202311296

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202311296 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：111128254 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 07 月 28 日

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

(30)優先權：2021/07/28 世界智慧財產權組織 PCT/CN2021/109028
2022/07/04 世界智慧財產權組織 PCT/CN2022/103725

(71)申請人：中國大陸商科望（蘇州）生物醫藥科技有限公司 (中國大陸) ELPISCIENCE (SUZHOU) BIOPHARMA, LTD. (CN)
中國大陸
中國大陸商科望（上海）生物醫藥科技有限公司 (中國大陸) ELPISCIENCE BIOPHARMA, LTD. (CN)
中國大陸

(72)發明人：孫大為 SUN, DAWEI (CN) ；耿亞男 GENG, YANAN (CN) ；王靜 WANG, JING (CN) ；蔣海俠 JIANG, HAIXIA (CN) ；吳志浩 WU, ZHIHAO (CN) ；高瑞 GAO, RUI (CN) ；牛曉峰 NIU, XIAOFENG (CN) ；邱陽生 QIU, YANGSHENG (CN) ；盧宏韜 LU, HONGTAO (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：77 項 圖式數：23 共 445 頁

(54)名稱

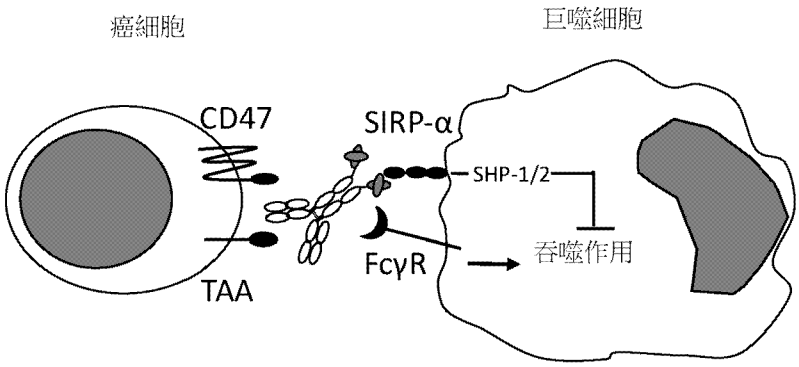
新型多特異性分子

(57)摘要

本發明提供對 SIRPα 及一或多種目標抗原具有特異性之多特異性分子、編碼上述多特異性分子之分離的多核苷酸、包括上述多特異性分子之醫藥組合物及其用途。

The present disclosure provides multi-specific molecules specific for SIPRalpha and one or more target antigens, isolated polynucleotides encoding the same, pharmaceutical compositions comprising the same, and the uses thereof.

指定代表圖：



【圖1】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

新型多特異性分子

【英文發明名稱】

NOVEL MULTI-SPECIFIC MOLECULES

【中文】

本發明提供對SIRPα及一或多種目標抗原具有特異性之多特異性分子、編碼上述多特異性分子之分離的多核苷酸、包括上述多特異性分子之醫藥組合物及其用途。

【英文】

The present disclosure provides multi-specific molecules specific for SIPRalpha and one or more target antigens, isolated polynucleotides encoding the same, pharmaceutical compositions comprising the same, and the uses thereof.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

新型多特異性分子

【英文發明名稱】

NOVEL MULTI-SPECIFIC MOLECULES

【技術領域】

【0001】 本發明總體上涉及對SIRPα及腫瘤相關抗原具有特異性之新型多特異性分子。

【先前技術】

【0002】 信號調節蛋白α(SIRPα)為主要在髓樣細胞及樹突狀細胞上表現之抑制性受體。SIRPα包括基於免疫受體酪胺酸之抑制模體(ITIM)胞質域。SIRPα在髓樣細胞上之免疫調節活性藉由與其配位體CD47結合而被活化，上述配位體誘導SIRPα之ITIM胞質域之酪胺酸磷酸化，隨後募集含有SH2之酪胺酸磷酸酶(SHP-1/2)。SHP-1/2然後藉由蛋白質脫磷酸化來介導抑制信號傳導事件，從而最終引起對巨噬細胞中之吞噬作用的抑制(*Barclay AN, Van den Berg TK. The interaction between signal regulatory protein alpha (SIRPα) and CD47: structure, function, and therapeutic target. Annu Rev Immunol. 2014; 32:25-50*；*Oldenborg PA等人, Role of CD47 as a marker of self on red blood cells. Science. 2000; 288(5473):2051-2054.*)。如此，CD47與SIRPα之結合遞送「別吃我(don't eat me)」信號以抑制吞噬作用。

【0003】 CD47在正常細胞上普遍表現且在許多癌細胞上上調。高CD47表現為癌細胞用於避開與不良臨床結果相關之免疫系統之機制

(*Willingham SB*等人, *The CD47-signal regulatory protein alpha (SIRPa) interaction is a therapeutic target for human solid tumors. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012; 109(17):6662-6667*；*Zhao XW*等人, *CD47-signal regulatory protein-α (SIRPα) interactions form a barrier for antibody-mediated tumor cell destruction. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011; 108(45):18342-18347*；*Majeti R*等人, *CD47 is an adverse prognostic factor and therapeutic antibody target on human acute myeloid leukemia stem cells. Cell. 2009; 138(2):286-299.*)。對SIRPα及第二抗原(例如，目標抗原)具有特異性之雙特異性巨噬細胞增強(BiME)抗體已被設計成提供對癌細胞之增強的吞噬性質，參見例如WO 2015138600A2，上述文獻以引用方式併入本文。且需要更深入地研究及比較構築有不同性質之SIRPα抗體及形式之更多BiME分子。

【0004】 因此，需要開發具有降低的副作用及高安全性的對SIRPα具有特異性之改善的BiME抗體或多特異性分子。

【發明內容】

【0005】 貫穿本發明，如本文所使用，冠詞「一個(種)(a/an)」及「上述(the)」係指冠詞之語法賓語中之一個(種)或多於一個(種)(即，至少一個(種))。舉例來說，「一種抗體」意指一種抗體或多於一種抗體。

【0006】 本發明提供對SIRPα及腫瘤相關抗原具有特異性之新型多特異性分子、其胺基酸序列及核苷酸序列及其用途。

【0007】 在一個態樣中，本發明提供一種多特異性分子，上述多特異性分子包括：

(a) SIRPα結合域；

(b)活化受體結合域；以及

(c)目標抗原結合域，上述目標抗原結合域與在共表現目標抗原及CD47之目標細胞上表現之上述目標抗原結合，

其中在存在上述目標抗原之情況下，上述多特異性分子選擇性地誘導免疫效應細胞之效應子功能，且其中上述免疫效應細胞共表現SIRPα及上述活化受體。

【0008】 在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子包括本文所提供之SIRPα結合域、包括Fc域之本文所提供之活化受體結合域及本文所提供之目標抗原結合域。

【0009】 在此等實施例中之某些實施例中，上述靶結合域為密連蛋白18.2結合域或PD-L1結合域。

【0010】 在某些實施例中，上述共表現上述目標抗原及上述CD47之目標細胞為藉由上述免疫效應細胞之上述效應子功能被消除的癌細胞、受感染細胞或所關注疾病細胞。

【0011】 在某些實施例中，在不存在上述目標抗原之情況下，上述多特異性分子誘導上述免疫效應細胞之最小效應子功能。

【0012】 在某些實施例中，在不存在上述目標抗原之情況下由上述多特異性分子誘導之上述效應子功能不超過在存在上述目標抗原之情況下由上述多特異性分子誘導之上述效應子功能的10%。

【0013】 在某些實施例中，上述免疫效應細胞為髓樣細胞，視情況上述免疫效應細胞為巨噬細胞、單核球、嗜中性球、嗜酸性球、吞噬細胞或嗜鹼性球，視情況上述免疫效應細胞為巨噬細胞。

【0014】 在某些實施例中，上述效應子功能包括由上述免疫效應細

胞對共表現上述抗原及上述CD47之上述細胞的吞噬作用。

【0015】在某些實施例中，上述活化受體為可片段結晶之γ受體(FcγR)、TREM2、凝集素、清道夫受體A1(SRA1)、MARCO、CD36、CD163、CD68、CD205、CD206、FcDR1、CD207、CD209、RAGE、CD14、CD64、F4/80、CD64、CD32a、CD16a、CD89、CD19、CD28、CSFR、PDGFR、MSR1、SCARA3、COLEC12、SCARA5、SCARB1、SCARB2、dectin 1、RAGE(SR-E1)、LRPl、LRP2、ASGP、SR-PSOX、CXCL16、OLR1、SCARF1、SCARF2、CXCL16、STAB1、STAB2、SRCRB4D、SSC5D、CCR2、CX3CR1、CSF1R、Tie2、HuCRIg(L)及CD169受體或補體受體(如CR1及CR3)、PI3K、FcγR1、FcγR2A、FcγR2B2、FcγR2C、FcγR3A、BAH、Tyro3、Axl、Traf6、Syk、MyD88、Zap70、FcεR1、FcαR1、BAFF-R、DAP 12、NFAM1、MRC1、ItgB5、MERTK、ELMO及CD79b；視情況，上述活化受體為FcγR。

【0016】在某些實施例中，上述活化受體結合域包括Fc域，視情況上述Fc域源自IgG1或IgG4。

【0017】在某些實施例中，上述SIRPα結合域能夠基本上阻斷SIRPα與CD47之間的相互作用。

【0018】在某些實施例中，上述SIRPα結合域能夠完全阻斷SIRPα與CD47之間的相互作用。

【0019】在某些實施例中，上述SIRPα結合域能夠基本上阻斷由SIRPα與CD47之間的相互作用介導之SHP-1募集。

【0020】在某些實施例中，上述SIRPα結合域能夠完全阻斷由SIRPα與CD47之間的相互作用介導之SHP-1募集。

【0021】在某些實施例中，上述SIRPα結合域具有最小的誘導上述免疫效應細胞之上述效應子功能之固有活性。

【0022】在某些實施例中，上述SIRPα結合域及上述活化受體結合域緊密鄰近，以允許上述多特異性分子與在同一免疫效應細胞上共表現之SIRPα及上述活化受體兩者結合。

【0023】在某些實施例中，上述SIRPα結合域及/或上述目標抗原結合域包括抗體域或抗體模擬域；視情況上述抗體模擬域包括纖連蛋白域、蛋白A之Z域(親和體)、γ-B結晶域、泛素域、胱抑素域、Sac7d域、三螺旋捲曲螺旋域、脂質運載蛋白域、膜受體之A域、錨蛋白重複模體、Fyn之SH3域、蛋白酶抑制劑之庫尼茲域(Kunitz domain)、纖連蛋白之III型域(微型抗體)、碳水化合物結合模組32-2。

【0024】在某些實施例中，上述抗體域包括Fab、VHH、單鏈Fv(scFv)、雙功能抗體、Fab'、$F(ab')_2$、Fd、Fv片段、二硫鍵穩定之Fv片段(dsFv)、$(dsFv)_2$、雙特異性dsFv(dsFv-dsFv')、二硫鍵穩定之雙功能抗體(ds雙功能抗體)、$F(ab)_2$、scFv二聚體(二價雙功能抗體)、駱駝化單域抗體、奈米抗體、四功能抗體、域抗體或二價域抗體。

【0025】在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子包括多特異性抗體，上述多特異性抗體包括目標抗原結合抗體域、SIRPa結合抗體域及Fc域。

【0026】在某些實施例中，上述目標抗原結合抗體域與上述Fc域之N末端連接。

【0027】在某些實施例中，上述目標抗原結合抗體域包括Fab域，視情況上述Fab域包括與上述Fc域之上述N末端之一連接的重鏈。

【0028】 在某些實施例中，上述多特異性分子包括兩個目標抗原結合抗體域，上述兩個目標抗原結合抗體域中之各目標抗原結合抗體域包括Fab域，視情況上述Fab域中之各Fab域分別包括與上述Fc域之各N末端連接的重鏈。

【0029】 在某些實施例中，上述SIRPα結合域與上述Fc域或上述目標抗原結合抗體域連接。

【0030】 在某些實施例中，上述SIRPα結合域與上述Fc域之C末端連接。

【0031】 在某些實施例中，上述SIRPα結合域與上述Fc域之N末端連接，條件為上述SIRPα結合域及上述目標抗原結合抗體域不與上述Fc域之同一N末端連接。

【0032】 在某些實施例中，上述SIRPα結合域與目標抗原結合Fab域之輕鏈之C末端連接。

【0033】 在某些實施例中，上述SIRPα結合抗體域與上述Fc域之N末端連接。

【0034】 在某些實施例中，上述SIRPα結合抗體域包括Fab域，視情況上述Fab域包括與上述Fc域之上述N末端之一連接的重鏈。

【0035】 在某些實施例中，上述抗體包括兩個SIRPα結合抗體域，上述兩個SIRPα結合抗體域中之各SIRPα結合抗體域包括Fab域，視情況上述Fab域中之各Fab域分別包括與上述Fc域之各N末端連接的重鏈。

【0036】 在某些實施例中，上述目標抗原結合域與上述Fc域或上述SIRPα結合抗體域連接。

【0037】 在某些實施例中，上述目標抗原結合域與上述Fc域之上述

N末端連接，條件為上述目標抗原結合域及上述SIRPα結合域不與上述Fc域之同一N末端連接。

【0038】 在某些實施例中，上述目標抗原結合域與SIRPα結合Fab域之輕鏈之C末端連接。

【0039】 在某些實施例中，上述目標抗原包括腫瘤表面抗原。

【0040】 在某些實施例中，上述腫瘤表面抗原為PD-L1、密連蛋白18.2、BCMA、CD19、CD20、CD22、CD24、CD25、CD30、CD33、CD38、CD44、CD52、CD56、CD70、CD96、CD97、CD99、CD123、EGFR、HER2、HER3、CD117、C-Met、EGFR、EGFRvIII、ERBB3、ERBB4、VEGFR1、VEGFR2、ROR1、PTHR2、B7-H1(PD-L1)、B7-H2、B7-H3、B7-H4、B7-H5、B7-H6、B7-H7、Trop-2、GPC-3、EPCAM、DLL-3、黏連蛋白-4、密連蛋白6、Muc-1、PSMA、GD3、FAP、CEA或EphA2。

【0041】 本文所提供之多特異性分子可呈任何合適的形式。提供如下說明性實例。在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子包括目標抗原結合抗體，上述目標抗原結合抗體包括兩條重鏈及兩條輕鏈，其中上述輕鏈中之各輕鏈之C末端與抗SIRPα scFv(即，SIRPα結合域)融合。上述目標抗原結合抗體包括上述目標抗原結合域及Fc域。圖2A示出了說明性實例。

【0042】 在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子包括目標抗原結合抗體，上述目標抗原結合抗體包括兩條重鏈及兩條輕鏈，其中上述重鏈中之各重鏈之C末端與抗SIRPα scFv(即，SIRPα結合域)融合。上述目標抗原結合抗體包括上述目標抗原結合域及Fc域。圖2B示出了說明性

實例。

【0043】在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子包括抗SIRPα抗體，上述抗SIRPα抗體包括兩條重鏈及兩條輕鏈，其中上述輕鏈中之各輕鏈之C末端與能夠與目標抗原(即，目標抗原結合域)結合之scFv融合。上述抗SIRPα抗體包括上述SIRPα結合域及Fc域。圖2C示出了說明性實例。

【0044】在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子包括抗SIRPα抗體，上述抗SIRPα抗體包括兩條重鏈及兩條輕鏈，其中上述重鏈中之各重鏈之C末端與能夠與目標抗原(即，目標抗原結合域)結合之scFv融合。上述抗SIRPα抗體包括上述SIRPα結合域及Fc域。圖2D示出了說明性實例。

【0045】在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子包括抗SIRPα抗體，上述抗SIRPα抗體包括兩條重鏈及兩條輕鏈，其中上述輕鏈中之各輕鏈之C末端與能夠與目標抗原(即，目標抗原結合域)結合之單域抗體(sdAb)融合。上述抗SIRPα抗體包括上述SIRPα結合域及Fc域。圖6A示出了說明性實例。

【0046】在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子包括抗SIRPα抗體，上述抗SIRPα抗體包括兩條重鏈及兩條輕鏈，其中上述重鏈中之各重鏈之C末端與能夠與目標抗原(即，目標抗原結合域)結合之單域抗體(sdAb)融合。上述抗SIRPα抗體包括上述SIRPα結合域及Fc域。圖6B示出了說明性實例。

【0047】在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子包括抗SIRPα抗體，上述抗SIRPα抗體包括兩條重鏈及兩條輕鏈，其中上述重鏈

中之各重鏈之N末端與能夠與目標抗原(即，目標抗原結合域)結合之單域抗體(sdAb)融合。上述抗SIRPα抗體包括上述SIRPα結合域及Fc域。圖6C示出了說明性實例。

【0048】在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子包括抗SIRPα抗體，上述抗SIRPα抗體包括兩條重鏈及兩條輕鏈，其中上述輕鏈中之各輕鏈之N末端與能夠與目標抗原(即，目標抗原結合域)結合之單域抗體(sdAb)融合。上述抗SIRPα抗體包括上述SIRPα結合域及Fc域。圖6D示出了說明性實例。

【0049】在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子包括能夠分別與目標抗原結合之抗SIRPα結合域(例如，Fab)及單域抗體(sdAb)，上述抗SIRPα結合域及單域抗體各自與上述Fc域之多肽鏈之N末端融合。圖6E示出了說明性實例。

【0050】在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子包括兩條重鏈，上述兩條重鏈各自包括與上述Fc域之多肽鏈之N末端融合的能夠與目標抗原結合之單域抗體(sdAb)，且進一步包括與上述Fc域之上述多肽鏈之一的C末端融合的至少一個抗SIRPα結合域。在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子包括與上述Fc域之上述多肽鏈之一的C末端融合之一個抗SIRPα結合域。圖6F示出了說明性實例。

【0051】在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子包括兩個抗SIRPα結合域，上述兩個抗SIRPα結合域各自與上述Fc域之上述多肽鏈之一的C末端融合。圖6G示出了說明性實例。

【0052】在某些實施例中，上述SIRPα結合域包括：

a)包含**X_1YYMH**(SEQ ID NO: 161)之序列的HCDR1、包含

RIDPEDX$_2$EX$_3$KYAPKFQG(SEQ ID NO: 162)之序列的HCDR2及包含**GX$_{15}$X$_4$X$_5$Y**(SEQ ID NO: 163)之序列的HCDR3；及/或包含**SASSSVSSSYLY**(SEQ ID NO: 26)之序列的LCDR1、包含**STSNLAS**(SEQ ID NO: 27)之序列的LCDR2及包含**X$_6$QWSSYPYT**(SEQ ID NO: 164)之序列的LCDR3；或

b)包含**TYGMS**(SEQ ID NO: 35)之序列的HCDR1、包含**WINTYSGVX$_7$TX$_8$ADDFKG**(SEQ ID NO: 165)之序列的HCDR2及包含**DPHX$_9$YGX$_{10}$SPAWFX$_{11}$Y**(SEQ ID NO: 166)之序列的HCDR3；及/或包含**X$_{12}$ASQX$_{13}$VGIX$_{14}$VA**(SEQ ID NO: 188)之序列的LCDR1、包含**SASNRYT**(SEQ ID NO: 39)之序列的LCDR2及包含**QQYSX$_{16}$YPX$_{17}$T**(SEQ ID NO: 189)之序列的LCDR3；或

c)包含**EYVLS**(SEQ ID NO: 41)之序列的HCDR1、包含**EIYPGTITTYYNEKFKG**(SEQ ID NO: 42)之序列的HCDR2及包含**FYDYDGGWFAY**(SEQ ID NO: 43)之序列的HCDR3；及/或包含**SASSSVSSSDLH**(SEQ ID NO: 44)之序列的LCDR1、包含**GTSNLAS**(SEQ ID NO: 45)之序列的LCDR2及包含**QQWSGYPWT**(SEQ ID NO: 46)之序列的LCDR3，其中

X$_1$為A或D；X$_2$為G或A；X$_3$為T或S；X$_4$為L或Y；X$_5$為E或A；X$_6$為Y或H；X$_7$為S或P；X$_8$為Y或C；X$_9$為Y或S；X$_{10}$為N或S；X$_{11}$為P或V；X$_{12}$為E或K；X$_{13}$為N或I；X$_{14}$為S或A；X$_{15}$為S或不存在；X$_{16}$為S或A；X$_{17}$為F或L。

【0053】在某些實施例中，上述SIRPα結合域包括：

a)包含SEQ ID NO: 23之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 24或SEQ

ID NO: 198之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 25之序列的HCDR3；及/或包含SEQ ID NO: 26之序列的LCDR1、包含SEQ ID NO: 27之序列的LCDR2及包含SEQ ID NO: 28之序列的LCDR3；或

b)包含SEQ ID NO: 29之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 30之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 31之序列的HCDR3；及/或包含SEQ ID NO: 32之序列的LCDR1、包含SEQ ID NO: 33之序列的LCDR2及包含SEQ ID NO: 34之序列的LCDR3；或

c)包含SEQ ID NO: 35之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 36之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 37之序列的HCDR3；及/或包含SEQ ID NO: 38之序列的LCDR1、包含SEQ ID NO: 39之序列的LCDR2及包含SEQ ID NO: 40之序列的LCDR3；或

d)包含SEQ ID NO: 47之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 48之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 49之序列的HCDR3；及/或包含SEQ ID NO: 50之序列的LCDR1、包含SEQ ID NO: 51之序列的LCDR2及包含SEQ ID NO: 52之序列的LCDR3。

【0054】在某些實施例中，上述SIRPα結合域包括與選自由以下組成之群的抗SIRPα抗體相同的HCDR及LCDR：C25、C15、C42、C59及C73，其中：

a)上述C25包括包含SEQ ID NO: 1之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 2之序列的輕鏈可變區，

b)上述C15包括包含SEQ ID NO: 11之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 12之序列的輕鏈可變區，

c)上述C42包括包含SEQ ID NO: 13之序列的重鏈可變區及/或包含

SEQ ID NO: 14之序列的輕鏈可變區，

d)上述C59包括包含SEQ ID NO: 15之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 16之序列的輕鏈可變區，且

e)上述C73包括包含SEQ ID NO: 17之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 18之序列的輕鏈可變區。

