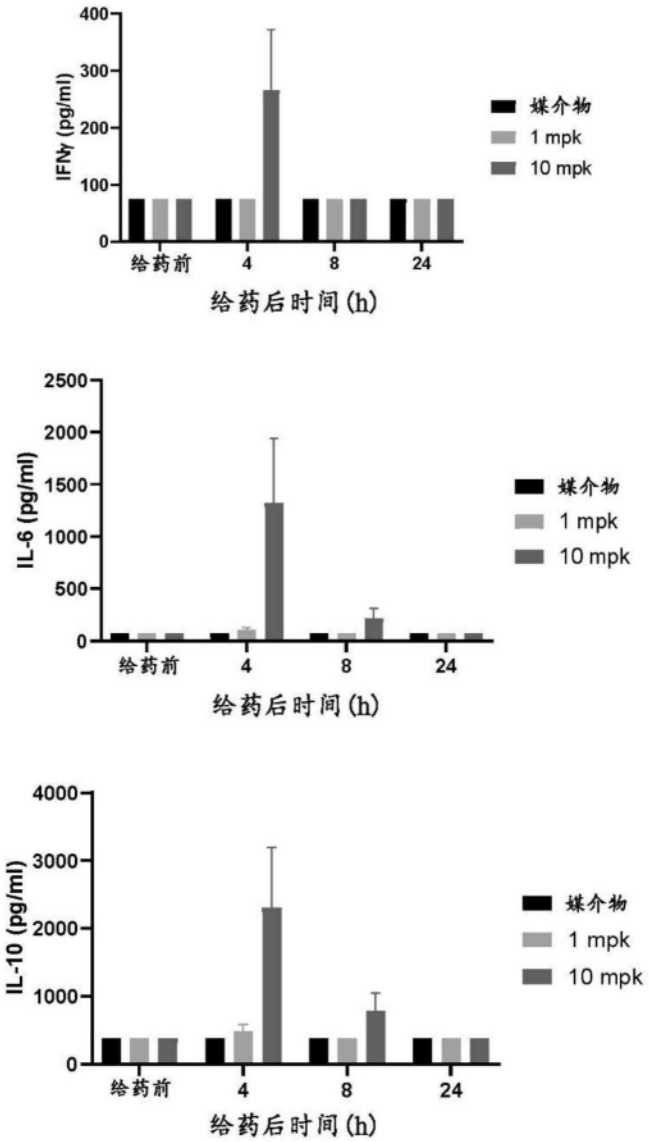

400
300
200
100
0
IFNγ (pg/ml)
给药前
4
8
24
给药后时间(h)
媒介物
1 mpk
10 mpk
2500
2000
1500
1000
500
0
IL-6 (pg/ml)
给药前
4
8
24
给药后时间(h)
媒介物
1 mpk
10 mpk
4000
3000
2000
1000
0
IL-10 (pg/ml)
给药前
4
8
24
给药后时间(h)
媒介物
1 mpk
10 mpk

图63

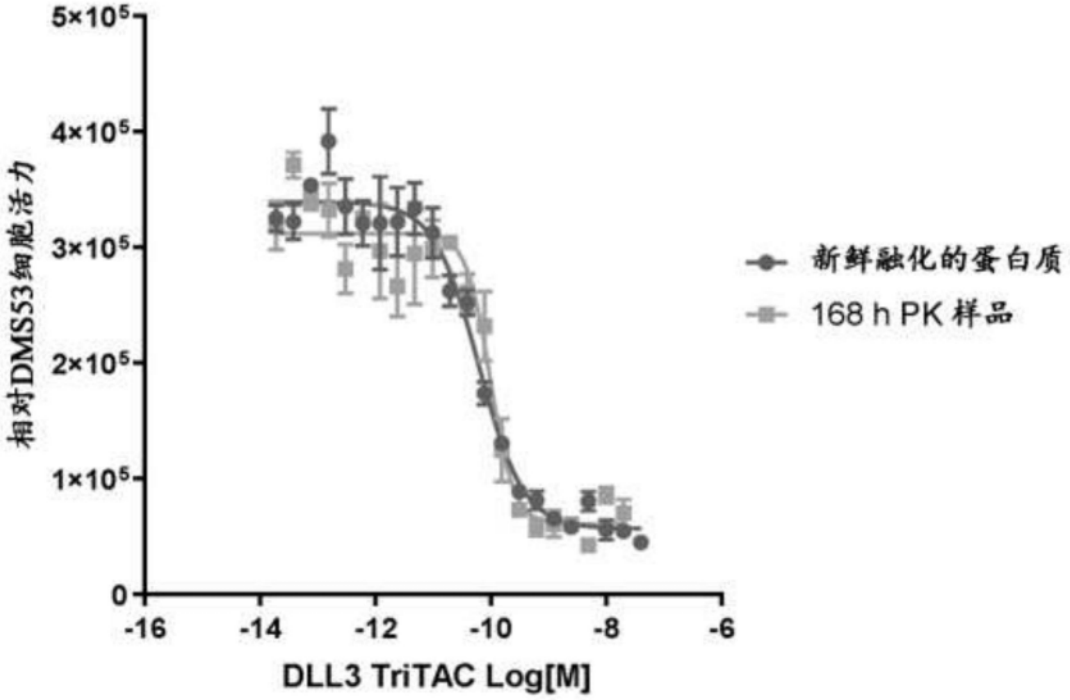

5×10⁵
4×10⁵
3×10⁵
2×10⁵
1×10⁵
0
相对DMS53细胞活力
-16
-14
-12
-10
-8
-6
DLL3 TriTAC Log[M]
新鲜融化的蛋白质
168 h PK 样品

图64