【0055】在某些實施例中，上述SIRPα結合域進一步包括重鏈HFR1、HFR2、HFR3及HFR4中之一或多者及/或輕鏈LFR1、LFR2、LFR3及LFR4中之一或多者，其中：

a)上述HFR1包括**EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKX$_{20}$SGFNIK**(SEQ ID NO: 190)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

b)上述HFR2包括**WVQQAPGKGLEWIG**(SEQ ID NO: 191)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

c)上述HFR3包括**RVTITADTSTX$_{21}$TAYMELSSLRSEDTAVYYCDR**(SEQ ID NO: 192)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

d)上述HFR4包括**WGQGTLVTVSS**(SEQ ID NO: 193)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

e)上述LFR1包括**EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**(SEQ ID NO: 194)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

f)上述LFR2包括**WYQQKPGQAPKLWIY**(SEQ ID NO: 195)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

g)上述LFR3包括**GIPARFSGSGSGTDX$_{22}$TLTISSLEPEDFA**

VYYC(SEQ ID NO: 196)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

h)上述LFR4包括**FGQGTKLEIK**(SEQ ID NO: 197)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

其中X_{20}為A或V；X_{21}為N或D；X_{22}為Y或F。

【0056】 在某些實施例中，上述SIRPα結合域包括：

f)包含SEQ ID NO: 1之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 2之序列的輕鏈可變區；或

g)包含SEQ ID NO: 3之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 4之序列的輕鏈可變區；或

h)包含SEQ ID NO: 5之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 6之序列的輕鏈可變區；或

i)包含SEQ ID NO: 7之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 8之序列的輕鏈可變區；或

j)包含SEQ ID NO: 9之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 10之序列的輕鏈可變區；或

k)包含SEQ ID NO: 11之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 12之序列的輕鏈可變區；或

l)包含SEQ ID NO: 13之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 14之序列的輕鏈可變區；或

m)包含SEQ ID NO: 15之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 16之序列的輕鏈可變區；或

n)包含SEQ ID NO: 17之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 18

之序列的輕鏈可變區；或

o)包含SEQ ID NO: 159之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 160之序列的輕鏈可變區。

【0057】 在某些實施例中，上述目標抗原結合域包括密連蛋白18.2結合域。

【0058】 在某些實施例中，上述密連蛋白18.2結合域包括：

p)包含SEQ ID NO: 77之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 78之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 79之序列的HCDR3；及/或包含SEQ ID NO: 80之序列的LCDR1、包含SEQ ID NO: 81之序列的LCDR2及包含SEQ ID NO: 82或SEQ ID NO: 225之序列的LCDR3；或

q)包含SEQ ID NO: 83之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 84之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 85之序列的HCDR3；及/或包含SEQ ID NO: 86之序列的LCDR1、包含SEQ ID NO: 87之序列的LCDR2及包含SEQ ID NO: 88之序列的LCDR3；或

r)包含SEQ ID NO: 89之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 90之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 91之序列的HCDR3；及/或包含SEQ ID NO: 92之序列的LCDR1、包含SEQ ID NO: 93之序列的LCDR2及包含SEQ ID NO: 94之序列的LCDR3；或

s)包含SEQ ID NO: 95之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 96之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 97之序列的HCDR3；及/或包含SEQ ID NO: 98之序列的LCDR1、包含SEQ ID NO: 99之序列的LCDR2及包含SEQ ID NO: 100之序列的LCDR3；或

t)包含SEQ ID NO: 101之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 102之序

列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 103之序列的HCDR3；及/或包含SEQ ID NO: 104之序列的LCDR1、包含SEQ ID NO: 105之序列的LCDR2及包含SEQ ID NO: 106之序列的LCDR3。

【0059】在某些實施例中，上述密連蛋白18.2結合域包括與選自由以下組成之群的抗密連蛋白18.2抗體相同的HCDR及LCDR：hu26.H1L1、hu26.H1L2(S92A)、hu28.H1L2、C10、C29及C30，

u)其中上述hu26.H1L1包括包含SEQ ID NO: 65之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 66之序列的輕鏈可變區，

v)其中上述hu26.H1L2(S92A)包括包含SEQ ID NO: 65之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 224之序列的輕鏈可變區，

w)上述hu28.H1L2包括包含SEQ ID NO: 69之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 70之序列的輕鏈可變區，

x)上述C10包括包含SEQ ID NO: 71之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 72之序列的輕鏈可變區，

y)上述C29包括包含SEQ ID NO: 73之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 74之序列的輕鏈可變區，且

z)上述C30包括包含SEQ ID NO: 75之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 76之序列的輕鏈可變區。

【0060】在某些實施例中，上述密連蛋白18.2結合域進一步包括重鏈HFR1、HFR2、HFR3及HFR4中之一或多者及/或輕鏈LFR1、LFR2、LFR3及LFR4中之一或多者，其中：

a)上述HFR1包括選自由**EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLS**(SEQ ID NO: 167)及**QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG**

YTFT(SEQ ID NO: 168)組成之群的胺基酸序列或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

b)上述HFR2包括選自由**WVRQAPGKGLEWVX$_{18}$**(SEQ ID NO: 169)及**WVRQAPGQGLEWMG**(SEQ ID NO: 170)組成之群的胺基酸序列或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

c)上述HFR3包括選自由**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAX$_{23}$**(SEQ ID NO: 171)及**RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR**(SEQ ID NO: 172)組成之群的胺基酸序列或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

d)上述HFR4包括**WGQGTLVTVSS**(SEQ ID NO: 173)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

e)上述LFR1包括選自由**DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC**(SEQ ID NO: 174)及**DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC**(SEQ ID NO: 175)組成之群的胺基酸序列或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

f)上述LFR2包括選自由**WYQQKPGX$_{26}$X$_{27}$PKX$_{19}$LIY**(SEQ ID NO: 176)組成之群的胺基酸序列或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

g)上述LFR3包括選自由**GVPSRFSGSGSGTEX$_{24}$TLTISSLQPEDFATYYC**(SEQ ID NO: 178)及**GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYHC**(SEQ ID NO: 179)組成之群的胺基酸序列或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，且

h)上述LFR4包括**FGX$_{25}$GTKLEIK**(SEQ ID NO: 180)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

其中X_{18}為S或A，X_{19}為L或A，X_{23}為T或K，X_{24}為Y或F，X_{25}為Q或

G，X_{26}為Q或K，X_{27}為P或A。

【0061】在某些實施例中，上述密連蛋白18.2結合域包括：

aa)包含SEQ ID NO: 65或68之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 66或67或224之序列的輕鏈可變區；或

bb)包含SEQ ID NO: 69之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 70之序列的輕鏈可變區；或

cc)包含SEQ ID NO: 71之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 72之序列的輕鏈可變區；或

dd)包含SEQ ID NO: 73之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 74之序列的輕鏈可變區；或

ee)包含SEQ ID NO: 75之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 76之序列的輕鏈可變區。

【0062】在某些實施例中，上述目標抗原結合域包括PD-L1結合域。

【0063】在某些實施例中，上述PD-L1結合域包括：

ff)包含SEQ ID NO: 119之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 120之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 121之序列的HCDR3；或

gg)包含SEQ ID NO: 122之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 123之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 124之序列的HCDR3；或

hh)包含SEQ ID NO: 125之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 126之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 127之序列的HCDR3；或

ii)包含SEQ ID NO: 128之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 129之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 130之序列的HCDR3；或

jj)包含SEQ ID NO: 131之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 132之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 133之序列的HCDR3；或

kk)包含SEQ ID NO: 134之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 135之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 136之序列的HCDR3；或

ll)包含SEQ ID NO: 137之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 138之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 139之序列的HCDR3；或

mm)包含SEQ ID NO: 140之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 141之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 142之序列的HCDR3；或

nn)包含SEQ ID NO: 143之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 144之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 145之序列的HCDR3；或

oo)包含SEQ ID NO: 146之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 147之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 148之序列的HCDR3；或

pp)包含SEQ ID NO: 149之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 150之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 151之序列的HCDR3；或

包含SEQ ID NO: 152之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 153之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 154之序列的HCDR3。

【0064】 在某些實施例中，上述PD-L1結合域包括與選自由以下組成之群的抗PD-L1抗體相同的HCDR：C71、C71v38、C239、C492、C570、570h3、C446、C2811、C1778、C1793、C2855、C2713及C2719，

qq)其中上述C71包括包含SEQ ID NO: 107之序列的重鏈可變區，

rr)上述C71v38包括包含SEQ ID NO: 108之序列的重鏈可變區，

ss)上述C239包括包含SEQ ID NO: 109之序列的重鏈可變區，

tt)上述C492包括包含SEQ ID NO: 110之序列的重鏈可變區，

uu)上述C570包括包含SEQ ID NO: 111之序列的重鏈可變區，

vv)上述570h3包括包含SEQ ID NO: 223之序列的重鏈可變區，

ww)上述C446包括包含SEQ ID NO: 112之序列的重鏈可變區，

xx)上述C2811包括包含SEQ ID NO: 113之序列的重鏈可變區，

yy)上述C1778包括包含SEQ ID NO: 114之序列的重鏈可變區，

zz)上述C1793包括包含SEQ ID NO: 115之序列的重鏈可變區，

aaa)上述C2855包括包含SEQ ID NO: 116之序列的重鏈可變區，

bbb)上述C2713包括包含SEQ ID NO: 117之序列的重鏈可變區，且

ccc)上述C2719包括包含SEQ ID NO: 118之序列的重鏈可變區。

【0065】 在某些實施例中，上述PD-L1結合域包括：包含選自由SEQ ID NO: 107-118及223組成之群之序列的重鏈可變區。

【0066】 在某些實施例中，

ddd)上述SIRPα結合域進一步包括仍保留對人類SIRPα之特異性結合的一或多個胺基酸殘基取代或修飾；及/或

eee)上述密連蛋白18.2結合域進一步包括仍保留對密連蛋白18.2之特異性結合的一或多個胺基酸殘基取代或修飾，及/或

fff)上述PD-L1結合域進一步包括仍保留對PD-L1之特異性結合的一或多個胺基酸殘基取代或修飾。

【0067】 在某些實施例中，上述取代或修飾中之至少一個取代或修飾位於上述重鏈可變區或上述輕鏈可變區之CDR序列中之一或多個CDR序列中及/或非CDR序列中之一或多個非CDR序列中。

【0068】 在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子係人類化

的。

【0069】 在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子與一或多個結合物部分連接。

【0070】 在某些實施例中，上述結合物部分包括清除改質劑、化學治療劑、毒素、放射性同位素、鑭系元素、發光標記、螢光標記、酶受質標記、DNA烷基化劑、拓樸異構酶抑制劑、微管蛋白結合劑、純化部分或其他抗癌藥物。

【0071】 在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，上述醫藥組合物包含本文所提供之多特異性分子及一或多種醫藥學上可接受之載劑。

【0072】 在另一態樣中，本發明提供一種分離的多核苷酸，上述分離的多核苷酸編碼本文所提供之多特異性分子。

【0073】 在另一態樣中，本發明提供一種載體，上述載體包括本文所提供之分離的多核苷酸。

【0074】 在另一態樣中，本發明提供一種宿主細胞，上述宿主細胞包括本文所提供之載體。

【0075】 在另一態樣中，本發明提供一種套組，上述套組包括本文所提供之多特異性分子及/或本文所提供之醫藥組合物以及第二治療劑。

【0076】 在另一態樣中，本發明提供一種表現本文所提供之多特異性分子之方法，上述方法包括在表現本文所提供之載體之條件下培養本文所提供之宿主細胞。

【0077】 在另一態樣中，本發明提供一種治療個體之可能受益於誘導之目標細胞之吞噬作用的疾病、病症或症狀之方法，上述方法包括向上述個體投與治療有效量的本文所提供之多特異性分子。

【0078】 在另一態樣中，本發明提供一種治療個體之目標抗原相關疾病、病症或症狀之方法，上述方法包括向上述個體投與治療有效量的本文所提供之多特異性分子。

【0079】 在另一態樣中，本發明提供一種治療個體之SIRPα相關疾病、病症或症狀之方法，上述方法包括向上述個體投與治療有效量的本文所提供之多特異性分子。

【0080】 在另一態樣中，本發明提供一種治療個體之CD47相關疾病、病症或症狀之方法，上述方法包括向上述個體投與治療有效量的本文所提供之多特異性分子。

【0081】 在某些實施例中，上述個體為人類。

【0082】 在某些實施例中，上述個體已經診斷患有選自由以下組成之群的疾病、病症或症狀或有風險罹患上述疾病、上述病症或上述症狀：免疫相關疾病或病症、腫瘤及癌症、自體免疫性疾病及傳染病。

【0083】 在某些實施例中，上述免疫相關疾病或病症選自由以下組成之群：全身性紅斑狼瘡、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、血管炎、重症肌無力、特發性肺纖維化、克羅恩氏病(Crohn's Disease)、哮喘、類風濕性關節炎、移植物抗宿主疾病、脊柱關節病(例如，強直性脊柱炎、銀屑病性關節炎、與炎性腸病相關之孤立性急性腸病性關節炎、反應性關節炎、白塞氏症候群(Behcet's syndrome)、未分化型脊柱關節病、前葡萄膜炎及幼年特發性關節炎)、多發性硬化症、子宮內膜異位、腎小球腎炎、敗血症、糖尿病、急性冠狀動脈症候群、缺血再灌流、銀屑病、進行性全身性硬化症、動脈粥樣硬化、舍格倫症候群(Sjogren's syndrome)、硬皮病或炎性自體免疫性肌炎。

【0084】在某些實施例，上述腫瘤及癌症為實體瘤或惡性血液腫瘤，視情況選自由以下組成之群：非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腎細胞癌、結直腸癌、卵巢癌、乳癌、胰臟癌、胃癌、膀胱癌、食道癌、間皮瘤、黑色素瘤、頭頸癌、甲狀腺癌、肉瘤、前列腺癌、膠質母細胞瘤、子宮頸癌、胸腺癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、蕈樣肉芽腫病、默克爾細胞癌及其他惡性血液腫瘤，如經典型霍奇金淋巴瘤(classical Hodgkin lymphoma，CHL)、原發性縱隔大B細胞淋巴瘤、富含T細胞/組織細胞之B細胞淋巴瘤、EBV陽性及陰性PTLD及EBV相關彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、漿母細胞性淋巴瘤、結外NK/T細胞淋巴瘤、鼻咽癌及HHV8相關原發性滲出性淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、中樞神經系統(CNS)贅生物，如原發性CNS淋巴瘤、脊髓軸腫瘤、腦幹膠質細胞瘤、肛門癌、闌尾癌、星形細胞瘤、基底細胞癌、膽囊癌、胃癌、肺癌、支氣管癌、骨癌、肝及膽管癌、胰臟癌、乳癌、肝癌、卵巢癌、睾丸癌、腎癌、腎盂及輸尿管癌、唾液腺癌、小腸癌、尿道癌、膀胱癌、頭頸癌、脊柱癌、腦癌、子宮頸癌、子宮癌、子宮內膜癌、結腸癌、結直腸癌、直腸癌、食道癌、胃腸癌、皮膚癌、前列腺癌、垂體癌、陰道癌、甲狀腺癌、喉癌、膠質母細胞瘤、黑色素瘤、骨髓增生異常症候群、肉瘤、畸胎瘤、慢性淋巴細胞白血病(CLL)、慢性髓性白血病(CML)、急性淋巴細胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)、多發性骨髓瘤、T或B細胞淋巴瘤、GI器官間質瘤、軟組織腫瘤、肝細胞癌及腺癌或其轉移。

【0085】在某些實施例中，上述投與係經口服、經鼻、靜脈內、皮

下、舌下或肌內投與。

【0086】 在某些實施例中，本文所提供之方法進一步包括投與治療有效量的第二治療劑。

【0087】 在某些實施例中，上述第二治療劑選自由以下組成之群：化學治療劑、抗癌藥物、放療劑、免疫療法劑、抗血管生成劑、靶向療法劑、細胞療法劑、基因療法劑、激素療法劑、抗病毒劑、抗生素、鎮痛劑、抗氧化劑、金屬螯合劑及細胞介素。

【0088】 在另一態樣中，本發明提供一種本文所提供之多特異性分子及/或本文所提供之醫藥組合物在製備用於治療、預防或緩解個體之可能受益於誘導之目標細胞之吞噬作用之疾病、病症或症狀的藥物中之用途。

【0089】 在另一態樣中，本發明提供一種誘導個體體內目標細胞之吞噬作用之方法，上述方法包括以有效誘導上述目標細胞之吞噬作用之劑量向上述個體投與本文所提供之多特異性分子及/或本文所提供之醫藥組合物。

【0090】 在某些實施例中，上述個體為人類。

【0091】 在某些實施例中，上述個體已經診斷患有選自由以下組成之群的疾病、病症或症狀或有風險罹患上述疾病、上述病症或上述症狀：免疫相關疾病或病症、腫瘤及癌症、自體免疫性疾病及傳染病。

【0092】 在另一態樣中，本發明提供一種體外誘導目標細胞之吞噬作用之方法，上述方法包括在存在本文所提供之多特異性分子及/或本文所提供之醫藥組合物之情況下，使上述目標細胞與SIRPα陽性吞噬細胞樣品接觸，由此藉由上述SIRPα陽性吞噬細胞誘導上述目標細胞之上述吞噬

作用。

【0093】 在某些實施例中，上述目標細胞為表現上述目標抗原之細胞。

【0094】 在另一態樣中，本發明提供一種誘導藉由吞噬作用消除共表現目標抗原及CD47之目標細胞之方法，上述方法包括在存在吞噬免疫細胞之情況下，使上述目標細胞與本文所提供之多特異性分子接觸。

【0095】 在另一態樣中，本發明提供一種誘導個體的相對於不表現目標抗原之細胞選擇性針對共表現上述目標抗原及CD47之目標細胞之吞噬作用的方法，上述方法包括向上述個體投與治療有效量的本文所提供之多特異性分子。

【0096】 在另一態樣中，本發明提供一種增加有需要之個體之腫瘤微環境中之M1巨噬細胞之水準的方法，上述方法包括向上述個體投與治療有效量的本文所提供之多特異性分子。

【圖式簡單說明】

【0097】 圖1示出了增強對表現腫瘤相關抗原(TAA)之癌細胞之巨噬細胞吞噬活性之雙特異性巨噬細胞銜接子(BiME)抗體的示意圖。

【0098】 圖2A示出了包括靶向密連蛋白18.2之抗體之抗密連蛋白18.2/SIRPα雙特異性分子(ES028-001)的示意圖，上述抗體在輕鏈(LC)之C末端處與兩個抗SIRPα scFv融合。

【0099】 圖2B示出了包括靶向密連蛋白18.2之抗體之抗密連蛋白18.2/SIRPα雙特異性分子(ES028-005)的示意圖，上述抗體在重鏈(HC)之C末端處與兩個抗SIRPα scFv融合。

【0100】 圖2C示出了包括靶向SIRPα之抗體之抗密連蛋白

18.2/SIRPα雙特異性分子(ES028-009)的示意圖，上述抗體在輕鏈(LC)之C末端處與兩個抗密連蛋白18.2 scFv融合。

【0101】圖2D示出了包括靶向SIRPα之抗體之抗密連蛋白18.2/SIRPα雙特異性分子(ES028-013)的示意圖，上述抗體在重鏈(LC)之C末端處與兩個抗密連蛋白18.2 scFv融合。

【0102】圖3A示出了藉由FACS偵測可得，代表性雙特異性抗體可與Raji/hClaudin18.2細胞結合。抗密連蛋白18.2抗體用作對照。

【0103】圖3B示出了藉由FACS偵測可得，代表性雙特異性抗體可與CHO-K1/SIRPα細胞結合。抗SIRPα抗體用作對照。

【0104】圖4A示出了抗密連蛋白18.2/SIRPα雙特異性抗體比單一或組合處理更好地刺激小鼠BMDM對MC38/hCD47/hClaudin18.2細胞之吞噬作用。抗CD47抗體用作對照。

【0105】圖4B示出了抗密連蛋白18.2/SIRPα雙特異性抗體不刺激小鼠BMDM對不表現密連蛋白18.2之MC38/hCD47細胞之吞噬作用。抗CD47抗體用作對照。

【0106】圖5示出了抗密連蛋白18.2/SIRPα雙特異性抗體同型對小鼠BMDM對MC38/hCD47/hClaudin18.2細胞之吞噬作用之比較。抗CD47抗體用作對照。

【0107】圖6A為包括靶向SIRPα之一種抗體之抗PDL1/SIRPα雙特異性分子(ES019-020)的示意圖，上述抗體在輕鏈(LC)之C末端處與兩個抗PDL1 sdAb融合。

【0108】圖6B為包括靶向SIRPα之一種抗體之抗PDL1/SIRPα雙特異性分子(ES019-024)的示意圖，上述抗體在重鏈(HC)之C末端處與兩個

抗PDL1 sdAb融合。

【0109】 圖6C為包括靶向SIRPα之一種抗體之抗PDL1/SIRPα雙特異性分子(ES019-025)的示意圖，上述抗體在重鏈(HC)之N末端處與兩個抗PDL1 sdAb融合。

【0110】 圖6D為包括靶向SIRPα之一種抗體之抗PDL1/SIRPα雙特異性分子(ES019-026)的示意圖，上述抗體在輕鏈(LC)之N末端處與兩個抗PDL1 sdAb融合。

【0111】 圖6E為包括一種不對稱抗體之抗PDL1/SIRPα雙特異性分子(ES019-029)之示意圖，上述不對稱抗體具有靶向SIRPα之一個Fab臂以及含有兩個抗PDL1 sdAb之另一個臂；異質二聚體藉由Fc區中之杵臼(knob-in hole)突變連接。

【0112】 圖6F為包括一種不對稱抗體之抗PDL1/SIRPα雙特異性分子(ES019-072)之示意圖，其中兩個抗PDL1 sdAb與Fc之N末端融合且一個抗SIRPα Fab與Fc之C末端融合；異質二聚體藉由Fc區中之杵臼突變連接。

【0113】 圖6G為包括一種不對稱抗體之抗PDL1/SIRPα雙特異性分子(ES019-073或ES019-079)之示意圖，其中兩個抗PDL1 sdAb與Fc之N末端融合且兩個抗SIRPα Fab與Fc之C末端融合。

【0114】 圖7A示出了藉由FACS偵測可得，代表性雙特異性抗體ES019-020、ES019-024、ES019-025及ES019-026可與Raji/hPDL1細胞結合。抗PDL1抗體用作對照。

【0115】 圖7B示出了藉由FACS偵測可得，代表性雙特異性抗體ES019-020、ES019-024、ES019-025及ES019-026可與CHO-K1/SIRPα

細胞結合。抗SIRPα抗體用作對照。

【0116】 圖8示出了藉由Jurat/PD1報導細胞分析可得，代表性雙特異性抗體ES019-020、ES019-024、ES019-025及ES019-026可活化Jurkat T細胞。抗PDL1抗體用作對照。

【0117】 圖9A示出了抗PDL1/SIRPα雙特異性抗體ES019-020、ES019-024、ES019-025、ES019-026及ES019-029比單一或類似於組合處理更好地刺激人類單核球源性巨噬細胞對K562/hPDL1細胞之吞噬作用。抗CD47抗體用作對照。

【0118】 圖9B示出了與單一或組合處理類似，抗PDL1/SIRPα雙特異性抗體不刺激人類單核球源性巨噬細胞對K562細胞(PDL1陰性)之吞噬作用。抗CD47抗體用作對照。

【0119】 圖9C示出了與單一或組合處理類似，抗PDL1/SIRPα雙特異性抗體不刺激人類單核球源性巨噬細胞對Jurkat細胞(SIRPγ陽性)之吞噬作用。抗CD47抗體用作對照。

【0120】 圖10示出了ES028 BiME(例如，ES028-001、ES028-005及ES028-009)在MC38/hClaudin18.2/hSIRPα同系模型中之體內抗腫瘤功效。

【0121】 圖11A示出了基於不同SIRPα抗體之組合或SIRPα雙特異性抗體誘導對Raji/hPDL1細胞之吞噬作用。

【0122】 圖11B示出了基於不同SIRPα抗體之組合或PDL1/SIRPα雙特異性抗體誘導對Raji(PDL1陰性)細胞之吞噬作用。

【0123】 圖12示出了嵌合抗體C15、C25、C42、C59、C73及hu1H9G4對CHOK1-hSIRPα v1及CHOK1-hSIRPα v2之結合親和力。

【0124】圖13示出了嵌合抗體C15、C25、C42、C59、C73及hu1H9G4對人類CD47/SIRPα v1相互作用及人類CD47/SIRPα v2相互作用之IC50值及阻斷百分比。

【0125】圖14示出了嵌合抗體C15、C25、C42、C59、C73及hu1H9G4對SHP-1募集之IC50值及阻斷百分比。

【0126】圖15示出了人類化抗體hu025.021、hu025.023、hu025.033、hu025.059及hu025.060以及C25對CHOK1-hSIRPα v1及CHOK1-hSIRPα v2之結合親和力。

【0127】圖16示出了人類化抗體hu025.021、hu025.023、hu025.033、hu025.059及hu025.060以及C25對人類SIRPα v1及人類SIRPα v2之結合動力學。

【0128】圖17示出了人類化抗體hu025.021、hu025.023、hu025.033、hu025.059及hu025.060以及C25對人類CD47/SIRPα v1相互作用及人類CD47/SIRPα v2相互作用之IC50值及阻斷百分比，如藉由競爭性ELISA分析所量測。

【0129】圖18示出了人類化抗體hu025.023、hu025.060及C25對人類CD47/SIRPα v1相互作用及人類CD47/SIRPα v2相互作用之IC50值及阻斷百分比，如藉由競爭性FACS分析所量測。

【0130】圖19示出了人類化抗體hu025.021、hu025.023、hu025.033、hu025.059及hu025.060以及C25對SHP-1募集之IC50值及阻斷百分比。

【0131】圖20A示出了在抗SIRPα抗體025c、015c、042c、059c或073c單獨存在或與利妥昔單抗組合存在之情況下，表現hSIRPα v1/v2之人

類巨噬細胞對Raji細胞之吞噬指數。

【0132】 圖20B示出了在抗SIRPα抗體025c或042c單獨存在或與不同濃度之抗PD-L1抗體組合存在之情況下，表現hSIRPα v1/v1之人類巨噬細胞對Raji細胞之吞噬指數。

【0133】 圖20C示出了在抗SIRPα抗體025c、042c或073c單獨存在或與不同濃度之抗PD-L1抗體組合存在之情況下，表現hSIRPα v2/v2之人類巨噬細胞對Raji細胞之吞噬指數。

【0134】 圖21A示出了在抗SIRPα抗體025c、hu025.023或hu025.060單獨存在或與不同濃度之抗PD-L1抗體組合存在之情況下，表現hSIRPα v1/v1之人類巨噬細胞對Raji細胞之吞噬指數。

【0135】 圖21B示出了在抗SIRPα抗體025c、hu025.023或hu025.060單獨存在或與不同濃度之利妥昔單抗組合存在之情況下，表現hSIRPα v1/v1之人類巨噬細胞對Raji細胞之吞噬指數。

【0136】 圖21C示出了在抗SIRPα抗體025c、hu025.023或hu025.060單獨存在或與不同濃度之抗PD-L1抗體組合存在之情況下，表現hSIRPα v2/v2之人類巨噬細胞對Raji細胞之吞噬指數。

【0137】 圖21D示出了在抗SIRPα抗體025c、hu025.023或hu025.060單獨存在或與不同濃度之利妥昔單抗組合存在之情況下，表現hSIRPα v2/v2之人類巨噬細胞對Raji細胞之吞噬指數。

【0138】 圖22示出了用於阻斷SIRPα及CD47相互作用之不同濃度之抗SiRPα抗體035、050及025之阻斷百分比(阻斷%)。

【0139】 圖23示出了抗SIRPα抗體025c(圖23A)、042c(圖23B)、073c(圖23C)、hu1H9G4(圖23D)、HEFLB(圖23E)之潛在結合表位，如藉

由HDX-MS所量測。所有抗體均為具有S228P突變之人類IgG4嵌合抗體。

【實施方式】

【0140】本發明之以下描述僅旨在說明本發明之各個實施例。如此，所討論之具體修改不應被解釋為對本發明之範疇的限制。對於熟習此項技術者將顯而易見的是，在不脫離本發明之範圍之情況下，可做出各種等效物、改變及修改，且應當理解，此類等效實施例將被包括在本文中。在本文中引用之所有文獻，包括公開案、專利及專利申請藉由引用整體併入本文。

【0141】**定義**

【0142】如本文所使用，術語「抗體」包括與特定抗原結合之任何免疫球蛋白、單株抗體、多株抗體、多價抗體、二價抗體、單價抗體、單域抗體、多特異性抗體或雙特異性抗體。天然的完整IgG抗體包括兩條重(H)鏈及兩條輕(L)鏈。哺乳動物重鏈分為α、δ、ε、γ及μ，各重鏈由可變區(V_H)以及第一恆定區、第二恆定區及第三恆定區(分別為C_{H1}、C_{H2}、C_{H3})組成；哺乳動物輕鏈分為λ或κ，而各輕鏈由可變區(V_L)及恆定區組成。抗體呈「Y」型，其中Y之莖部由藉由二硫鍵結合在一起的兩條重鏈之第二恆定區及第三恆定區組成。Y之各臂包括單條重鏈的與單個輕鏈之可變區及恆定區結合之可變區及第一恆定區。輕鏈及重鏈之可變區負責抗原結合。各鏈之可變區通常含有三個高度可變的環，稱為互補決定區(CDR)(輕鏈CDR包括LCDR1、LCDR2、LCDR3，重鏈CDR包括HCDR1、HCDR2、HCDR3)。本文所揭示之抗體及抗原結合域之CDR邊界可藉由Kabat、IMGT、AbM、Chothia或Al-Lazikani公約來定義或鑑定(Al-Lazikani, B., Chothia, C., Lesk, A. M., J. Mol. Biol., 273(4), 927

(1997)；Chothia, C.等人, J. Mol. Biol. 12月5日; 186(3):651-63 (1985)；Chothia, C.及Lesk, A.M., J. Mol. Biol., 196,901 (1987)；N. R. Whitelegg等人, Protein Engineering, 第13(12)卷, 819-824 (2000)；Chothia, C.等人, Nature. 12月21-28日； 342(6252):877-83 (1989)； Kabat E.A.等人, National Institutes of Health, Bethesda, Md (1991)；Marie-Paule Lefranc等人, Developmental and Comparative Immunology, 27: 55-77 (2003)；Marie-Paule Lefranc等人, Immunome Research, 1(3), (2005)；Marie-Paule Lefranc, Molecular Biology of B cells (第二版), 第26章, 481-514, (2015))。三個CDR插置於稱為框架區(FR)之側翼延伸段之間，上述FR比CDR更高度保守且形成支架以支持高變環。重鏈及輕鏈之恆定區不參與抗原結合，但表現出各種效應子功能。基於其重鏈恆定區之胺基酸序列將抗體分為多個類別。抗體之五個主要類別或同型為IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，其特徵分別在於存在α、δ、ε、γ及μ重鏈。若干個主要抗體類別被分為亞類，如IgG1(γ1重鏈)、IgG2(γ2重鏈)、IgG3(γ3重鏈)、IgG4(γ4重鏈)、IgA1(α1重鏈)或IgA2(α2重鏈)。

【0143】 如本文所使用，術語「抗體」亦可涵蓋單域抗體，如重鏈抗體等。「重鏈抗體」或「HCAb」係指含有兩個VH域而不含有輕鏈之抗體(*Riechmann L.及Muyldermans S., J Immunol Methods 12月10日; 231(1-2):25-38 (1999)；Muyldermans S., J Biotechnol. 6月; 74(4):277-302 (2001)；WO94/04678；WO94/25591*；美國專利第6,005,079號)。重鏈抗體最初源自駱駝科(Camelidae)(駱駝、單峰駱駝及美洲駝)。雖然缺失輕鏈，但駱駝化抗體具有確證的抗原結合譜(Hamers-Casterman C.等人, *Nature. 6月3日; 363(6428):446-8 (1993)；Nguyen VK.*等人 「*Heavy-*

chain antibodies in Camelidae; a case of evolutionary innovation」, *Immunogenetics. 4月; 54(1):39-47 (2002)*；*Nguyen VK等人, Immunology. 5月; 109(1):93-101 (2003)*)。重鏈抗體之可變域(VHH域)表示由適應性免疫應答產生之最小已知抗原結合單位(Koch-Nolte F.等人 *FASEB J.* 11月; *21(13):3490-8.電子版2007年6月15日 (2007)*)。

【0144】 如本文所使用，術語「抗原結合域」係指由包括一或多個CDR之抗體之一部分形成之抗體片段或與抗原結合但不包括完整天然抗體結構之任何其他抗體片段。抗原結合域之實例包括但不限於雙功能抗體、Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv片段、二硫鍵穩定之Fv片段(dsFv)、$(dsFv)_2$、雙特異性dsFv(dsFv-dsFv')、二硫鍵穩定之雙功能抗體(ds雙功能抗體)、單鏈抗體分子(scFv)、scFv二聚體(二價雙功能抗體)、雙特異性抗體、多特異性抗體、駱駝化單域抗體、奈米抗體、域抗體及二價域抗體。抗原結合域能夠與母源抗體所結合之抗原相同的抗原結合。在某些實施例中，抗原結合域可包括來自特定人類抗體之一或多個CDR，上述特定人類抗體移植至來自一或多種不同人類抗體之框架區。在Spiess等人, 2015(同上)及Brinkman等人, mAbs, 9(2), 第182-212頁(2017)中描述了抗原結合域之更多及詳細形式，上述文獻藉由引用整體併入本文。

【0145】 如本文所使用，術語「吞噬作用」係指質膜包膜內之微粒(> 0.5 Dm)之細胞攝取的過程。吞噬作用包括不同變異體，如涉及凋亡細胞之攝取的胞葬作用、涉及由感染及炎症引起之壞死細胞之更新的壞死性及細胞焦亡以及涉及外源性顆粒之攝取的異噬作用。

【0146】 如本文所使用，術語「抗原」係指可刺激細胞培養物或動物體內之抗體或免疫細胞(例如，T細胞或髓樣細胞)應答之產生的化合

物、組合物、肽、多肽、蛋白質或物質，包括添加至細胞培養物(如雜交瘤)中、或注射或吸收至動物體內、或在細胞表面上表現之組合物(如包括癌症特異性蛋白質之組合物)。抗原與特定體液或細胞免疫之產物(如抗體)發生反應。

【0147】 關於抗體之「Fab」係指抗體的由單條輕鏈(可變區及恆定區兩者)與單條重鏈之可變區及第一恆定區藉由二硫鍵結合組成之上述部分。「$F(ab)_2$」係指Fab之二聚體。

【0148】 「Fab'」係指包括鉸鏈區之一部分之Fab片段。

【0149】 「$F(ab')_2$」係指Fab'之二聚體。

【0150】 關於抗體之「難斷片段(fragment difficult；Fd)」係指可與輕鏈組合以形成Fab之重鏈片段之胺基末端一半。例如，Fd片段可由VH及CH1域組成。

【0151】 關於抗體之「Fv」係指攜帶完整抗原結合位點之抗體之最小片段。Fv片段由單條輕鏈之可變區與單條重鏈之可變區結合組成。已提供許多Fv設計，包括dsFv，其中兩個域之間的締合藉由引入之二硫鍵得到增強；且可使用肽連接子將兩個域結合在一起作為單條多肽來形成scFv。亦已產生含有與對應免疫球蛋白重鏈或輕鏈之可變域及恆定域締合之免疫球蛋白重鏈或輕鏈之可變域的Fv構築體。Fv亦已被多聚化以形成雙功能抗體及三功能抗體(Maynard等人, Annu Rev Biomed Eng 2 339-376 (2000))。

【0152】 「單鏈Fv抗體」或「scFv」係指由輕鏈可變區及重鏈可變區組成之工程化抗體，上述輕鏈可變區及重鏈可變區直接相互連接或藉由肽連接子序列相互連接(Huston JS等人, Proc Natl Acad Sci USA,

85:5879(1988))。ScFv亦可用作開發多聚體結構之基本模組(二聚體：「雙功能抗體」；三聚體：「三功能抗體」；四聚體：「四功能抗體」)。

【0153】「雙功能抗體」或「dAb」包括具有兩個抗原結合位點之小抗體片段，其中上述片段包括在同一條多肽鏈中連接至V_L域之V_H域(V_H-V_L或V_L-V_H)(參見例如，Holliger P.等人, *Proc Natl Acad Sci USA*. 7月15日; 90(14):6444-8 (1993)；EP404097；WO93/11161)。藉由使用太短以至於不允許在同一條鏈上之兩個域之間配對之連接子，域被迫與另一條鏈之互補域配對，由此產生兩個抗原結合位點。抗原結合位點可靶向相同或不同的抗原(或表位)。在某些實施例中，「雙特異性ds雙功能抗體」為靶向兩種不同抗原(或表位)之雙功能抗體。

【0154】「dsFv」係指二硫鍵穩定之Fv片段，其單條輕鏈之可變區與單條重鏈之可變區之間的連接為二硫鍵。在一些實施例中，「$(dsFv)_2$」或「(dsFv-dsFv')」包括三條肽鏈：兩個V_H部分藉由肽連接子(例如，長的可撓性連接子)連接，且藉由二硫鍵橋分別與兩個V_L部分結合。在一些實施例中，dsFv-dsFv'具有雙特異性，其中各對藉由二硫鍵配對之重鏈及輕鏈具有不同的抗原特異性。

【0155】如本文所使用，術語「價」係指給定分子中存在指定數量之抗原結合位點。術語「單價」係指僅具有一個單抗原結合位點之抗體或抗原結合片段；且術語「多價」係指具有多個(即，多於一個)抗原結合位點之抗體或抗原結合片段。如此，術語「二價」、「四價」及「六價」分別表示抗原結合分子中存在兩個結合位點、四個結合位點及六個結合位點。在一些實施例中，上述抗體或其抗原結合片段為二價的。

【0156】「奈米抗體」係指由來自重鏈抗體之VHH域以及兩個恆定域CH2及CH3組成之抗體片段。

【0157】「域抗體」或「單域抗體」或「sdAb」係指僅含有重鏈可變區或輕鏈可變區之抗體片段。在某些情況下，兩個或更多個VH域由肽連接子共價接合以產生二價或多價域抗體。二價域抗體之兩個VH域可靶向相同或不同的抗原。

【0158】關於抗體之「Fc」係指由第一重鏈之第二恆定區及第三恆定區藉由二硫鍵與第二重鏈之第二恆定區及第三恆定區結合組成之抗體的上述部分。抗體之Fc部分負責各種效應子功能，如抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)、補體依賴性細胞毒性(CDC)及吞噬作用。

【0159】如本文所使用，術語「嵌合」意指具有源自一種物種之重鏈及/或輕鏈之一部分且上述重鏈及/或輕鏈之其餘部分源自另一不同物種之抗體或抗原結合域。在說明性實例中，嵌合抗體可包括源自人類之恆定區及源自非人類動物(如，源自小鼠)之可變區。在另一說明性實例中，嵌合抗體可包括來源於人類之FR區及源自非人類動物(如，源自小鼠)之CDR區。在一些實施例中，非人類動物為哺乳動物，例如小鼠、大鼠、兔、山羊、綿羊、豚鼠或倉鼠。

【0160】如本文所使用，術語「人類化」意指包括源自非人類動物之CDR、源自人類之FR區以及源自人類之恆定區(當適用時)之抗體或抗原結合域。

【0161】術語「可操作地連接(operably link)」或「可操作地連接(operably linked)」係指兩個或更多個所關注生物序列在存在或不存在間隔子或連接子或間插序列之情況下的並置，其方式為使得上述所關注生物

序列處於允許其以預期方式起作用之關係中。當用於多肽時，上述術語意指多肽序列以允許連接之產物具有預期生物學功能之方式連接。例如，抗體可變區可與恆定區可操作地連接，以便提供具有抗原結合活性之穩定產物。對於另一實例，抗原結合域可與其間具有間插序列之另一抗原結合域可操作地連接，且此類間插序列可為間隔子或可包括長得多的序列，如抗體之恆定區。上述術語亦可用於多核苷酸。舉例來說，當編碼多肽之多核苷酸與調節序列(例如，啟動子、增強子、沉默子序列等)可操作地連接時，意指多核苷酸序列以允許多肽自多核苷酸之調節表現的方式連接。

【0162】當用於胺基酸序列(例如，肽、多肽或蛋白質)時，術語「融合」或「融合的」係指例如藉由化學鍵合或重組手段將兩個或更多個胺基酸序列組合成單一胺基酸序列。融合胺基酸序列可藉由兩個編碼多核苷酸序列之基因重組產生，且可藉由將含有重組多核苷酸之構築體引入至宿主細胞中之方法表現。

【0163】如本文所使用，與「SIRPα(SIRPalpha)」或「SIRP-α(SIRP-alpha)」可互換使用之「SIRPα」係指來自信號調節蛋白(SIRP)家族之調節膜糖蛋白，其主要由髓樣細胞(例如，巨噬細胞、粒細胞、髓樣樹突狀細胞、肥大細胞及其前體，如造血幹細胞(HSC))、樹突狀細胞以及亦由幹細胞或神經元表現。SIRPα之結構包括胞外域及胞質域。SIRPα之胞外域由膜遠端Ig可變樣(IgV)摺疊及兩個膜近端Ig恆定樣(IgC)摺疊組成。SIRPα之IgV域負責CD47之胞外Ig域的結合。在某些實施例中，SIRPα為人類SIRPα。編碼人類SIRPα之基因為多態性基因，且在人類群體中描述了若干種變異體。最常見的蛋白質變異體為SIRPα v1及SIRPα v2 (登記號NP_542970(P78324)及CAA71403)。如本文所使用之SIRPα可

來自其他動物物種，如來自小鼠及食蟹猴等。在NCBI參考序列編號NP_031573或BAA20376.1或BAA13521.1中揭示了小家鼠(*Mus musculus*)(小鼠)SIRPα蛋白之例示性序列。在NCBI參考序列編號NP_001271679中揭示了食蟹猴(猴)SIRPα蛋白之例示性序列。

【0164】如本文所使用，「PD-L1」係指程序性細胞死亡配位體1(PD-L1，參見例如Freeman等人 (2000) *J. Exp. Med.* 192:1027)。人類PD-L1之代表性胺基酸序列以NCBI登錄號：NP_054862.1公佈，且編碼人類PD-L1之代表性核酸序列以NCBI登錄號：NM_014143.3示出。PD-L1在胎盤、脾臟、淋巴結、胸腺、心臟、胎肝中表現，且亦可在許多腫瘤細胞或癌細胞上找到。PD-L1與其受體PD-1或B7-1結合，上述受體在活化之T細胞、B細胞及髓樣細胞上表現。PD-L1及其受體之結合誘導信號傳導以抑制TCR介導之細胞介素產生及T細胞增殖之活化。因此，PD-L1在特定事件(如妊娠、自體免疫性疾病、組織同種異體移植物等)期間在抑制免疫系統中起著主要作用，且被認為允許腫瘤或癌細胞規避免疫學檢查點且避開免疫應答。

【0165】如本文所使用，「CLDN18」係指密連蛋白18且包括其任何變異體，包括CLDN18.1及CLDN18.2、CLDN18之由細胞天然表現或由用CLDN18基因轉染之細胞表現之構形、同型及物種同系物。在某些實施例中，CLDN18為人類CLDN18。如本文所使用之CLDN18可來自其他動物物種，如來自人類、小鼠及食蟹猴等。術語「CLDN18」、「CLDN-18」、「CLDN 18」、「密連蛋白18」、「密連蛋白-18」或「密連蛋白18」可在本發明中互換使用。除非另有說明，否則本文所使用之CLDN18係指CLDN18蛋白。

【0166】「CLDN18.1」為CLDN18之剪接變異體，且包括CLDN18.1之由細胞天然表現或在用CLDN18.1基因轉染之細胞上表現之轉譯後修飾之變異體、同型及物種同系物。術語「CLDN18.1」、「CLDN-18.1」、「CLDN 18.1」、「密連蛋白18.1」、「密連蛋白-18.1」或「密連蛋白18.1」可在本發明中互換使用。除非另有說明，否則本文所使用之CLDN18.1係指CLDN18.1蛋白。在NCBI參考序列編號NP_057453.1中揭示了人類CLDN18.1蛋白之例示性序列。

【0167】「CLDN18.2」為CLDN18之剪接變異體，且包括CLDN18.2之由細胞天然表現或在用CLDN18.2基因轉染之細胞上表現之轉譯後修飾之變異體、同型及物種同系物。術語「CLDN18.2」、「CLDN-18.2」、「CLDN 18.2」、「密連蛋白18.2」、「密連蛋白-18.2」或「密連蛋白18.2」可在本發明中互換使用。除非另有說明，否則本文所使用之CLDN18.2係指CLDN18.2蛋白。在NCBI參考序列編號NP_001002026.1中揭示了人類CLDN18.2蛋白之例示性序列。

【0168】如本文所使用，術語「特異性結合(specific binding)」或「特異性結合(specifically binds)」係指兩個分子之間，例如抗體或其抗原結合域與抗原之間的非隨機結合反應。在某些實施例中，本文所提供之抗體分子或抗原結合域與人類SIRPα、人類密連蛋白18.2及/或人類PD-L1特異性結合，其中結合親和力(K_D)≤ 10^{-6} M(例如，≤ 5×10^{-7} M，≤ 2×10^{-7} M，≤ 10^{-7} M，≤ 5×10^{-8} M，≤ 2×10^{-8} M，≤ 10^{-8} M，≤ 5×10^{-9} M，≤ 4×10^{-9}M)。本文所使用之K_D係指解離速率與締合速率之比率(k_{off}/k_{on})，上述比率可使用此項技術中已知之任何習知方法來確定，包括但不限於表面電漿子共振法、微量熱泳法、HPLC-MS方法及流式細胞測量術(如FACS)

方法。在某些實施例中，K_D值可藉由使用流式細胞測量術適當地確定。

【0169】 如本文所使用，術語「表位」係指抗體所結合之抗原上特定的一組原子或胺基酸。表位可由連續胺基酸(亦稱為線性或順序表位)或藉由蛋白質之三級摺疊並置之非連續胺基酸(亦稱為構型或構形表位)形成。由連續胺基酸形成之表位通常沿著蛋白質上之一級胺基酸殘基線性排列，且連續胺基酸之小區段可自與主要組織相容性複合物(MHC)分子之抗原結合中消化或在暴露於變性溶劑時保留，而由三級摺疊形成之表位通常在用變性溶劑處理時丟失。在獨特的空間構形中，表位通常包括至少3個且更常見地至少5個、約7個或約8-10個胺基酸。若兩種抗體展現出針對抗原之競爭性結合，則其可結合抗原內相同或緊密相關之表位。例如，若抗體或抗原結合域阻斷了參考抗體與抗原結合至少85%或至少90%或至少95%，則上述抗體或抗原結合域可視為與參考抗體結合相同/緊密相關之表位。

【0170】 如本文所使用，術語「胺基酸」係指含有胺基(-NH_2)及羧基(-COOH)官能基以及各胺基酸特有的側鏈之有機化合物。胺基酸名稱在本發明中亦表示為標準單字母或三字母代碼，其概述如下。

胺基酸名稱	三字母代碼	單字母代碼
丙胺酸	Ala	A
精胺酸	Arg	R
天冬醯胺	Asn	N
天冬胺酸	Asp	D
半胱胺酸	Cys	C
麩胺酸	Glu	E
麩醯胺酸	Gln	Q
甘胺酸	Gly	G
組胺酸	His	H
異白胺酸	Ile	I
白胺酸	Leu	L
離胺酸	Lys	K
甲硫胺酸	Met	M

苯丙胺酸	Phe	F
脯胺酸	Pro	P
絲胺酸	Ser	S
蘇胺酸	Thr	T
色胺酸	Trp	W
酪胺酸	Tyr	Y
纈胺酸	Val	V

【0171】 關於胺基酸序列之「保守取代」係指將胺基酸殘基用不同的具有類似理化性質之側鏈之胺基酸殘基替代。例如，可在具有疏水側鏈之胺基酸殘基(例如，Met、Ala、Val、Leu及Ile)之間、具有中性親水側鏈之殘基(例如，Cys、Ser、Thr、Asn及Gln)之間、具有酸性側鏈之殘基(例如，Asp、Glu)之間、具有鹼性側鏈之胺基酸(例如，His、Lys及Arg)之間或具有芳族側鏈之殘基(例如，Trp、Tyr及Phe)之間進行保守取代。如此項技術中已知的，保守取代通常不會引起蛋白質構形結構之顯著變化，且因此可保留蛋白質之生物學活性。

【0172】 如本文所使用，術語「同系物」及「同源」為可互換使用的，且係指在最佳排列時與另一個序列具有至少80%(例如，至少85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%)之序列一致性之核酸序列(或其互補鏈)或胺基酸序列。

【0173】 關於胺基酸序列(或核酸序列)之「序列一致性百分比(%)」被定義為在比對序列，且必要時引入空位以實現最大數量之相同胺基酸(或核酸)後，在候選序列中與參考序列中之胺基酸(或核酸)殘基相同的胺基酸(或核酸)殘基之百分比。胺基酸殘基之保守取代可或可不視為相同殘基。可例如使用公開可用的工具，如BLASTN、BLASTp(可在美國國家生物技術資訊中心(U.S. National Center for Biotechnology Information，NCBI)之網站上獲得，亦參見Altschul S.F.等人, J. Mol. Biol., 215:403-410 (1990)；Stephen F.等人, Nucleic Acids Res., 25:3389-3402 (1997))、

ClustalW2(可在歐洲生物資訊研究所(European Bioinformatics Institute)之網站上獲得，亦參見Higgins D.G.等人, Methods in Enzymology, 266:383-402 (1996)；Larkin M.A.等人, Bioinformatics (Oxford, England), 23(21): 2947-8 (2007))以及ALIGN或Megalign(DNASTAR)軟體來實現比對以確定胺基酸(或核酸)序列之序列一致性百分比。熟習此項技術者可使用由上述工具提供之預設參數或可根據比對之需要適當定製參數，例如藉由挑選合適的演算法。

【0174】 如本文所使用，術語「髓樣細胞」係指在身體之血液、骨髓、其他造血區室或其他非造血區室中發現之正常或贅生性細胞。具體地，術語「髓樣細胞」在本文中用於意指起源於骨髓之細胞譜系，其包括單核球(其產生巨噬細胞及樹突狀細胞)、多形核嗜中性球、嗜酸性球、嗜鹼性球及肥大細胞，以及單核球/巨噬細胞株及不同的樹突狀細胞譜系。上述術語係指髓系在其分化之所有階段之細胞且因此包括造血母細胞，即定向於髓樣細胞譜系但處於分化早期階段之造血細胞。實例尤其為成髓細胞。術語「髓樣細胞」亦包括髓樣前驅細胞(即，例如在骨髓中，能夠在如髓單核前驅細胞、前紅血球母細胞或未成熟的原巨核細胞等細胞中分化之細胞譜系)。如本文所使用，症狀之「治療(treating)」或「治療(treatment)」包括預防或緩解症狀、減緩症狀之發作或發展速率、降低罹患症狀之風險、預防或延遲與症狀相關之症狀之發展、減輕或結束與症狀相關之症狀、產生症狀之完全或部分消退、治癒症狀或其某種組合。

【0175】 如本文所使用，術語「個體」或「個體」或「動物」或「患者」係指需要診斷、預後、減輕、預防及/或治療疾病或病症之人類或非人類動物，包括哺乳動物或靈長類動物。哺乳動物個體包括人類、家

畜、農畜，以及動物園、體育或玩賞動物，如狗、貓、豚鼠、兔、大鼠、小鼠、馬、豬、牛、熊等。

【0176】 如本文所使用，術語「載體」係指可將編碼蛋白質之多核苷酸可操作地插入其中以便引起上述蛋白質之表現的媒劑。載體可用於轉化、轉導或轉染宿主細胞，使其攜帶之遺傳元件在宿主細胞內得以表現。載體之實例包括質體、噬菌粒、黏質體及人工染色體(如酵母人工染色體(YAC)、細菌人工染色體(BAC)或P1源性人工染色體(PAC)等)、細菌噬菌體(如λ噬菌體或M13噬菌體等)以及動物病毒。用作載體之動物病毒之類別包括逆轉錄病毒(包括慢病毒)、腺病毒、腺相關病毒、疱疹病毒(例如，單純疱疹病毒)、痘病毒、桿狀病毒、乳頭瘤病毒及乳多空病毒(例如，SV40)。載體可含有多種用於控制表現之元件，包括啟動子序列、轉錄起始序列、增強子序列、可選擇元件及報導基因。另外，載體可含有複製起點。載體亦可包括輔助其進入細胞之材料，包括但不限於病毒顆粒、脂質體或蛋白質塗層。載體可為表現載體或選殖載體。

【0177】 如本文所使用，片語「宿主細胞」係指其中已引入有外源性多核苷酸及/或載體之細胞。

【0178】 如本文所使用的可與「腫瘤」互換使用之「癌症」係指特徵在於惡性細胞生長或贅生物、異常增殖、浸潤或轉移之任何醫學症狀，且包括實體瘤及非實體癌(惡性血液腫瘤)如白血病。如本文所使用，「實體瘤」係指贅生性及/或惡性細胞之實體團塊。癌症或腫瘤之實例包括血液惡性腫瘤、口腔癌(例如，唇癌、舌癌或咽癌)、消化器官癌(例如，食道癌、胃癌、小腸癌、結腸癌、大腸癌或直腸癌)、腹膜癌、肝臟癌及膽道癌、胰臟癌、呼吸系統癌如喉癌或肺癌(小細胞及非小細胞)、骨癌、結

締組織癌、皮膚癌(例如，黑色素瘤)、乳癌、生殖器官癌(輸卵管癌、子宮癌、子宮頸癌、睾丸癌、卵巢癌或前列腺癌)、泌尿道癌(例如，膀胱癌或腎臟癌)、腦癌及內分泌腺癌如甲狀腺癌。在某些實施例中，癌症選自卵巢癌、乳癌、頭頸癌、腎癌、膀胱癌、肝細胞癌及結直腸癌。在某些實施例中，癌症選自淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤及B細胞淋巴瘤。

【0179】 術語「醫藥學上可接受」表示指定載劑、媒劑、稀釋劑、賦形劑及/或鹽通常與包括調配物之其他成分在化學及/或物理上相容，且與其接受者在生理上相容。

【0180】 A. 多特異性分子

【0181】 在一個態樣中，本發明提供一種多特異性分子，上述多特異性分子包括：SIRPα結合域、活化受體結合域及目標抗原結合域。本文所提供之多特異性分子經組態以能夠與以下各項結合：1)活化受體(例如，在吞噬細胞上表現之FcγR)；2)在目標細胞上表現之目標抗原；及3)在免疫效應細胞(例如，吞噬細胞，如單核球或巨噬細胞)上表現之SIRPα。目標抗原可為例如腫瘤表面抗原、炎性抗原或傳染性微生物之抗原。

【0182】 不希望受任何理論束縛，據信SIRPα結合域及活化受體結合域可藉由與免疫效應細胞(例如，吞噬細胞)上之SIRPα及活化受體交聯且接著藉由目標抗原結合域與目標細胞上之目標抗原之間的相互作用與目標細胞交聯來接合且提供多個活化信號。此類設計允許活化免疫效應細胞且使活化之免疫效應細胞接合或募集至目標微環境，以觸發吞噬作用且殺死目標細胞(例如，癌細胞、受感染細胞或受損細胞或疾病細胞)。因此，

本發明之多特異性分子亦被稱為多特異性巨噬細胞銜接子。本文所提供之銜接子尤其在選擇性地消除非所要細胞(如癌細胞)方面係有利的，而正常細胞甚至對於表現CD47之細胞將不被巨噬細胞之吞噬作用靶向。因此，本文所提供之多特異性分子在消除異常細胞方面顯示出高於正常細胞之高選擇性，且因此在例如癌症治療中具有降低的副作用、更低的毒性及高安全性。

【0183】 不希望受任何理論束縛，在癌症治療中，SIRPα及/或活化受體(例如，FcγR)的活化將腫瘤相關巨噬細胞(TAM)自促腫瘤發生狀態重定向至抗腫瘤發生狀態。因此，本文所提供之多特異性分子或銜接子之設計亦允許重定向先前存在於腫瘤微環境中及/或新募集至腫瘤微環境中之腫瘤相關巨噬細胞(TAM)以增強癌症殺傷。換言之，本文所提供之多特異性分子/多特異性巨噬細胞銜接子可促進或維持單核球或巨噬細胞，上述單核球或巨噬細胞可有效地且特異性地殺死癌細胞，而非成為免疫抑制及TAM。如此，本發明亦提供將TAM重定向至抗腫瘤巨噬細胞以增強癌細胞之吞噬作用之方法。

【0184】 在癌症中，存在有助於建立免疫抑制環境之腫瘤微環境。腫瘤微環境為複雜的細胞生態學，其在惡性腫瘤轉變期間與腫瘤細胞一起進化且為腫瘤細胞提供支持(*Noy*等人, *Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy*, *Immunity. 2014年7月17日; 41(1): 49-61.*)。如IL-10、糖皮質激素、凋亡細胞及免疫複合物等因子可干擾先天免疫細胞功能。

【0185】 產生成熟巨噬細胞之單核球可能被多個因子吸引且遷移至腫瘤微環境中，其中大多數此等單核球可分化為TAM(*Zhou*等人, *(2020)*

Tumor-Associated Macrophages: Recent Insights and Therapies. Front. Oncol. 10:188)。存在於腫瘤微環境內之巨噬細胞亦可被腫瘤微環境中之各個因子重新極化，使得此等巨噬細胞分化成促進腫瘤之TAM。

【0186】 TAM主要包括可替代地活化之巨噬細胞(M2表型)及一小部分經典活化之巨噬細胞(M1表型)(*Zhou*等人, *(2020) Tumor-Associated Macrophages: Recent Insights and Therapies. Front. Oncol. 10:188*)。具有M1表型之巨噬細胞係有效的且能夠殺死病原體或癌細胞。具有M2表型之巨噬細胞缺乏吞噬腫瘤細胞之功能且亦幫助此等腫瘤細胞逃避被殺死且幫助此等腫瘤細胞擴散至其他組織及器官(*Zhou*等人, *(2020) Tumor-Associated Macrophages: Recent Insights and Therapies. Front. Oncol. 10:188*)。

【0187】 本文所提供之銜接子之SIRPα結合域可抑制由CD47-SIRPα軸信號傳導介導之巨噬細胞之吞噬作用的下調。癌細胞通常過度表現CD47，其與在免疫細胞(例如，單核球或巨噬細胞)上表現之SIRPα結合以引發「別吃我」之信號，上述信號防止癌細胞被免疫細胞(例如，單核球或巨噬細胞)消除。因此，抑制CD47-SIRPα軸可抵消癌細胞介導之抗吞噬活性。

【0188】 本文所提供之SIRPα結合域可藉由阻斷CD47-SIRPα相互作用及/或阻斷由CD47-SIRPα相互作用介導之下游信號傳導(例如，SHP-1信號傳導)來抑制CD47-SIRPα軸信號傳導。在某些實施例中，SIRPα結合域可包括SIRPα阻斷劑，如識別SIRPα且與其結合之CD47之胞外域(ECD)、或識別SIRPα且與其結合之抗體或其抗原結合域。

【0189】 在更佳實施例中，識別SIRPα且與其結合之抗體或其抗原

結合域具有以下性質中之一或多個性質：1)能夠基本上或完全阻斷SIRPα與CD47之間的相互作用；2)能夠基本上或完全阻斷由SIRPα與CD47之間的相互作用介導之SHP-1募集；3)具有最小的誘導單核球或巨噬細胞之吞噬作用之固有活性；及4)能夠與SIRPα之IgV域之外的表位結合。

【0190】 本文所提供之多特異性分子進一步包括目標抗原結合域。如此，如本文所使用，術語「目標抗原結合域」涵蓋用於目標抗原之任何結合域。術語「目標抗原」係指可將表現目標抗原之細胞與其他細胞區分開之任何細胞表面標記，上述目標抗原包括但不限於腫瘤抗原或呈遞在受感染細胞上之抗原。

【0191】 在某些實施例中，在存在目標抗原之情況下，本文所提供之多特異性分子選擇性地誘導免疫效應細胞(其共表現SIRPα及活化受體)之效應子功能。

【0192】 本文所提供之多特異性分子能夠與免疫效應細胞結合且活化免疫效應細胞，從而相對於非靶標細胞產生對目標細胞之選擇性應答。

【0193】 在某些實施例中，目標細胞表現目標抗原。在某些實施例中，目標細胞共表現目標抗原及CD47。

【0194】 在某些實施例中，在不存在目標抗原之情況下，本文所提供之多特異性分子誘導免疫效應細胞之最小效應子功能。如本文所使用，關於效應子功能之術語「最小」係指與由同型對照誘導之效應子功能相當的效應子功能之水準。在某些實施例中，在不存在目標抗原之情況下由多特異性分子誘導之效應子功能不超過在存在目標抗原之情況下由多特異性分子誘導之效應子功能的10%、20%、30%、40%、50%。

【0195】 本發明之多特異性分子或銜接子亦包括另外的結構，以輔

助銜接子與多個靶標模組化地且伴隨地接合。另外的結構為例如如連接子、同源肽或化學結合等連接元件，用於待連接及分離的兩個或更多個結合域以實現空間接近性及可撓性。

【0196】 將以上描述之另外的結構併入至本文所提供之更高階多特異性巨噬細胞銜接子中有助於銜接子之產生、摺疊、穩定性、功能及組織可用性。

【0197】 i. SIRPα結合域

【0198】 本文所提供之多特異性分子之SIRPα結合域能夠基本上阻斷SIRPα與CD47之間的相互作用。

【0199】 所謂「基本上阻斷兩個相互作用之分子之間的相互作用」，意指抗體能夠抑制兩個相互作用之分子之間的至少50%結合，或能夠抑制由兩個分子之間的相互作用誘導之至少40%信號轉導。由SIRPα與CD47之間的相互作用誘導之信號轉導之特徵可在於SHP1募集至SIRPα之胞內部分(例如，C末端尾)。

【0200】 在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子之SIRPα結合域能夠完全阻斷SIRPα與CD47之間的相互作用。關於兩個相互作用之分子之片語「完全阻斷」意指抑制兩個相互作用之分子之間的至少80%結合，或抑制由兩個分子之間的相互作用誘導之至少50%信號轉導。

【0201】 在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子之SIRPα結合域可藉由完全阻斷SIRPα-CD47相互作用或藉由完全阻斷SIRPα-CD47相互作用介導之下游信號傳導(例如，SHP-1募集)來完全阻斷由CD47與抑制吞噬作用之SIRPα結合所遞送之「別吃我」信號，而不管其對SIRPα-CD47相互作用之阻斷效果如何。能夠完全阻斷SIRPα與CD47之間的相互

作用之SIRPα抗體在本文中亦被稱為完全阻斷劑。

【0202】可藉由任何合適的分析，例如競爭性ELISA或競爭性FACS分析來確定SIRPα與CD47之間的結合相互作用的阻斷。簡言之，對於競爭性ELISA，SIRPα之可溶性胞外域(ECD)可固定在受質上，測試SIRPα抗體可以不同濃度測試其阻斷一定濃度之CD47之可溶性ECD與SIRPα之固定化ECD結合的能力。CD47之ECD與SIRPα之固定化ECD之結合可分別在不存在測試SIRPα結合域之情況下或在存在測試SIRPα結合域之情況下確定。可確定在存在測試SIRPα結合域之情況下CD47與SIPRα之結合減少，且因此可確定阻斷百分比。

【0203】在某些實施例中，本文所提供之某些抗SIRPα結合域之最大阻斷百分比大於90%，如藉由競爭性ELISA分析所量測。分析條件可類似於本發明之實例12中提供之分析條件(CD47之可溶性ECD之濃度為25 nM，且SIRPα之可溶性ECD之濃度為20 nM)。如本文所提供之例示性完全阻斷劑係衍生自C15、C25、C42、C59、C73及其人類化抗體之抗SIRPα結合域。

【0204】與「最高阻斷百分比」可互換使用之術語「最大阻斷百分比」係指在存在漸增濃度之阻斷劑(例如，SIRPα結合域)之情況下，兩種蛋白質(例如，SIRPα及CD47)之間的相互作用之阻斷百分比之穩定期。通常，阻斷百分比可隨著SIRPα結合域濃度的增加而升高，然而上述百分比可達到如下穩定期：儘管SIRPα結合域之濃度進一步增加，但不能實現更多阻斷。最大阻斷百分比可根據不同分析，如競爭性ELISA分析及競爭性FACS分析而變化。

【0205】在某些實施例中，本文所提供之某些抗SIRPα結合域之最

大阻斷百分比不超過10%最大阻斷百分比，如藉由競爭性ELISA分析所量測。分析條件可類似於本發明之實例12中提供之分析條件(CD47之可溶性ECD之濃度為25 nM，且SIRPα之可溶性ECD之濃度為20 nM)。如本文所提供之例示性非阻斷劑為C50及其人類化抗體。此類SIRPα抗體在本文中亦稱為非阻斷劑。

【0206】 在某些實施例中，本文所提供之某些抗SIRPα抗體之最大阻斷百分比不超過50%最大阻斷百分比，如藉由競爭性ELISA分析所量測。分析條件類似於本發明之實例12中提供之分析條件。此類SIRPα抗體在本文中亦稱為部分阻斷劑。如本文所提供之例示性部分阻斷劑為C35及其人類化抗體。

【0207】 在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子之SIRPα結合域具有最小的誘導免疫效應細胞對目標細胞之效應子功能之固有活性。在某些實施例中，目標細胞為腫瘤細胞或癌細胞、受感染細胞或需要藉由SIRPα介導之效應子功能如吞噬作用消除之特定疾病細胞類型。如本文所使用，關於SIRPα結合域之術語「固有活性」係指在不存在目標抗原結合域之情況下，SIRPα結合域誘導免疫效應細胞對共表現某一目標抗原及CD47之目標細胞之吞噬作用的能力。在某些實施例中，SIRPα結合域誘導對目標細胞之不超過20%、不超過15%、不超過10%吞噬作用。如本文所使用，關於誘導吞噬作用之固有活性之術語「最小」係指與由同型對照誘導之吞噬作用之水準相當的由SIRPα結合域之固有活性誘導之吞噬作用之水準。在某些實施例中，由單獨的SIRPα結合域或僅包括SIRPα結合域之分子誘導之吞噬作用不超過由本文所提供之銜接子誘導之吞噬作用的10%、20%、30%、40%、50%。

【0208】 在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子之SIRPα結合域包括抗體域或抗體模擬域。

【0209】 如本文所使用，術語「抗體域」係指源自抗體之抗原結合域且包括至少一個抗體片段(如CDR及/或可變區序列)。抗體域包括例如單株抗體、抗體片段或域、包括抗體片段或域之融合蛋白、包括抗體片段或域之多肽複合物等。在某些實施例中，上述抗體域包括Fab、VHH、單鏈Fv(scFv)、雙功能抗體、Fab'、$F(ab')_2$、Fd、Fv片段、二硫鍵穩定之Fv片段(dsFv)、$(dsFv)_2$、雙特異性dsFv(dsFv-dsFv')、二硫鍵穩定之雙功能抗體(ds雙功能抗體)、$F(ab)_2$、scFv二聚體(二價雙功能抗體)、駱駝化單域抗體、奈米抗體、四功能抗體、域抗體或二價域抗體。

【0210】 如本文所使用，術語「抗體模擬域」係指以與抗體類似的方式表現(例如，可與類似於抗體之抗原特異性結合)但既不由免疫系統產生亦不在結構上與抗體相關之人工肽或化合物。術語「抗體模擬域」亦可係指包括α螺旋、β摺疊或無規捲曲之不相關蛋白支架，其可與特異性靶標結合且可被設計成藉由蛋白工程策略併入新的結合位點。

【0211】 在某些實施例中，SIRPα結合域為包括胞內抗體在內的抗體模擬域(例如，纖連蛋白域)、單體、線性肽、蛋白A之Z域(親和體)、γ-B結晶域、泛素域、胱抑素域、Sac7d域、三螺旋捲曲螺旋域、脂質運載蛋白域、膜受體之A域、錨蛋白重複模體、Fyn之SH3域、蛋白酶抑制劑之庫尼茲域、纖連蛋白之III型域(微型抗體)、DARPin域或碳水化合物結合模組32-2。

【0212】 在某些實施例中，SIRPα結合域包括選自由以下組成之群的抗SIRPα抗體之一或多個(例如，1個、2個、3個、4個、5個或6個)CDR

序列：C25、hu025.021、hu025.033、hu025.023、hu025.059、hu025.060、C15、C42、C59及C73。

【0213】如本文所使用，「C25」或「025c」係指具有SEQ ID NO: 1之重鏈可變區及SEQ ID NO: 2之輕鏈可變區之小鼠抗體。

【0214】如本文所使用，「hu025.021」係指基於包括SEQ ID NO: 3之重鏈可變區及SEQ ID NO: 4之輕鏈可變區之C25的人類化抗體。

【0215】如本文所使用，「hu025.023」係指基於包括SEQ ID NO: 5之重鏈可變區及SEQ ID NO: 6之輕鏈可變區之C25的人類化抗體。

【0216】如本文所使用，「hu025.033」係指基於包括SEQ ID NO: 159之重鏈可變區及SEQ ID NO: 160之輕鏈可變區之C25的人類化抗體。

【0217】如本文所使用，「hu025.059」係指基於包括SEQ ID NO: 7之重鏈可變區及SEQ ID NO: 8之輕鏈可變區之C25的人類化抗體。

【0218】如本文所使用，「hu025.060」係指基於包括SEQ ID NO: 9之重鏈可變區及SEQ ID NO: 10之輕鏈可變區之C25的人類化抗體。

【0219】如本文所使用，「C15」或「015c」係指具有SEQ ID NO: 11之重鏈可變區及SEQ ID NO: 12之輕鏈可變區之小鼠抗體。

【0220】如本文所使用，「C42」或「042c」係指具有SEQ ID NO: 13之重鏈可變區及SEQ ID NO: 14之輕鏈可變區之小鼠抗體。

【0221】如本文所使用，「C59」或「059c」係指具有SEQ ID NO: 15之重鏈可變區及SEQ ID NO: 16之輕鏈可變區之小鼠抗體。

【0222】如本文所使用，「C73」或「073c」係指具有SEQ ID NO: 17之重鏈可變區及SEQ ID NO: 18之輕鏈可變區之小鼠抗體。

【0223】本文所提供之多特異性分子之SIRPα結合域可自抗SIRPα

抗體獲得，上述抗體之可變區及CDR之胺基酸序列示於下表1-2中。

【0224】 表1. 抗SIRPα抗體之可變區之胺基酸序列(CDR用底線表示)。

抗體	VH	VL
C25	C25.VH，SEQ ID NO: 1: EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTA SGFNIKDYYMHWVKQRTEQGLEW IGRIDPEDGETKYAPKFQGKATITA DTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYC DRGLAYWGQGTLVTVSA	C25.VL，SEQ ID NO: 2: QIVLTQSPAIMSASPGEKVTLTCS ASSSVSSSYLYWYQQKPGSSPKL WIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTS YSLTISSMEAEDAASYFCHQWSS YPYTFGGGTKLEIK
hu025.021	hu025.021.VH，SEQ ID NO: 3: EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKV SGFNIKDYYMHWVQQAPGKGLE WIGRIDPEDAETKYAPKFQGRVTIT ADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYY CDRGLAYWGQGTLVTVSS	hu025.021.VL，SEQ ID NO: 4: EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSA SSSVSSSYLYWYQQKPGQAPKL WIYSTSNLASGIPARFSGSGSGTD YTLTISSLEPEDFAVYYCHQWSS YPYTFGQGTKLEIK
hu025.023	hu025.023.VH，SEQ ID NO: 5: EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKV SGFNIKDYYMHWVQQAPGKGLE WIGRIDPEDAETKYAPKFQGRVTIT ADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYY CDRGLAYWGQGTLVTVSS	hu025.023.VL，SEQ ID NO: 6: EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSA SSSVSSSYLYWYQQKPGQAPKL WIYSTSNLASGIPARFSGSGSGTD FTLTISSLEPEDFAVYYCHQWSSY PYTFGQGTKLEIK
hu025.033	SEQ ID NO: 159 EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKV SGFNIKDYYMHWVQQAPGKGLE WIGRIDPEDAETKYAPKFQGRVTIT ADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYY CDRGLAYWGQGTLVTVSS	SEQ ID NO: 160 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSA SSSVSSSYLYWYQQKPGQAPKL WIYSTSNLASGIPARFSGSGSGTD YTLTISSLEPEDFAVYYCHQWSS YPYTFGQGTKLEIK
hu025.059	hu025.059.VH，SEQ ID NO: 7: EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKA SGFNIKDYYMHWVQQAPGKGLE WIGRIDPEDAETKYAPKFQGRVTIT ADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYY CDRGLAYWGQGTLVTVSS	hu025.059.VL，SEQ ID NO: 8: EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSA SSSVSSSYLYWYQQKPGQAPKL WIYSTSNLASGIPARFSGSGSGTD YTLTISSLEPEDFAVYYCHQWSS YPYTFGQGTKLEIK
hu025.060	hu025.060.VH，SEQ ID NO: 9: EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKA SGFNIKDYYMHWVQQAPGKGLE WIGRIDPEDAETKYAPKFQGRVTIT ADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYY CDRGLAYWGQGTLVTVSS	hu025.060.VL，SEQ ID NO: 10: EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSA SSSVSSSYLYWYQQKPGQAPKL WIYSTSNLASGIPARFSGSGSGTD FTLTISSLEPEDFAVYYCHQWSSY PYTFGQGTKLEIK
C15	C15.VH，SEQ ID NO: 11: EVQLQQSGVEVVQPGASVKLSCTA SGFNIEAYYMHWVKQRTEQGLEW IGRIDPEDGESKYAPKFQGKATMT ADTSSSTAYLQLSSLTSDDTAVYY CVRGSYEYWGQGTTLTVSS	C15.VL，SEQ ID NO: 12: QIVLTQSPAIMSASPGEKVTLTCS ASSSVSSSYLYWYQQKPGSSPKL WIYSTSNLASGVPPRFSGSGSGTS YSLTISSMQAEDAASYFCYQWSS YPYTFGGGTKLEIK

C42	C42.VH，SEQ ID NO: 13: QIQLVQSGPELKKPGETVKISCRAS GYTFTTYGMSWVKQAPGKGLRW MGWINTYSGVSTCADDFKGRFAFS LETSATTAYLQIHNLTNEDTATYFC ARDPHSYGNSPAWFPYWGQGTLV TVSA	C42.VL，SEQ ID NO: 14: DIVMTQSQKFMSTTIRDRVSITCK ASQNVGISVAWYQQKSGQSPKLL IYSASNRYTGVPDRFTGSGSGTDF TLTISNMQSEDLADYFCQQYSSY PLTFGSGTKLAIK
C59	C59.VH，SEQ ID NO: 15: QVQLQQSGPELVKPGASVKMSCK ASGYTFSEYVLSWVKQRTGQGLE WIGEIYPGTITTYYNEKFKGKATLT ADKSSNTAYIQLTSLTSEDSAVYFC GRFYDYDGGWFAYWGQGTLLTVS A	C59.VL，SEQ ID NO: 16: ENVLTQSPEKMAVSLGQKVTMT CSASSSVSSSDLHWYQQKSGASP KPLIHGTSNLASGVPARFSGSGSG TSYSLTISSVEAEDAATYYCQQW SGYPWTFGGGTNLEIK
C73	C73.VH，SEQ ID NO: 17: QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKAS GYTFTTYGMSWVKQAPGKGLKW MVWINTYSGVPTYADDFKGRFAFS LETSASTSYLQINNLKNEDTATYFC ARDPHYYGSSPAWFVYWGQGTLV TVSA	C73.VL，SEQ ID NO: 18: DIVMTQSQKFMSTTIGDRVSITCE ASQIVGIAVAWYQQKPGQSPKLL IYSASNRYTGVPDRFTGSGSGTDF TLTISNMQSEDLANYFCQQYSAY PFTFGSGTKLEVK
C35	C35.VH，SEQ ID NO: 19: QIQLVQSGPELRKPGETVKISCKAS GYSFTNYAMNWVKQAPGKVLKW MGFINTYTGEPTYADDFKGRFAFS LETSASTAYLQINNLKNEDTATYF CTRTRGYYDFDGGAFDYWGQGTS LTVSS	C35.VL，SEQ ID NO: 20: DIVMTQSQKFMSTSIGDRVSVTC KASQNVGTHLAWYQQKPGQSPK ALIFSASYRYIGVPDRFTGSGSGT DFTLTITNVQSEDLAEYFCQQYN TYPLTFGAGTKLELK
C50	C50.VH，SEQ ID NO: 21: QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKAS GYTFTHYSMHWVKQAPGKGLKW MGWINTETAEPTYVDDFKGRFAFS LEASASTAFFQINNLKNEDTATYFC ARGGLRQGDYWGQGTTLTVSS	C50.VL，SEQ ID NO: 22: QIVLTQSPPIMSASPGEKVTLTCS ATSSVSASYLYWFQQKPGSSPKL WIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTS YSLTISNMEPADAASYFCHQWSS YPYTFGGGTKLEIK
C25.scFv	SEQ ID NO: 226 QIVLTQSPAIMSASPGEKVTLTCSASSSVSSSYLYWYQQKPGSSPKLWIY STSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAASYFCHQWSSYPYTFG GGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGAELVKPGASVKL SCTASGFNIKDYYMHWVKQRTEQGLEWIGRIDPEDGETKYAPKFQGKA TITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCDRGLAYWGQGTLVTVSA	

【0225】 表2：本文所提供之抗SIRPα抗體之CDR

抗體ID	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
C15	SEQ ID NO: 29 AYYMH	SEQ ID NO: 30 RIDPEDGESKYAPKFQG	SEQ ID NO: 31 GSYEY	SEQ ID NO: 32 SASSSVSSSYLY	SEQ ID NO: 33 STSNLAS	SEQ ID NO: 34 YQWSSYPYT
C25	SEQ ID NO: 23 DYYMH	SEQ ID NO: 24 RIDPEDGETKYAPKFQG	SEQ ID NO: 25 GLAY	SEQ ID NO: 26 SASSSVSSSYLY	SEQ ID NO: 27 STSNLAS	SEQ ID NO: 28 HQWSSYPYT
		SEQ ID NO: 198 RIDPEDAETKYAPKFQG				
	SEQ ID NO: 161 X_1YYMH	SEQ ID NO: 162 RIDPEDX_2EX_3KYAPKFQG	SEQ ID NO: 163 G$X_{15}X_4X_5$Y			SEQ ID NO: 164 X_6QWSSYPYT
C42	SEQ ID NO: 35 TYGMS	SEQ ID NO: 36 WINTYSGVSTCADDFKG	SEQ ID NO: 37 DPHSYGNSPAWFPY	SEQ ID NO: 38 KASQNVGISVA	SEQ ID NO: 39 SASNRYT	SEQ ID NO: 40 QQYSSYPLT
C73	SEQ ID NO: 47 TYGMS	SEQ ID NO: 48 WINTYSGVPTYADDFKG	SEQ ID NO: 49 DPHYYGSSPAWFVY	SEQ ID NO: 50 EASQIVGIAVA	SEQ ID NO: 51 SASNRYT	SEQ ID NO: 52 QQYSAYPFT
		SEQ ID NO: 165 WINTYSGVX_7TX_8ADDFKG	SEQ ID NO: 166 DPHX_9YGX_{10}SPAWFX_{11}Y	SEQ ID NO: 188 X_{12}ASQX_{13}VGIX_{14}VA		SEQ ID NO: 189 QQYSX_{16}YPX_{17}T
C59	SEQ ID NO: 41 EYVLS	SEQ ID NO: 42 EIYPGTITTYYNEKFKG	SEQ ID NO: 43 FYDYDGGWFAY	SEQ ID NO: 44 SASSSVSSSDLH	SEQ ID NO: 45 GTSNLAS	SEQ ID NO: 46 QQWSGYPWT
C35	SEQ ID NO: 53 SGYSFTNYAMN	SEQ ID NO: 54 FINTYTGEPTYADDFKG	SEQ ID NO: 55 TRGYYDFDGGAFDY	SEQ ID NO: 56 KASQNVGTHLA	SEQ ID NO: 57 SASYRYI	SEQ ID NO: 58 QQYNTYPLT
C50	SEQ ID NO: 59 SGYTFTHYSMH	SEQ ID NO: 60 WINTETAEPTYVDDFKG	SEQ ID NO: 61 GGLRQGDY	SEQ ID NO: 62 SATSSVSASYLY	SEQ ID NO: 63 STSNLAS	SEQ ID NO: 64 HQWSSYPYT

【0226】 X_1為A或D；X_2為G或A；X_3為T或S；X_4為L或Y；X_5為E或A；X_6為Y或H；X_7為S或P；X_8為Y或C；X_9為Y或S；X_{10}為N或S；X_{11}

為P或V；X_{12}為E或K；X_{13}為N或I；X_{14}為S或A；X_{15}為S或不存在；X_{16}為S或A；X_{17}為F或L。

【0227】已知CDR負責抗原結合，然而，已經發現並非所有6個CDR均為必不可少的或不可改變的。換言之，可替換或改變或修飾用於SIRPα結合域的本文所提供之一或多個CDR，但仍基本上保留對SIRPα之特異性結合親和力。

【0228】重鏈CDR3區位於抗原結合位點之中心，且因此被認為與抗原接觸最多且為抗體對抗原之親和力提供最多的自由能。亦據信，重鏈CDR3為迄今為止抗原結合位點在長度、胺基酸組成及構形方面藉由多種多樣化機制之最多樣化CDR (Tonegawa S. Nature. 302:575-81)。重鏈CDR3之多樣性足以產生大多數抗體特異性(Xu JL, Davis MM. Immunity. 13:37-45)以及理想的抗原結合親和力(Schier R等人, J Mol Biol. 263:551-67)。

【0229】在某些實施例中，上述SIRPα結合域包括：

a) 包含**X_1YYMH**(SEQ ID NO: 161)之序列的HCDR1、包含**RIDPEDX$_2$EX$_3$KYAPKFQG**(SEQ ID NO: 162)之序列的HCDR2及包含**GX$_{15}$X$_4$X$_5$Y**(SEQ ID NO: 163)之序列的HCDR3；及/或包含**SASSSVSSSYLY**(SEQ ID NO: 26)之序列的LCDR1、包含**STSNLAS**(SEQ ID NO: 27)之序列的LCDR2及包含**X$_6$QWSSYPYT**(SEQ ID NO: 164)之序列的LCDR3；或

b) 包含**TYGMS**(SEQ ID NO: 35)之序列的HCDR1、包含**WINTYSGVX$_7$TX$_8$ADDFKG**(SEQ ID NO: 165)之序列的HCDR2及包含**DPHX$_9$YGX$_{10}$SPAWFX$_{11}$Y**(SEQ ID NO: 166)之序列的HCDR3；及/或包

含**X_{12}ASQX_{13}VGIX_{14}VA**(SEQ ID NO: 188)之序列的LCDR1、包含**SASNRYT**(SEQ ID NO: 39)之序列的LCDR2及包含**QQYSX_{16}YPX_{17}T**(SEQ ID NO: 189)之序列的LCDR3；或

c)包含**EYVLS**(SEQ ID NO: 41)之序列的HCDR1、包含**EIYPGTITTYYNEKFKG**(SEQ ID NO: 42)之序列的HCDR2及包含**FYDYDGGWFAY**(SEQ ID NO: 43)之序列的HCDR3；及/或包含**SASSSVSSSDLH**(SEQ ID NO: 44)之序列的LCDR1、包含**GTSNLAS**(SEQ ID NO: 45)之序列的LCDR2及包含**QQWSGYPWT**(SEQ ID NO: 46)之序列的LCDR3，

其中X_1為A或D；X_2為G或A；X_3為T或S；X_4為L或Y；X_5為E或A；X_6為Y或H；X_7為S或P；X_8為Y或C；X_9為Y或S；X_{10}為N或S；X_{11}為P或V；X_{12}為E或K；X_{13}為N或I；X_{14}為S或A；X_{15}為S或不存在；X_{16}為S或A；X_{17}為F或L。

【0230】在某些實施例中，上述SIRPα結合域包括：

a)包含SEQ ID NO: 23之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 24或SEQ ID NO: 198之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 25之序列的HCDR3；及/或包含SEQ ID NO: 26之序列的LCDR1、包含SEQ ID NO: 27之序列的LCDR2及包含SEQ ID NO: 28之序列的LCDR3；或

b)包含SEQ ID NO: 29之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 30之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 31之序列的HCDR3；及/或包含SEQ ID NO: 32之序列的LCDR1、包含SEQ ID NO: 33之序列的LCDR2及包含SEQ ID NO: 34之序列的LCDR3；或

c)包含SEQ ID NO: 35之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 36之序列

的HCDR2及包含SEQ ID NO: 37之序列的HCDR3；及/或包含SEQ ID NO: 38之序列的LCDR1、包含SEQ ID NO: 39之序列的LCDR2及包含SEQ ID NO: 40之序列的LCDR3；或

d)包含SEQ ID NO: 47之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 48之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 49之序列的HCDR3；及/或包含SEQ ID NO: 50之序列的LCDR1、包含SEQ ID NO: 51之序列的LCDR2及包含SEQ ID NO: 52之序列的LCDR3。

【0231】在某些實施例中，上述SIRPα結合域包括與選自由以下組成之群的抗SIRPα抗體相同的HCDR及LCDR：C25、C15、C42、C59及C73，其中：

a)上述C25包括包含SEQ ID NO: 1之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 2之序列的輕鏈可變區，

b)上述C15包括包含SEQ ID NO: 11之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 12之序列的輕鏈可變區，

c)上述C42包括包含SEQ ID NO: 13之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 14之序列的輕鏈可變區，

d)上述C59包括包含SEQ ID NO: 15之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 16之序列的輕鏈可變區，且

e)上述C73包括包含SEQ ID NO: 17之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 18之序列的輕鏈可變區。

【0232】在某些實施例中，本文所提供之SIRPα結合域包括任何合適的框架區(FR)序列，只要抗原結合域可與SIRPα特異性結合。在某些實施例中，hu025.021、hu025.033、hu025.023、hu025.059及hu025.060之

CDR序列係自小鼠抗體C25獲得，但可使用此項技術中已知的合適方法如重組技術將上述序列移植至如小鼠、人類、大鼠、兔等任何合適物種之任何合適FR序列。

【0233】 在某些實施例中，本文所提供之SIRPα結合域係人類化的。人類化抗原結合域在其降低人類之免疫原性方面係令人期望的。人類化抗原結合域在其可變區中係嵌合的，因為非人類CDR序列被移植至人類或基本上人類FR序列。抗原結合域之人類化可基本上藉由用非人類(如鼠)CDR基因取代人類免疫球蛋白基因中之對應人類CDR基因來進行(參見例如，Jones等人 (1986), Nature 321:522-525；Riechmann等人 (1988), Nature 332:323-327；Verhoeyen等人 (1988), Science 239:1534-1536)。

【0234】 可使用此項技術中已知的方法選擇合適的人類重鏈及輕鏈可變域以實現此目的。在說明性實例中，可使用「最佳擬合」方法，其中針對已知人類可變域序列之資料庫篩選或BLAST非人類(例如，嚙齒動物)抗體可變域序列，且鑑定最接近非人類查詢序列之人類序列且將其用作用於移植非人類CDR序列之人類支架(參見例如Sims等人, (1993) J. Immunol. 151:2296；Chothia等人 (1987) J. Mot. Biol. 196:901)。可替代地，衍生自所有人類抗體之共有序列之框架可用於非人類CDR之移植(參見例如Carter等人 (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285；Presta等人 (1993) J. Immunol., 151:2623)。

【0235】 在某些實施例中，本文所提供之人類化抗原結合域由除了非人類CDR序列之外的基本上全部的人類序列構成。在一些實施例中，可變區FR及恆定區(若存在)完全或基本上來自人類免疫球蛋白序列。人類FR序列及人類恆定區序列可源自不同的人類免疫球蛋白基因，例如，FR

序列源自一種人類抗體且恆定區源自另一種人類抗體。在一些實施例中，人類化抗原結合域包括人類FR1-4。

【0236】 在一些實施例中，源自人類之FR區可包括與其所源自之人類免疫球蛋白相同的胺基酸序列。在一些實施例中，人類FR之一或多個胺基酸殘基被來自親本非人類抗體之對應殘基取代。在某些實施例中，此可為令人期望的，以使人類化抗體或其片段緊密近似非人類母源抗體結構。在某些實施例中，本文所提供之人類化SIRPα結合域在人類FR序列中之各人類FR序列中包括不超過10個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個或1個胺基酸殘基取代，或者在重鏈或輕鏈可變域之所有FR中包括不超過10個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個或1個胺基酸殘基取代。在一些實施例中，胺基酸殘基之此變化可僅存在於重鏈FR區、僅存在於輕鏈FR區、或存在於兩條鏈中。表2.1示出了人類化抗體hu025.021、hu025.023、hu025.033、hu025.059及hu025.060之FR序列。

【0237】 表2.1. 5種人類化抗體之FR胺基酸序列

抗體		FR1	FR2	FR3	FR4
hu025.021	HFR	**SEQ ID NO: 207** EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCK**V**SGFNIK	**SEQ ID NO: 191** WVQQAPGKGLEWIG	**SEQ ID NO: 208** RVTITADTST**N**TAYMELSSLRSEDTAVYYCDR	**SEQ ID NO: 193** WGQGTLVTVSS
	LFR	**SEQ ID NO: 194** EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	**SEQ ID NO: 195** WYQQKPGQAPKLWIY	**SEQ ID NO: 209** GIPARFSGSGSGTD**Y**TLTISSLEPEDFAVYYC	**SEQ ID NO: 197** FGQGTKLEIK
hu025.023	HFR	**SEQ ID NO: 207** EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCK**V**SGFNIK	**SEQ ID NO: 191** WVQQAPGKGLEWIG	**SEQ ID NO: 208** RVTITADTST**N**TAYMELSSLRSEDTAVYYCDR	**SEQ ID NO: 193** WGQGTLVTVSS
	LFR	**SEQ ID NO: 194** EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	**SEQ ID NO: 195** WYQQKPGQAPKLWIY	**SEQ ID NO: 212** GIPARFSGSGSGTD**F**TLTISSLEPEDFAVYYC	**SEQ ID NO: 197** FGQGTKLEIK
hu025.033	HFR	**SEQ ID NO: 207** EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCK**V**SGFNIK	**SEQ ID NO: 191** WVQQAPGKGLEWIG	**SEQ ID NO: 210** RVTITADTST**D**TAYMELSSLRSEDTAVYYCDR	**SEQ ID NO: 193** WGQGTLVTVSS

	LFR	**SEQ ID NO: 194** EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	**SEQ ID NO: 195** WYQQKPGQAPKLWIY	**SEQ ID NO: 209** GIPARFSGSGSGTD**Y**TLTISSLEPEDFAVYYC	**SEQ ID NO: 197** FGQGTKLEIK
hu025.059	HFR	**SEQ ID NO: 211** EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCK**A**SGFNIK	**SEQ ID NO: 191** WVQQAPGKGLEWIG	**SEQ ID NO: 208** RVTITADTST**N**TAYMELSSLRSEDTAVYYCDR	**SEQ ID NO: 193** WGQGTLVTVSS
	LFR	**SEQ ID NO: 194** EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	**SEQ ID NO: 195** WYQQKPGQAPKLWIY	**SEQ ID NO: 209** GIPARFSGSGSGTD**Y**TLTISSLEPEDFAVYYC	**SEQ ID NO: 197** FGQGTKLEIK
hu025.060	HFR	**SEQ ID NO: 211** EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCK**A**SGFNIK	**SEQ ID NO: 191** WV**Q**QAPGK**G**LEWIG	**SEQ ID NO: 208** RVTITADTST**N**TAYMELSSLRSEDTAVYYCDR	**SEQ ID NO: 193** WGQGTLVTVSS
	LFR	**SEQ ID NO: 194** EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	**SEQ ID NO: 195** WYQQKPGQAPKL**W**IY	**SEQ ID NO: 212** GIPARFSGSGSGTD**F**TLTISSLEPEDFAVYYC	**SEQ ID NO:197** FGQGTKLEIK
	HFR	**SEQ ID NO: 190** EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCK**X_{20}**SGFNIK		**SEQ ID NO: 192** RVTITADTST**X_{21}**TAYMELSSLRSEDTAVYYCDR	
	LFR			**SEQ ID NO: 196** GIPARFSGSGSGTD**X_{22}**TLTISSLEPEDFAVYYC	

其中X_{20}為A或V；X_{21}為N或D；X_{22}為Y或F。

【0238】在某些實施例中，上述SIRPα結合域進一步包括重鏈HFR1、HFR2、HFR3及HFR4中之一或多者及/或輕鏈LFR1、LFR2、LFR3及LFR4中之一或多者，其中：

a) 上述HFR1包括**EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKX$_{20}$SGFNIK**(SEQ ID NO: 190)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

b)上述HFR2包括**WVQQAPGKGLEWIG**(SEQ ID NO: 191)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

c) 上述HFR3包括**RVTITADTSTX$_{21}$TAYMELSSLRSEDTA**

VYYCDR(SEQ ID NO: 192)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

d)上述HFR4包括**WGQGTLVTVSS**(SEQ ID NO: 193)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

e)上述LFR1包括**EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**(SEQ ID NO: 194)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

f)上述LFR2包括**WYQQKPGQAPKLWIY**(SEQ ID NO: 195)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

g)上述LFR3包括**GIPARFSGSGSGTDX$_{22}$TLTISSLEPEDFAVYYC**(SEQ ID NO: 196)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

h)上述LFR4包括**FGQGTKLEIK**(SEQ ID NO: 197)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

其中X_{20}為A或V；X_{21}為N或D；X_{22}為Y或F。

【0239】在某些實施例中，上述SIRPα結合域進一步包括重鏈HFR1、HFR2、HFR3及HFR4中之一或多者及/或輕鏈LFR1、LFR2、LFR3及LFR4中之一或多者，其中：

i)上述HFR1包括**EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFNIK**(SEQ ID NO: 207)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

j)上述HFR2包括**WVQQAPGKGLEWIG**(SEQ ID NO: 191)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

k)上述HFR3包括**RVTITADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYY**

CDR(SEQ ID NO: 208)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

l)上述HFR4包括**WGQGTLVTVSS**(SEQ ID NO: 193)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

m)上述LFR1包括**EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**(SEQ ID NO: 194)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

n)上述LFR2包括**WYQQKPGQAPKLWIY**(SEQ ID NO: 195)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

o)上述LFR3包括**GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYC**(SEQ ID NO: 209)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

p)上述LFR4包括**FGQGTKLEIK**(SEQ ID NO: 197)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列。

【0240】在某些實施例中，上述SIRPα結合域進一步包括重鏈HFR1、HFR2、HFR3及HFR4中之一或多者及/或輕鏈LFR1、LFR2、LFR3及LFR4中之一或多者，其中：

q)上述HFR1包括**EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFNIK**(SEQ ID NO: 207)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

r)上述HFR2包括**WVQQAPGKGLEWIG**(SEQ ID NO: 191)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

s)上述HFR3包括**RVTITADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCDR**(SEQ ID NO: 208)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

t)上述HFR4包括**WGQGTLVTVSS**(SEQ ID NO: 193)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

u)上述LFR1包括**EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**(SEQ ID NO: 194)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

v)上述LFR2包括**WYQQKPGQAPKLWIY**(SEQ ID NO: 195)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

w)上述LFR3包括**GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC**(SEQ ID NO: 212)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

x)上述LFR4包括**FGQGTKLEIK**(SEQ ID NO: 197)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列。

【0241】在某些實施例中，上述SIRPα結合域進一步包括重鏈HFR1、HFR2、HFR3及HFR4中之一或多者及/或輕鏈LFR1、LFR2、LFR3及LFR4中之一或多者，其中：

y)上述HFR1包括**EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFNIK**(SEQ ID NO: 207)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

z)上述HFR2包括**WVQQAPGKGLEWIG**(SEQ ID NO: 191)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

aa)上述HFR3包括**RVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCDR**(SEQ ID NO: 210)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

bb)上述HFR4包括**WGQGTLVTVSS**(SEQ ID NO: 193)或與其具有至

少80%序列一致性之同源序列，及/或

cc)上述LFR1包括**EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**(SEQ ID NO: 194)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

dd)上述LFR2包括**WYQQKPGQAPKLWIY**(SEQ ID NO: 195)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

ee)上述LFR3包括**GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYC**(SEQ ID NO: 209)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

ff)上述LFR4包括**FGQGTKLEIK**(SEQ ID NO: 197)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列。

【0242】在某些實施例中，上述SIRPα結合域進一步包括重鏈HFR1、HFR2、HFR3及HFR4中之一或多者及/或輕鏈LFR1、LFR2、LFR3及LFR4中之一或多者，其中：

gg)上述HFR1包括**EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGFNIK**(SEQ ID NO: 211)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

hh)上述HFR2包括**WVQQAPGKGLEWIG**(SEQ ID NO: 191)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

ii)上述HFR3包括**RVTITADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCDR**(SEQ ID NO: 208)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

jj)上述HFR4包括**WGQGTLVTVSS**(SEQ ID NO: 193)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

kk)上述LFR1包括**EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**(SEQ ID NO:

194)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

ll)上述LFR2包括**WYQQKPGQAPKLWIY**(SEQ ID NO: 195)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

mm) 上述LFR3包括**GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYC**(SEQ ID NO: 209)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

nn)上述LFR4包括**FGQGTKLEIK**(SEQ ID NO: 197)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列。

【0243】在某些實施例中，上述SIRPα結合域進一步包括重鏈HFR1、HFR2、HFR3及HFR4中之一或多者及/或輕鏈LFR1、LFR2、LFR3及LFR4中之一或多者，其中：

oo) 上述HFR1包括**EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGFNIK**(SEQ ID NO: 211)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

pp)上述HFR2包括**WVQQAPGKGLEWIG**(SEQ ID NO: 191)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

qq) 上述HFR3包括**RVTITADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCDR**(SEQ ID NO: 208)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

rr)上述HFR4包括**WGQGTLVTVSS**(SEQ ID NO: 193)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

ss)上述LFR1包括**EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**(SEQ ID NO: 194)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

tt)上述LFR2包括**WYQQKPGQAPKLWIY**(SEQ ID NO: 195)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

uu)上述LFR3包括**GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC**(SEQ ID NO: 212)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

vv)上述LFR4包括**FGQGTKLEIK**(SEQ ID NO: 197)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列。

【0244】在某些實施例中，本文所提供之SIRPα結合域包括選自由以下組成之群的重鏈可變域序列：SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17及159。在某些實施例中，本文所提供之SIRPα結合域包括選自由以下組成之群的輕鏈可變域序列：SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、12、16、18及160。

【0245】在某些實施例中，上述SIRPα結合域包括：

f)包含SEQ ID NO: 1之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 2之序列的輕鏈可變區；或

g)包含SEQ ID NO: 3之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 4之序列的輕鏈可變區；或

h)包含SEQ ID NO: 5之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 6之序列的輕鏈可變區；或

i)包含SEQ ID NO: 7之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 8之序列的輕鏈可變區；或

j)包含SEQ ID NO: 9之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 10之序列的輕鏈可變區；或

k)包含SEQ ID NO: 11之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 12之序列的輕鏈可變區；或

l)包含SEQ ID NO: 13之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 14之序列的輕鏈可變區；或

m)包含SEQ ID NO: 15之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 16之序列的輕鏈可變區；或

n)包含SEQ ID NO: 17之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 18之序列的輕鏈可變區；及/或

o)包含SEQ ID NO: 159之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 160之序列的輕鏈可變區。

【0246】 在一些實施例中，本文所提供之SIRPα結合域包括重鏈可變域之全部或一部分及/或輕鏈可變域之全部或一部分。在一個實施例中，本文所提供之SIRPα結合域為由本文提供之重鏈可變域之全部或一部分組成之單域抗體。關於此類單域抗體之更多資訊可在此項技術中獲得(參見例如，美國專利第6,248,516號)。

【0247】 在某些實施例中，SIRPα結合域進一步包括仍保留對SIRPα之特異性結合之一或多個胺基酸殘基取代或修飾。在某些實施例中，上述取代或修飾中之至少一者位於重鏈可變區或輕鏈可變區之CDR序列中之一或多個CDR序列中及/或非CDR序列中之一或多個非CDR序列中。

【0248】 ii. 目標抗原結合域

【0249】 如本文所使用，術語「目標抗原結合域」係指靶向共表現抗原及CD47之細胞之抗原結合域。本文所提供之多特異性分子之目標抗

原結合域可為腫瘤抗原結合域。在某些實施例中，上述目標抗原包括腫瘤表面抗原。如本文所使用，術語「腫瘤表面抗原」係指主要由腫瘤細胞呈遞以與非惡性組織區分之抗原，且較佳位於腫瘤細胞之細胞膜上。腫瘤表面抗原可呈各種形式，例如多肽(具體地糖基化蛋白)或多肽之糖基化模式、糖脂(例如，神經節甘脂，如GM2)，或甚至為細胞膜之脂質之組成的變化，此可為癌細胞之特性。腫瘤表面抗原可為在癌細胞上特異性表現之引發免疫應答之抗原；及/或與T細胞受體結合(例如，當由MHC分子呈遞時)或與抗體結合。在一些實施例中，腫瘤表面抗原引發體液應答(例如，包含產生抗原特異性抗體)。在一些實施例中，腫瘤表面抗原引發細胞應答(例如，涉及其受體與腫瘤表面抗原特異性相互作用之T細胞)。在一些實施例中，腫瘤表面抗原與抗體結合且可或可不誘導生物體體內之特定生理應答。

【0250】 在某些實施例中，腫瘤表面抗原為例如PD-L1、密連蛋白18.2、BCMA、CD19、CD20、CD22、CD24、CD25、CD30、CD33、CD38、CD44、CD52、CD56、CD70、CD96、CD97、CD99、CD123、EGFR、HER2、HER3、CD117、C-Met、EGFR、EGFRvIII、ERBB3、ERBB4、VEGFR1、VEGFR2、PTHR2、B7-H1(PD-L1)、B7-H2、B7-H3、B7-H4、B7-H5、B7-H6、B7-H7、Trop-2、GPC-3、EPCAM、DLL-3、黏連蛋白-4、密連蛋白6、密連蛋白18.2、Muc-1、PSMA、GD3、FAP、CEA或EphA2。

【0251】 密連蛋白18.2結合域

【0252】 在某些實施例中，腫瘤表面抗原為密連蛋白18.2。在某些實施例中，密連蛋白18.2結合域能夠與密連蛋白18.2(如人類密連蛋白

18.2)特異性結合。

【0253】 在某些實施例中，密連蛋白18.2結合域包括選自由以下組成之群的抗密連蛋白18.2抗體之一或多個(例如，1個、2個、3個、4個、5個或6個)CDR序列：hu26.H1L1、hu26.H1L2、hu26.H1L2(S92A)、hu26.H3L1、hu26.H3L2、hu28.H1L2、C10、C29及C30。

【0254】 如本文所使用，「hu26.H1L1」係指具有SEQ ID NO: 65之重鏈可變區及SEQ ID NO: 66之輕鏈可變區之人類化單株抗體。

【0255】 如本文所使用，「hu26.H1L2」係指具有SEQ ID NO: 65之重鏈可變區及SEQ ID NO: 67之輕鏈可變區之人類化單株抗體。

【0256】 如本文所使用，「hu26.H1L2(S92A)」係指具有SEQ ID NO: 65之重鏈可變區及SEQ ID NO: 224之輕鏈可變區之人類化單株抗體。

【0257】 如本文所使用，「hu26.H3L1」係指具有SEQ ID NO: 68之重鏈可變區及SEQ ID NO: 66之輕鏈可變區之人類化單株抗體。

【0258】 如本文所使用，「hu26.H3L2」係指具有SEQ ID NO: 68之重鏈可變區及SEQ ID NO: 67之輕鏈可變區之人類化單株抗體。

【0259】 如本文所使用，「hu28.H1L2」係指具有SEQ ID NO: 69之重鏈可變區及SEQ ID NO: 70之輕鏈可變區之人類化單株抗體。

【0260】 如本文所使用，「C10」係指具有SEQ ID NO: 71之重鏈可變區及SEQ ID NO: 72之輕鏈可變區之人類化單株抗體。

【0261】 如本文所使用，「C29」係指具有SEQ ID NO: 73之重鏈可變區及SEQ ID NO: 74之輕鏈可變區之人類化單株抗體。

【0262】 如本文所使用，「C30」係指具有SEQ ID NO: 75之重鏈可

變區及SEQ ID NO: 76之輕鏈可變區之人類化單株抗體。

【0263】 表3示出抗密連蛋白18.2抗體之CDR序列。下表4及表5亦提供重鏈及輕鏈可變區序列。

【0264】 表3. 抗密連蛋白18.2抗體之可變區之胺基酸序列(CDR用底線表示)。

抗體	VH	VL
hu26.H1L1	hu26.VH_1，SEQ ID NO: 65: EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTLSSYALSWVRQAPGKGLEWVSYIS NLGGSTFYPDTVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKHLYNYD AFASWGQGTLVTVSS	hu26.VL_1，SEQ ID NO: 66: DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCR ASSSVNYIHWYQQKPGKAPKLLI YATSNLASGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPEDFATYYCQQWNSNP LTFGQGTKLEIK
hu26.H1L2	hu26.VH_1，SEQ ID NO: 65: EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTLSSYALSWVRQAPGKGLEWVSYIS NLGGSTFYPDTVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKHLYNYD AFASWGQGTLVTVSS	hu26.VL_2，SEQ ID NO: 67: DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCR ASSSVNYIHWYQQKPGKAPKALI YATSNLASGVPSRFSGSGSGTEY TLTISSLQPEDFATYYCQQWNSN PLTFGQGTKLEIK
hu26.H1L2 (S92A)	hu26.VH_1，SEQ ID NO: 65: EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTLSSYALSWVRQAPGKGLEWVSYIS NLGGSTFYPDTVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKHLYNYD AFASWGQGTLVTVSS	hu26.VL_2，SEQ ID NO: 224: DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCR ASSSVNYIHWYQQKPGKAPKALI YATSNLASGVPSRFSGSGSGTEY TLTISSLQPEDFATYYCQQWNAN PLTFGQGTKLEIK
hu26.H3L1	hu26.VH_3，SEQ ID NO: 68: EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTLSSYALSWVRQAPGKGLEWVAYIS NLGGSTFYPDTVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCATHLYNYD AFASWGQGTLVTVSS	hu26.VL_1，SEQ ID NO: 66: DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCR ASSSVNYIHWYQQKPGKAPKLLI YATSNLASGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPEDFATYYCQQWNSNP LTFGQGTKLEIK
hu26.H3L2	hu26.VH_3，SEQ ID NO: 68: EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTLSSYALSWVRQAPGKGLEWVAYIS NLGGSTFYPDTVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCATHLYNYD AFASWGQGTLVTVSS	hu26.VL_2，SEQ ID NO: 67: DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCR ASSSVNYIHWYQQKPGKAPKALI YATSNLASGVPSRFSGSGSGTEY TLTISSLQPEDFATYYCQQWNSN PLTFGQGTKLEIK
hu28.H1L2	hu28.VH_1，SEQ ID NO: 69: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNWVHWVRQAPGQGLEWMGE INPTNARSNYNEKFKKRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYG NSFAHWGQGTLVTVSS	hu28.VL_1，SEQ ID NO: 70: DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC KSSQSLLNAGNQKNYLTWYQQK PGQPPKLLIYWSSTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVY HCQNNYYYPLTFGGGTKLEIK
C10	C10.VH，SEQ ID NO: 71: EVQLQQSGPELVKPGSSVKMSCKASG	C10.VL，SEQ ID NO: 72: DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSC

	YTFTDYNMHWLKQSHGKSLEWIGYI NPKNGGTRYNQKFKGKATLTVNKSSS TAYMELRSLTSEDSAVYYCARLYYGN SFDYWGQGTTLTVSS	KSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQK PGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFT GSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYF CQNDYSFPFTFGSGTKLEIK
C29	C29.VH，SEQ ID NO: 73: DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASG FTFSSFGMHWVRQAPEKGLEWVAYIS SGSSSIYYVDTVKGRFTISRDNPKNTL FLQMTSLRSEDTAMYYCARNAYYGN AFDYWGQGTTLTVSS	C29.VL，SEQ ID NO: 74: DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMNC KSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQK PGQPPKLLIYWASTRTSGVPDRFT GSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVY CCQNGYTYPLTFGAGTKLELK
C30	C30.VH，SEQ ID NO: 75: QVQLQQSGPDLVKPGASVKLSCKASG YTFTNYDINWVKQRPGQGLEWIGGIH PRDGNTKYNEKFKDKATLTIDTSANT AYMEFHSLTSEDSAVYFCARGYYGNS FAYWGQGTLVTVSA	C30.VL，SEQ ID NO: 76: DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMTC KSGQSLLNSGNQRNYLTWYQQK PGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFT GSGSGADFTLTISSVQAEDLALY YCQNAYFYPYTFGGGTKLEIK
hu28.H1L2.scFv	SEQ ID NO: 227 DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNAGNQKNYLTWYQQKPGQPP KLLIYWSSTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYHCQNNYYYP LTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFTNWVHWVRQAPGQGLEWMGEINPTNARSNYNEKFKK RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYGNSFAHWGQGTLVT VSS	

【0265】 表4：本文所提供之抗密連蛋白18.2抗體之CDR

抗體	VH	VL
hu26.H1L1 hu26.H1L2 hu26.H3L1 hu26.H3L2	CDR1(SEQ ID NO: 77) SYALS CDR2(SEQ ID NO: 78) YISNLGGSTFYPDTVKG CDR3(SEQ ID NO: 79) HLYNYDAFAS	CDR1(SEQ ID NO: 80) RASSSVNYIH CDR2(SEQ ID NO: 81) ATSNLAS CDR3(SEQ ID NO: 82) QQWNSNPLT
hu26.H1L2(S92A)	CDR1(SEQ ID NO: 77) SYALS CDR2(SEQ ID NO: 78) YISNLGGSTFYPDTVKG CDR3(SEQ ID NO: 79) HLYNYDAFAS	CDR1(SEQ ID NO: 80) RASSSVNYIH CDR2(SEQ ID NO: 81) ATSNLAS CDR3(SEQ ID NO: 225) QQWNANPLT
hu28.H1L2	CDR1(SEQ ID NO: 83) NWVH CDR2(SEQ ID NO: 84) EINPTNARSNYNEKFKK CDR3(SEQ ID NO: 85) IYYGNSFAH	CDR1(SEQ ID NO: 86) KSSQSLLNAGNQKNYLT CDR2(SEQ ID NO: 87) WSSTRES CDR3(SEQ ID NO: 88) QNNYYYPLT

C10	CDR1(SEQ ID NO: 89) DYNMH CDR2(SEQ ID NO: 90) YINPKNGGTRYNQKFKG CDR3(SEQ ID NO: 91) LYYGNSFDY	CDR1(SEQ ID NO: 92) KSSQSLLNSGNQKNYLT CDR2(SEQ ID NO: 93) WASTRES CDR3(SEQ ID NO: 94) QNDYSFPFT
C29	CDR1(SEQ ID NO: 95) SFGMH CDR2(SEQ ID NO: 96) YISSGSSSIYYVDTVKG CDR3(SEQ ID NO: 97) NAYYGNAFDY	CDR1(SEQ ID NO: 98) KSSQSLLNSGNQKNYLT CDR2(SEQ ID NO: 99) WASTRTS CDR3(SEQ ID NO: 100) QNGYTYPLT
C30	CDR1(SEQ ID NO: 101) NYDIN CDR2(SEQ ID NO: 102) GIHPRDGNTKYNEKFKD CDR3(SEQ ID NO: 103) GYYGNSFAY	CDR1(SEQ ID NO: 104) KSGQSLLNSGNQRNYLT CDR2(SEQ ID NO: 105) WASTRES CDR3(SEQ ID NO: 106) QNAYFYPYT

【0266】已知CDR負責抗原結合，然而，已經發現並非所有6個CDR均為必不可少的或不可改變的。換言之，有可能替換或改變或修飾用於密連蛋白18.2結合域的本文所提供之一或多個CDR，但仍基本上保留對PD-1(例如，人類密連蛋白18.2)之特異性結合親和力。

【0267】在某些實施例中，上述密連蛋白18.2結合域包括：

a)包含SEQ ID NO: 77之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 78之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 79之序列的HCDR3；及/或包含SEQ ID NO: 80之序列的LCDR1、包含SEQ ID NO: 81之序列的LCDR2及包含SEQ ID NO: 82或SEQ ID NO: 225之序列的LCDR3；或

b)包含SEQ ID NO: 83之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 84之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 85之序列的HCDR3；及/或包含SEQ ID NO: 86之序列的LCDR1、包含SEQ ID NO: 87之序列的LCDR2及包含SEQ ID

NO: 88之序列的LCDR3；或

c)包含SEQ ID NO: 89之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 90之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 91之序列的HCDR3；及/或包含SEQ ID NO: 92之序列的LCDR1、包含SEQ ID NO: 93之序列的LCDR2及包含SEQ ID NO: 94之序列的LCDR3；或

d)包含SEQ ID NO: 95之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 96之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 97之序列的HCDR3；及/或包含SEQ ID NO: 98之序列的LCDR1、包含SEQ ID NO: 99之序列的LCDR2及包含SEQ ID NO: 100之序列的LCDR3；或

e)包含SEQ ID NO: 101之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 102之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 103之序列的HCDR3；及/或包含SEQ ID NO: 104之序列的LCDR1、包含SEQ ID NO: 105之序列的LCDR2及包含SEQ ID NO: 106之序列的LCDR3。

【0268】在某些實施例中，上述密連蛋白18.2結合域包括與選自由以下組成之群的抗密連蛋白18.2抗體相同的HCDR及LCDR：hu26.H1L1、hu26.H1L2(S92A)、hu28.H1L2、C10、C29及C30，

a)其中上述hu26.H1L1包括包含SEQ ID NO: 65之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 66之序列的輕鏈可變區，

b)其中上述hu26.H1L2(S92A)包括包含SEQ ID NO: 65之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 224之序列的輕鏈可變區，

c)上述hu28.H1L2包括包含SEQ ID NO: 69之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 70之序列的輕鏈可變區，

d)上述C10包括包含SEQ ID NO: 71之序列的重鏈可變區及/或包含

SEQ ID NO: 72之序列的輕鏈可變區，

e)上述C29包括包含SEQ ID NO: 73之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 74之序列的輕鏈可變區，且

f)上述C30包括包含SEQ ID NO: 75之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 76之序列的輕鏈可變區。

【0269】 在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子之密連蛋白18.2結合域包括任何合適的框架區(FR)序列，只要抗原結合域可與密連蛋白18.2特異性結合。

【0270】 在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子之密連蛋白18.2結合域係人類化的。人類化抗原結合域在其降低人類之免疫原性方面係令人期望的。人類化抗原結合域在其可變區中係嵌合的，因為非人類CDR序列被移植至人類或基本上人類FR序列。抗原結合域之人類化可基本上藉由用非人類(如鼠)CDR基因取代人類免疫球蛋白基因中的對應人類CDR基因來進行(參見例如，Jones等人 (1986), Nature 321:522-525；Riechmann等人 (1988), Nature 332:323-327；Verhoeyen等人 (1988), Science 239:1534-1536)。如上所述，可使用此項技術中已知的方法選擇合適的人類重鏈及輕鏈可變域以實現此目的。

【0271】 在某些實施例中，本文所提供之人類化抗原結合域由除了非人類CDR序列之外的基本上全部的人類序列構成。在一些實施例中，可變區FR及恆定區(若存在)完全或基本上來自人類免疫球蛋白序列。人類FR序列及人類恆定區序列可源自不同的人類免疫球蛋白基因，例如，FR序列源自一種人類抗體且恆定區源自另一種人類抗體。在一些實施例中，人類化抗原結合域包括人類FR1-4。

【0272】 在一些實施例中，源自人類之FR區可包括與其所源自之人類免疫球蛋白相同的胺基酸序列。在一些實施例中，人類FR之一或多個胺基酸殘基被來自親本非人類抗體之對應殘基取代。在某些實施例中，此可為令人期望的，以使人類化抗體或其片段緊密近似非人類母源抗體結構。在某些實施例中，本文所提供之人類化密連蛋白18.2結合域在人類FR序列中之各人類FR序列中包括不超過10個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個或1個胺基酸殘基取代，或者在重鏈或輕鏈可變域之所有FR序列中包括不超過10個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個或1個胺基酸殘基取代。在一些實施例中，胺基酸殘基之此類變化可僅存在於重鏈FR區、僅存在於輕鏈FR區、或存在於兩條鏈中。表4.1示出了人類化抗體hu26.H1L1、hu26.H1L2、hu26.H3L1、hu26.H3L2、hu28.H1L2之FR序列。

【0273】 **表4.1. 5種人類化抗體之FR胺基酸序列**

抗體		FR1	FR2	FR3	FR4
hu26.H1L1	HFR	**SEQ ID NO: 167** EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLS	**SEQ ID NO: 199** WVRQAPGKGLEWV**S**	**SEQ ID NO: 200** RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA**K**	**SEQ ID NO: 173** WGQGTLVTVSS
	LFR	**SEQ ID NO: 174** DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC	**SEQ ID NO:201** WYQQKPG**KA**PK**L**LIY	**SEQ ID NO: 202** GVPSRFSGSGSGTE**F**TLTISSLQPEDFATYYC	**SEQ ID NO: 181** FG**Q**GTKLEIK
hu26.H1L2/ hu26.H1L2 (S92A)	HFR	**SEQ ID NO: 167** EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLS	**SEQ ID NO: 199** WVRQAPGKGLEWV**S**	**SEQ ID NO: 200** RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA**K**	**SEQ ID NO: 173** WGQGTLVTVSS
	LFR	**SEQ ID NO: 174** DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC	**SEQ ID NO: 203** WYQQKPG**KA**PK**A**LIY	**SEQ ID NO: 204** GVPSRFSGSGSGTE**Y**TLTISSLQPEDFATYYC	**SEQ ID NO: 181** FG**Q**GTKLEIK
hu26.H3L1	HFR	**SEQ ID NO: 167** EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLS	**SEQ ID NO: 213** WVRQAPGKGLEWV**A**	**SEQ ID NO: 205** RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA**T**	**SEQ ID NO: 173** WGQGTLVTVSS
	LFR	**SEQ ID NO: 174** DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC	**SEQ ID NO: 201** WYQQKPG**KA**PK**L**LIY	**SEQ ID NO: 202** GVPSRFSGSGSGTE**F**TLTISSLQPEDFATYYC	**SEQ ID NO: 181** FG**Q**GTKLEIK

hu26.H3L2	HFR	**SEQ ID NO: 167** EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLS	**SEQ ID NO:213** WVRQAPGKGLEWV**A**	**SEQ ID NO: 205** RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA**T**	**SEQ ID NO: 173** WGQGTLVTVSS
	LFR	**SEQ ID NO: 174** DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC	**SEQ ID NO: 203** WYQQKPG**KA**PK**A**LIY	**SEQ ID NO: 204** GVPSRFSGSGSGTE**Y**TLTISSLQPEDFATYYC	**SEQ ID NO: 181** FG**Q**GTKLEIK
	LFR		SEQ ID NO: 206 **WYQQKPGKAPKX$_{19}$LIY**		
hu28.H1L2	HFR	**SEQ ID NO: 168** QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT	**SEQ ID NO: 170** WVRQAPGQGLEWMG	**SEQ ID NO: 172** RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR	**SEQ ID NO: 173** WGQGTLVTVSS
	LFR	**SEQ ID NO: 175** DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC	**SEQ ID NO: 177** WYQQKPG**QP**PK**L**LIY	**SEQ ID NO: 179** GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYHC	**SEQ ID NO: 182** FG**G**GTKLEIK
	HFR		SEQ ID NO: 169 **WVRQAPGKGLEWVX$_{18}$**	SEQ ID NO: 171 **RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAX$_{23}$**	
	LFR		SEQ ID NO: 176 **WYQQKPGX$_{26}$X$_{27}$PKX$_{19}$LIY**	SEQ ID NO: 178 **GVPSRFSGSGSGTEX$_{24}$TLTISSLQPEDFATYYC**	SEQ ID NO: 180 **FGX$_{25}$GTKLEIK**

其中X_{18}為S或A，X_{19}為L或A，X_{23}為T或K，X_{24}為Y或F，X_{25}為Q或G，X_{26}為Q或K，X_{27}為P或A。

【0274】在一些實施例中，上述密連蛋白18.2結合域進一步包括重鏈HFR1、HFR2、HFR3及HFR4中之一或多者及/或輕鏈LFR1、LFR2、LFR3及LFR4中之一或多者，其中：

a)上述HFR1包括選自由**EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLS**(SEQ ID NO: 167)及**QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT**(SEQ ID NO: 168)組成之群的胺基酸序列或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

b)上述HFR2包括選自由**WVRQAPGKGLEWVX$_{18}$**(SEQ ID NO: 169)及**WVRQAPGQGLEWMG**(SEQ ID NO: 170)組成之群的胺基酸序列或與

其具有至少80%序列一致性之同源序列，

c)上述HFR3包括選自由**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAX$_{23}$**(SEQ ID NO: 171)及**RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR**(SEQ ID NO: 172)組成之群的胺基酸序列或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

d)上述HFR4包括**WGQGTLVTVSS**(SEQ ID NO: 173)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

e)上述LFR1包括選自由**DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC**(SEQ ID NO: 174)及**DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC**(SEQ ID NO: 175)組成之群的胺基酸序列或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

f)上述LFR2包括選自由**WYQQKPGX$_{26}$X$_{27}$PKX$_{19}$LIY**(SEQ ID NO: 176)組成之群的胺基酸序列或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

g)上述LFR3包括選自由**GVPSRFSGSGSGTEX$_{24}$TLTISSLQPEDFATYYC**(SEQ ID NO: 178)及**GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYHC**(SEQ ID NO: 179)組成之群的胺基酸序列或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，且

h)上述LFR4包括**FGX$_{25}$GTKLEIK**(SEQ ID NO: 180)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

其中X_{18}為S或A，X_{19}為L或A，X_{23}為T或K，X_{24}為Y或F，X_{25}為Q或G，X_{26}為Q或K，X_{27}為P或A。

【0275】在一些實施例中，上述密連蛋白18.2結合域進一步包括重鏈HFR1、HFR2、HFR3及HFR4中之一或多者及/或輕鏈LFR1、LFR2、LFR3及LFR4中之一或多者，其中：

a) 上述HFR1包括**EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLS**(SEQ ID NO: 167)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

b)上述HFR2包括**WVRQAPGKGLEWVX$_{18}$**(SEQ ID NO: 169)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

c) 上述HFR3包括**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAX$_{23}$**(SEQ ID NO: 171)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

d)上述HFR4包括**WGQGTLVTVSS**(SEQ ID NO: 173)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

e)上述LFR1包括**DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC**(SEQ ID NO: 174)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

f)上述LFR2包括**WYQQKPGKAPKX$_{19}$LIY**(SEQ ID NO: 206)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

g) 上述LFR3包括**GVPSRFSGSGSGTEX$_{24}$TLTISSLQPEDFATYYC**(SEQ ID NO: 178)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，且

h)上述LFR4包括**FGQGTKLEIK**(SEQ ID NO: 181)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

其中X_{18}為S或A，X_{19}為L或A，X_{23}為T或K，X_{24}為Y或F。

【0276】在一些實施例中，上述密連蛋白18.2結合域進一步包括重鏈HFR1、HFR2、HFR3及HFR4中之一或多者及/或輕鏈LFR1、LFR2、LFR3及LFR4中之一或多者，其中：

a) 上述HFR1包括**EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLS**(SEQ ID NO: 167)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

b)上述HFR2包括**WVRQAPGKGLEWVS**(SEQ ID NO: 199)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

c)上述HFR3包括**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**(SEQ ID NO: 200)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

d)上述HFR4包括**WGQGTLVTVSS**(SEQ ID NO: 173)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

e)上述LFR1包括**DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC**(SEQ ID NO: 174)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

f)上述LFR2包括**WYQQKPGKAPKLLIY**(SEQ ID NO: 201)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

g)上述LFR3包括**GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC**(SEQ ID NO: 202)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，且

h)上述LFR4包括**FGQGTKLEIK**(SEQ ID NO: 181)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列。

【0277】在一些實施例中，上述密連蛋白18.2結合域進一步包括重鏈HFR1、HFR2、HFR3及HFR4中之一或多者及/或輕鏈LFR1、LFR2、LFR3及LFR4中之一或多者，其中：

a)上述HFR1包括**EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLS**(SEQ ID NO: 167)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

b)上述HFR2包括**WVRQAPGKGLEWVS**(SEQ ID NO: 199)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

c)上述HFR3包括**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**(SEQ ID NO: 200)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

d)上述HFR4包括**WGQGTLVTVSS**(SEQ ID NO: 173)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

e)上述LFR1包括**DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC**(SEQ ID NO: 174)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

f)上述LFR2包括**WYQQKPGKAPKALIY**(SEQ ID NO: 203)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

g)上述LFR3包括**GVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYC**(SEQ ID NO: 204)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，且

h)上述LFR4包括**FGQGTKLEIK**(SEQ ID NO: 181)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列。

【0278】在一些實施例中，上述密連蛋白18.2結合域進一步包括重鏈HFR1、HFR2、HFR3及HFR4中之一或多者及/或輕鏈LFR1、LFR2、LFR3及LFR4中之一或多者，其中：

a)上述HFR1包括**EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLS**(SEQ ID NO: 167)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

b)上述HFR2包括**WVRQAPGKGLEWVA**(SEQ ID NO: 213)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

c)上述HFR3包括**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAT**(SEQ ID NO: 205)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

d)上述HFR4包括**WGQGTLVTVSS**(SEQ ID NO: 173)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

e)上述LFR1包括**DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC**(SEQ ID NO: 174)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

f)上述LFR2包括**WYQQKPGKAPKLLIY**(SEQ ID NO: 201)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

g)上述LFR3包括**GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC**(SEQ ID NO: 202)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，且

h)上述LFR4包括**FGQGTKLEIK**(SEQ ID NO: 181)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列。

【0279】在一些實施例中，上述密連蛋白18.2結合域進一步包括重鏈HFR1、HFR2、HFR3及HFR4中之一或多者及/或輕鏈LFR1、LFR2、LFR3及LFR4中之一或多者，其中：

a)上述HFR1包括**EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLS**(SEQ ID NO: 167)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

b)上述HFR2包括**WVRQAPGKGLEWVA**(SEQ ID NO: 213)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

c)上述HFR3包括**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAT**(SEQ ID NO: 205)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

d)上述HFR4包括**WGQGTLVTVSS**(SEQ ID NO: 173)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

e)上述LFR1包括**DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC**(SEQ ID NO: 174)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

f)上述LFR2包括**WYQQKPGKAPKALIY**(SEQ ID NO: 203)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

g)上述LFR3包括**GVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYC**(SEQ ID NO: 204)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，且

h)上述LFR4包括**FGQGTKLEIK**(SEQ ID NO: 181)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列。

【0280】 在一些實施例中，上述密連蛋白18.2結合域進一步包括重鏈HFR1、HFR2、HFR3及HFR4中之一或多者及/或輕鏈LFR1、LFR2、LFR3及LFR4中之一或多者，其中：

a) 上述HFR1包括**QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT**(SEQ ID NO: 168)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

b)上述HFR2包括**WVRQAPGQGLEWMG**(SEQ ID NO: 170)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

c) 上述HFR3包括**RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR**(SEQ ID NO: 172)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

d)上述HFR4包括**WGQGTLVTVSS**(SEQ ID NO: 173)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

e)上述LFR1包括**DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC**(SEQ ID NO: 175)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

f)上述LFR2包括**WYQQKPGQPPKLLIY**(SEQ ID NO: 177)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

g) 上述LFR3包括**GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYHC**(SEQ ID NO: 179)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，且

h)上述LFR4包括**FGGGTKLEIK**(SEQ ID NO: 182)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列。

【0281】 在一些實施例中，上述密連蛋白18.2結合域包括：

a)包含SEQ ID NO: 65或68之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID

NO: 66或67或224之序列的輕鏈可變區；或

b)包含SEQ ID NO: 69之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 70之序列的輕鏈可變區；或

c)包含SEQ ID NO: 71之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 72之序列的輕鏈可變區；或

d)包含SEQ ID NO: 73之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 74之序列的輕鏈可變區；或

e)包含SEQ ID NO: 75之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 76之序列的輕鏈可變區。

【0282】 在一些實施例中，本文所提供之密連蛋白18.2結合域包括重鏈可變域之全部或一部分及/或輕鏈可變域之全部或一部分。在一個實施例中，本文所提供之密連蛋白18.2結合域為由本文提供之重鏈可變域之全部或一部分組成的單域抗體。關於此類單域抗體之更多資訊可在此項技術中獲得(參見例如，美國專利第6,248,516號)。

【0283】 在某些實施例中，密連蛋白18.2結合域進一步包括仍保留對密連蛋白18.2之特異性結合之一或多個胺基酸殘基取代或修飾。在某些實施例中，上述取代或修飾中之至少一者位於重鏈可變區或輕鏈可變區之CDR序列中之一或多個CDR序列中及/或非CDR序列中之一或多個非CDR序列中。在某些實施例中，上述取代或修飾中之至少一者位於例如hu26.H1L2(S92A)之CDR序列中之一或多個CDR序列中。

【0284】 **PD-L1結合域**

【0285】 在某些實施例中，腫瘤表面抗原為PD-L1。在某些實施例中，PD-L1結合域能夠與PD-L1(如人類PD-L1)特異性結合。

【0286】 在某些實施例中，PD-L1結合域包括選自由以下組成之群的抗PD-L1抗體的一或多個(例如，1個、2個或3個)CDR序列：C71、C71v38、C239、C492、C570、C446、C2811、C1778、C1793、C2855、C2713及C2719。

【0287】 如本文所使用，「C71」係指具有SEQ ID NO: 107之重鏈可變區之人類化重鏈抗體。

【0288】 如本文所使用，「C71v38」係指具有SEQ ID NO: 108之重鏈可變區之人類化重鏈抗體。

【0289】 如本文所使用，「C239」係指具有SEQ ID NO: 109之重鏈可變區之人類化重鏈抗體。

【0290】 如本文所使用，「C492」係指具有SEQ ID NO: 110之重鏈可變區之人類化重鏈抗體。

【0291】 如本文所使用，「C570」係指具有SEQ ID NO: 111之重鏈可變區之人類化重鏈抗體。

【0292】 如本文所使用，「570h3」係指具有SEQ ID NO: 223之重鏈可變區之人類化重鏈抗體。

【0293】 如本文所使用，「C446」係指具有SEQ ID NO: 112之重鏈可變區之人類化重鏈抗體。

【0294】 如本文所使用，「C2811」係指具有SEQ ID NO: 113之重鏈可變區之人類化重鏈抗體。

【0295】 如本文所使用，「C1778」係指具有SEQ ID NO: 114之重鏈可變區之人類化重鏈抗體。

【0296】 如本文所使用，「C1793」係指具有SEQ ID NO: 115之重

鏈可變區之人類化重鏈抗體。

【0297】 如本文所使用，「C2855」係指具有SEQ ID NO: 116之重鏈可變區之人類化重鏈抗體。

【0298】 如本文所使用，「C2713」係指具有SEQ ID NO: 117之重鏈可變區之人類化重鏈抗體。

【0299】 如本文所使用，「C2719」係指具有SEQ ID NO: 118之重鏈可變區之人類化重鏈抗體。

【0300】 在某些實施例中，上述PD-L1結合域包括包含SEQ ID NO: 119之序列的重鏈CDR1、包含SEQ ID NO: 120之序列的重鏈CDR2及包含SEQ ID NO: 121之序列的重鏈CDR3。

【0301】 在某些實施例中，上述PD-L1結合域包括包含SEQ ID NO: 122之序列的重鏈CDR1、包含SEQ ID NO: 123之序列的重鏈CDR2及包含SEQ ID NO: 124之序列的重鏈CDR3。

【0302】 在某些實施例中，上述PD-L1結合域包括包含SEQ ID NO: 125之序列的重鏈CDR1、包含SEQ ID NO: 126之序列的重鏈CDR2及包含SEQ ID NO: 127之序列的重鏈CDR3。

【0303】 在某些實施例中，上述PD-L1結合域包括包含SEQ ID NO: 128之序列的重鏈CDR1、包含SEQ ID NO: 129之序列的重鏈CDR2及包含SEQ ID NO: 130之序列的重鏈CDR3。

【0304】 在某些實施例中，上述PD-L1結合域包括包含SEQ ID NO: 131之序列的重鏈CDR1、包含SEQ ID NO: 132之序列的重鏈CDR2及包含SEQ ID NO: 133之序列的重鏈CDR3。

【0305】 在某些實施例中，上述PD-L1結合域包括包含SEQ ID NO:

134之序列的重鏈CDR1、包含SEQ ID NO: 135之序列的重鏈CDR2及包含SEQ ID NO: 136之序列的重鏈CDR3。

【0306】 在某些實施例中，上述PD-L1結合域包括包含SEQ ID NO: 137之序列的重鏈CDR1、包含SEQ ID NO: 138之序列的重鏈CDR2及包含SEQ ID NO: 139之序列的重鏈CDR3。

【0307】 在某些實施例中，上述PD-L1結合域包括包含SEQ ID NO: 140之序列的重鏈CDR1、包含SEQ ID NO: 141之序列的重鏈CDR2及包含SEQ ID NO: 142之序列的重鏈CDR3。

【0308】 在某些實施例中，上述PD-L1結合域包括包含SEQ ID NO: 143之序列的重鏈CDR1、包含SEQ ID NO: 144之序列的重鏈CDR2及包含SEQ ID NO: 145之序列的重鏈CDR3。

【0309】 在某些實施例中，上述PD-L1結合域包括包含SEQ ID NO: 146之序列的重鏈CDR1、包含SEQ ID NO: 147之序列的重鏈CDR2及包含SEQ ID NO: 148之序列的重鏈CDR3。

【0310】 在某些實施例中，上述PD-L1結合域包括包含SEQ ID NO: 149之序列的重鏈CDR1、包含SEQ ID NO: 150之序列的重鏈CDR2及包含SEQ ID NO: 151之序列的重鏈CDR3。

【0311】 在某些實施例中，上述PD-L1結合域包括包含SEQ ID NO: 152之序列的重鏈CDR1、包含SEQ ID NO: 153之序列的重鏈CDR2及包含SEQ ID NO: 154之序列的重鏈CDR3。

【0312】 在某些實施例中，上述PD-L1結合域包括與選自由以下組成之群的抗PD-L1抗體相同的HCDR：C71、C71v38、C239、C492、C570、570h3、C446、C2811、C1778、C1793、C2855、C2713及C2719。

【0313】在某些實施例中，上述PD-L1結合域包括：包含選自由SEQ ID NO: 107-118及223組成之群之序列的重鏈可變區。

【0314】表5示出了抗PD-L1抗體之重鏈可變區序列。下表6亦提供CDR序列。

【0315】表5. 抗PD-L1抗體之可變區之胺基酸序列(CDR用底線表示)。

抗體	VH
C71	C71.VH，SEQ ID NO: 107: EVQVVESGGGLVQSGGSLKLSCAGSGFTESAGFMVWHRQVPGKERELVALIATPSGSTNYADSVKGRFTISRDNGKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNIRGYWGQGTLVTVSS
C71v38	C71v38.VH，SEQ ID NO: 108: EVQVVESGGGLVQSGGSLRLSCAGSGFTESAGFMVWHRQVPGKERELVALIATPSGSTQYADSVKGRFTISRDNGKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNIRGYWGQGTLVTVSS
C239	C239.VH，SEQ ID NO: 109: EVQVVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNYFAMSWVRQAPGKGLEWVADIDTGGTDTDYADSVKGRFSISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAKGPREATDIRSWGQGTQVTVSS
C492	C492.VH，SEQ ID NO: 110: EVQLVESGGDLVQTGGSLRLSCSASGFTFNYFAMSWVRQAPGKGLEWVADIDTGGTDTDYADSVKGRFSISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAKGPREATDIRSWGQGTQVTVSS
C570	C570.VH，SEQ ID NO: 111: EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFSSHAMSWVRQAPGKGLEWVSDIDTSGTTTDYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAKGPREATDIRSWGQGTQVTVSS
570h3	570h3.VH，SEQ ID NO 223: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHAMSWVRQAPGKGLEWVSDIDTSGTTTDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGPREATDIRSWGQGTTVTVSS
C446	C446.VH，SEQ ID NO: 112: QVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCKASGIIFSSYLLFWYRQPPGKERELVATISSAGSSIDYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCRTWPYNYWGQGTLVTVSS
C2811	C2811.VH，SEQ ID NO: 113: QVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCAASGRTFADAAWGWFRQVPGRDREWVASISRSGDTYYEDSVKGRFTISRDNAKNTVCLQMNSLRAEDTAVYHCAARNSGAPSSIVIAYEYWGQGTQVTVSS
C1778	C1778.VH，SEQ ID NO: 114: QVQLVESGGGLVQAGGSLRLTCAASGRTFADAAWGWFRQVPGRDREWVASISRSGDTYYEDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLRAEDTAVYHCAARNSGAPSSIVIAYEYWGQGTQVTVSS

C1793	C1793.VH，SEQ ID NO: 115: QVQLVESGGGLVQAGGSLRLTCAASGRAFADAAWGWFRQVPGRDREWVA SISRSGDTYYEDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLRAEDTAVYHCAARNS GAPSSIVIAYEYWGQGTQVTVSS
C2855	C2855.VH，SEQ ID NO: 116: QVQLEESGGGLAQAGDSLRLTCAASGRTFADAAWGWFRQVPGRNREWVA SISRSGDTYYEDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLRAEDTAVYHCAARNS GAPSSIVIAYEYWGQGTQVTVSS
C2713	C2713.VH，SEQ ID NO: 117: AVQLMESGGGLVQAGGSLRLTCAASGRTFADAAWGWFRQVPGRDREWVA SISRSGDTYYEDSVKGRFTISRDYAKNTVYLQMNSLRAEDTAVYHCAARNS GAPSSIVIAYEYWGHGTQVIVSS
C2719	C2719.VH，SEQ ID NO: 118: QVQLVESGGGLVQAGGSLRLTCAASGRTFADAAWGWFRQVPGRDREWVA SISRSGDTYYEDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYHCAARNS GAPSSIVIAYEYWGQGTQVTVSS

【0316】 表6：本文所提供之抗PDL1單域抗體之CDR

抗體	VH
C71	CDR1(SEQ ID NO: 119) GFTESAGFMV CDR2(SEQ ID NO: 120) LVALIATPSGSTN CDR3(SEQ ID NO: 121) NIRGYWG
C71v38	CDR1(SEQ ID NO: 122) GFTESAGFMV CDR2(SEQ ID NO: 123) VALIATPSGSTQ CDR3(SEQ ID NO: 124) NIRGYWG
C239	CDR1(SEQ ID NO: 125) GFTFNYFAMS CDR2(SEQ ID NO: 126) IDTGGTDT CDR3(SEQ ID NO: 127) AKGPREATDIRS
C492	CDR1(SEQ ID NO: 128) GFTFNYFAMS CDR2(SEQ ID NO: 129) IDTGGTDT CDR3(SEQ ID NO: 130) AKGPREATDIRS

C570/570h3	CDR1(SEQ ID NO: 131) GFTFSSHAMS CDR2(SEQ ID NO: 132) IDTSGTTT CDR3(SEQ ID NO: 133) AKGPREATDIRS
C446	CDR1(SEQ ID NO: 134) GIIFSSYLLF CDR2(SEQ ID NO: 135) ISSAGSSI CDR3(SEQ ID NO: 136) RTWPYNY
C2811	CDR1(SEQ ID NO: 137) GRTFADAAWG CDR2(SEQ ID NO: 138) ISRSGDT CDR3(SEQ ID NO: 139) AARNSGAPSSIVIAYEY
C1778	CDR1(SEQ ID NO: 140) GRTFADAAWG CDR2(SEQ ID NO: 141) ISRSGDT CDR3(SEQ ID NO: 142) AARNSGAPSSIVIAYEY
C1793	CDR1(SEQ ID NO: 143) GRAFADAAWG CDR2(SEQ ID NO: 144) ISRSGDT CDR3(SEQ ID NO: 145) AARNSGAPSSIVIAYEY
C2855	CDR1(SEQ ID NO: 146) GRTFADAAWG CDR2(SEQ ID NO: 147) ISRSGDT CDR3(SEQ ID NO: 148) AARNSGAPSSIVIAYEY

C2713	CDR1(SEQ ID NO: 149) GRTFADAAWG CDR2(SEQ ID NO: 150) ISRSGDT CDR3(SEQ ID NO: 151) AARNSGAPSSIVIAYEY
C2719	CDR1(SEQ ID NO: 152) GRTFADAAWG CDR2(SEQ ID NO: 153) ISRSGDT CDR3(SEQ ID NO: 154) AARNSGAPSSIVIAYEY

【0317】在某些實施例中，上述PD-L1結合域包括：包含選自由SEQ ID NO: 107-118及223組成之群之序列的重鏈可變區。

【0318】在某些實施例中，上述PD-L1結合域進一步包括仍保留對PD-L1之特異性結合之一或多個胺基酸殘基取代或修飾。在某些實施例中，上述取代或修飾中之至少一者位於重鏈可變區或輕鏈可變區之CDR序列中之一或多個CDR序列中及/或非CDR序列中之一或多個非CDR序列中。

【0319】**iv. 活化受體結合域**

【0320】多特異性分子進一步包括活化受體結合域。如本文所使用，術語「活化受體」係指在免疫效應細胞(例如，吞噬細胞，如巨噬細胞)上表現之受體(例如，FcγR)，上述受體在藉由與例如Fc域結合而被活化時介導免疫效應細胞(例如，吞噬細胞，如巨噬細胞)之至少一種效應子功能或促炎性應答。在某些實施例中，本文所提供之免疫效應細胞共表現SIRPα及活化受體。

【0321】在某些實施例中，活化受體為FcγR，且活化受體結合域為Fc域。Fc域可活化巨噬細胞上之Fc受體(FcR)，以驅動由基於受體之免疫

受體酪胺酸之活化模體(ITAM)繁殖的磷酸化級聯。ITAM為存在於免疫效應細胞上之若干活化受體之胞質尾部中之保守序列，如FcR、T細胞受體及免疫球蛋白(Ig)。ITAM可以保守的胺基酸序列模體為特徵，上述胺基酸序列模體由配對的YXXL/I模體(其中Y、L及I分別係指酪胺酸、離胺酸及異白胺酸)組成，且被六至八個胺基酸之所定義間隔分開。ITAM內之殘基之磷酸化募集若干信號傳導分子用於吞噬作用活化。因此，活化受體可為在免疫效應細胞上表現之任何受體，上述免疫效應細胞可被結合且活化，以藉由包括ITAM之胞內吞噬作用信號傳導域誘導吞噬作用。

【0322】 在其他實施例中，活化受體為參與不同吞噬信號傳導或機制之受體，如Akt介導之信號傳導級聯(藉由CD19、CD28、CSFR或PDGFR受體)、增強吞噬作用之免疫效應細胞(例如，巨噬細胞)上之一組受體之聚集(藉由例如整聯蛋白或選擇蛋白)或抗原介導之細胞毒性(藉由FcDR1(CD89)受體或CD206)。

【0323】 例如，與如吞噬作用等效應子功能相關之活化受體可為可片段結晶之γ受體(FcγR)、TREM2、凝集素、清道夫受體A1(SRA1)、MARCO、CD36、CD163、CD68、CD205、CD206、FcDR1、CD207、CD209、RAGE、CD14、CD64、F4/80、CD64、CD32a、CD16a、CD89、CD19、CD28、CSFR、PDGFR、MSR1、SCARA3、COLEC12、SCARA5、SCARB1、SCARB2、dectin 1、RAGE(SR-E1)、LRP1、LRP2、ASGP、SR-PSOX、CXCL16、OLR1、SCARF1、SCARF2、CXCL16、STAB1、STAB2、SRCRB4D、SSC5D、CCR2、CX3CR1、CSF1R、Tie2、HuCRIg(L)及CD169受體或補體受體，如CR1及CR3。在某些實施例中，活化受體為FcγR。

【0324】在某些實施例中，在活化時可產生促炎性信號之活化受體包括但不限於PI3K、FcγR1、FcγR2A、FcγR2B2、FcγR2C、FcγR3A、BAH、Tyro3、Axl、Traf6、Syk、MyD88、Zap70、FcεR1、FcαR1、BAFF-R、DAP 12、NFAM1、MRC1、ItgB5、MERTK、ELMO及CD79b。

【0325】如本文所使用，術語「活化受體結合域」係指能夠與免疫效應細胞上之活化受體特異性結合之域(例如，抗體之一部分)，且此類結合導致受體之活化及其下游信號傳導(例如，免疫細胞之效應子功能或促炎性應答)。例如，活化受體結合域包括抗體之Fc域或其變異體。在某些實施例中，Fc域可源自IgG1或IgG4。

【0326】在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子之活化受體結合域結合且活化選自由以下組成之群的活化受體：可片段結晶之γ受體(FcγR)、TREM2、凝集素、清道夫受體A1(SRA1)、MARCO、CD36、CD163、CD68、CD205、CD206、FcDR1、CD207、CD209、RAGE、CD14、CD64、F4/80、CD64、CD32a、CD16a、CD89、CD19、CD28、CSFR、PDGFR、MSR1、SCARA3、COLEC12、SCARA5、SCARB1、SCARB2、dectin 1、RAGE(SR-E1)、LRPl、LRP2、ASGP、SR-PSOX、CXCL16、OLR1、SCARF1、SCARF2、CXCL16、STAB1、STAB2、SRCRB4D、SSC5D、CCR2、CX3CR1、CSF1R、Tie2、HuCRIg(L)及CD169受體或補體受體(如CR1及CR3)、PI3K、FcγR1、FcγR2A、FcγR2B2、FcγR2C、FcγR3A、BAH、Tyro3、Axl、Traf6、Syk、MyD88、Zap70、FcεR1、FcαR1、BAFF-R、DAP 12、NFAM1、MRC1、ItgB5、MERTK、ELMO及CD79b。

[0327] 在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子之活化受體結合域包括Fc域或其變異體，上述域或其變異體活化口腔細胞上之Fc受體(FcR)，如FcγRII。

[0328] 在某些實施例中，活化受體結合域包括人類IgG1(hIgG1)或人類IgG4(hIgG4)之Fc域，上述域之重鏈恆定區分別如下所示：

a)重鏈恆定區(hIgG4.S228P)，SEQ ID NO: 155(CH1區之序列用粗體及波浪底線表示(SEQ ID NO: 228)，鉸鏈區之序列用斜體表示(SEQ ID NO: 229)，且Fc區之序列用底線表示(SEQ ID NO: 230))：

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

b)重鏈恆定區(hIgG1)，SEQ ID NO: 156(CH1區之序列用粗體及波浪底線表示(SEQ ID NO: 231)，鉸鏈區之序列用斜體表示(SEQ ID NO: 232)，且Fc區之序列用底線表示(SEQ ID NO: 233))：

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0329] 本文所提供之多特異性分子亦可包括人類輕鏈恆定區(CL)，如κ鏈及λ鏈，其胺基酸序列提供如下：

[0330] 輕鏈恆定區(κ)，SEQ ID NO: 157：

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0331] 輕鏈恆定區(λ)，SEQ ID NO: 158：
GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQ
SNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0332] v. 多特異性分子之構型

[0333] 在某些實施例中，本文所提供之銜接子為包括貫穿本說明書描述之多個結合域之重組蛋白，其中上述多個結合域之各結合域具有對SIRPα、活化受體或目標抗原之特異性結合親和力，且藉由一或多個連接子彼此連接。上述一或多個連接子可具有展現出彼此互補結合之同源肽。例如，本文所提供之銜接子之SIRPα結合域與一對同源肽中之第一同源肽融合，本文所提供之銜接子之目標抗原結合域與上述一對同源肽之第二同源肽融合；因此，SIRPα結合域及目標抗原結合域可藉由上述一對同源肽中之各同源肽之間之互補結合借助於上述一對同源肽來連接。

[0334] 在某些實施例中，上述一對同源肽包括抗體或其任何互補部分之兩條重鏈、抗體或其任何互補部分之彼此互補的一對輕鏈及重鏈、展現出彼此互補結合之白胺酸拉鏈域(例如，c-Fos及c-June蛋白之結合區內之拉鏈序列)、或被設計成藉由合成連接子彼此特異性結合之合成肽。

[0335] 本文所提供之銜接子之SIRPα結合域、活化受體結合域及目標抗原結合域亦可藉由化學結合來連接，如交聯(例如，BS2G交聯劑(戊二酸雙[磺基琥珀醯亞胺基]酯、BS3交聯劑(雙辛二酸[磺基琥珀醯亞胺基]酯)、磺基-DSS、DST交聯劑(酒石酸二琥珀醯亞胺基酯)、BMPS(N-(β-順丁烯二醯亞胺丙氧基)琥珀醯亞胺酯；MBS交聯劑(m-順丁烯二醯亞胺苯甲醯基-N-羥基琥珀醯亞胺酯)；或PDPH交聯劑(3-(2-吡啶基二硫代)丙醯基醯肼))。

[0336] 在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子經組態以使

得SIRPα結合域與活化受體結合域緊密接近，以允許本文所提供之多特異性分子與在同一免疫效應細胞上共表現之SIRPα及活化受體兩者結合。如本文所使用，術語SIRPα結合域與活化受體結合域之間的「緊密接近」係指自三維角度來看兩個域之間的相對位置，其允許同一免疫效應細胞上之兩個域與分別在免疫效應細胞上共表現之SIRPα及活化受體結合。SIRPα結合域及活化受體結合域分別與在同一免疫效應細胞上共表現之SIRPα及活化受體之特異性結合可藉由例如共焦顯微鏡、螢光共振能量轉移(FRET)或單分子超解析度顯微鏡來偵測。

【0337】 本文所提供之多特異性分子之目標抗原結合域可包括與目標抗原結合之抗體域或抗體模擬域。術語「抗體域」及術語「抗體模擬域」如上定義。

【0338】 在某些實施例中，目標抗原結合抗體域(例如，腫瘤抗原結合抗體域)與活化受體結合域(例如，Fc域)之N末端連接。在某些實施例中，目標抗原結合抗體域(例如，腫瘤抗原結合抗體域)包括Fab域，視情況Fab域包括與活化受體結合域(例如，Fc域)之N末端之一連接的重鏈。在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子包括兩個目標抗原結合抗體域，上述兩個目標抗原結合抗體域中之各目標抗原結合抗體域包括Fab域，視情況上述Fab域中之各Fab域分別包括與活化受體結合域(例如，Fc域)之各N末端連接的重鏈。

【0339】 在某些實施例中，SIRPα結合域與活化受體結合域(例如，Fc域)連接或與目標抗原結合抗體域(例如，腫瘤抗原結合抗體域)連接。

【0340】 在某些實施例中，SIRPα結合域與活化受體結合域(例如，Fc域)之C末端連接。在此類實施例中，本文所提供之多特異性分子包括

目標抗原結合抗體，其中SIRPα結合域與目標抗原結合抗體之Fc區之C末端連接。說明性實施例可見於例如圖2B、6F及6G。

【0341】 在某些實施例中，目標抗原結合抗體域(例如，腫瘤抗原結合抗體域)及SIRPα結合域兩者與活化受體結合域(例如，Fc域)之N末端連接，條件為SIRPα結合域及目標抗原結合抗體域(例如，腫瘤抗原結合抗體域)不與活化受體結合域(例如，Fc域)之同一N末端連接。說明性實施例可見於例如圖6E。

【0342】 在某些實施例中，SIRPα結合域與目標抗原結合域(例如，腫瘤抗原結合Fab域)之輕鏈之C末端連接。說明性實施例可見於例如圖2A。

【0343】 在本文所提供之多特異性分子包括兩個目標抗原結合抗體域之情況下，SIRPα結合域可與兩個目標抗原結合域(例如，腫瘤抗原結合Fab域)之一的輕鏈之C末端連接；SIRPα結合域亦可與兩個目標抗原結合域(例如，腫瘤抗原結合Fab域)兩者之輕鏈之C末端連接。

【0344】 在某些其他實施例中，SIRPα結合抗體域與活化受體結合域(例如，Fc域)之N末端連接。在某些實施例中，SIRPα結合抗體域包括Fab域，視情況Fab域包括與活化受體結合域(例如，Fc域)之N末端之一連接的重鏈。在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子包括兩個SIRPα結合抗體域，上述兩個SIRPα結合抗體域中之各SIRPα結合抗體域包括Fab域，視情況上述Fab域中之各Fab域分別包括與活化受體結合域(例如，Fc域)之各N末端連接的重鏈。在此類實施例中，本文所提供之多特異性分子包括SIRPα結合抗體。在此等實施例中之某些實施例中，目標抗原結合域(例如，腫瘤抗原結合域)與活化受體結合域(例如，Fc域)或與

SIRPα結合抗體域連接。

【0345】 在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子包括SIRPα結合抗體，其中目標抗原結合域與SIRPα結合抗體之Fc區之C末端連接(參見例如圖2D、6B)或與SIRPα結合抗體之輕鏈之C末端連接(參見例如圖2C及6A)。

【0346】 在某些實施例中，目標抗原結合域(例如，腫瘤抗原結合域)與SIRPα結合Fab域之輕鏈之C末端連接。說明性實施例可見於例如圖6A。在某些實施例中，目標抗原結合域(例如，腫瘤抗原結合域)與SIRPα結合Fab域之重鏈或輕鏈之N末端連接。說明性實施例可見於例如圖6C及6D。

【0347】 如本文所使用，術語「與……連接」係指兩種組分之間的共價或非共價相互作用(例如，氫鍵、離子鍵、范德華(van der Waals)相互作用及疏水鍵)。

【0348】 下表7概述了本文所提供之多特異性分子之構型。

【0349】 **表7：本文所提供之多特異性分子之構型**

BiME	**結合域**	**形式**	**結合域所源自之抗體**	**構型**	**構成BiME之多肽鏈**
ES028-001(圖2A)	密連蛋白18.2結合域	抗體	源自hu28.H1L2	抗密連蛋白18.2抗體之輕鏈中之各輕鏈之C末端與兩個抗SIRPα scFv中之各抗SIRPα scFv之N末端融合	**第1鏈：** VL(hu28.H1L2)-CL-連接子-scFv(C25)； **第2鏈：** VH(hu28.H1L2)-CH1-Fc
	SIPRα結合域	scFv	源自C25		
ES028-005(圖2B)	密連蛋白18.2結合域	抗體	源自hu28.H1L2	抗密連蛋白18.2抗體之重鏈中之各重鏈之C末端與兩個抗SIRPα scFv中之各抗SIRPα scFv之N末端融合	**第1鏈：** VL(hu28.H1L2)-CL； **第2鏈：** VH(hu28.H1L2)-CH1-Fc-連接子-scFv(C25)
	SIPRα結合域	scFv	源自C25		

ES028-009(圖2C)	密連蛋白18.2結合域	scFv	源自hu28.H1L2	抗SIRPα抗體之輕鏈中之各輕鏈之C末端與兩個抗密連蛋白18.2 scFv中之各抗密連蛋白18.2 scFv之N末端融合	**第1鏈：** VL(C25)-CL- 連接子 -scFv(hu28.H1L2)； **第2鏈：** VH(C25)-CH1-Fc
	SIPRα結合域	抗體	源自C25		
ES028-013(圖2D)	密連蛋白18.2結合域	scFv	源自hu28.H1L2	抗SIRPα抗體之重鏈中之各重鏈之C末端與兩個抗密連蛋白18.2 scFv中之各抗密連蛋白18.2 scFv之N末端融合	**第1鏈：** VL(C25)-CL； **第2鏈：** VH(C25)-CH1-Fc-連接子-scFv(hu28.H1L2)
	SIPRα結合域	抗體	源自C25		
ES019-020(圖6A)	PD-L1結合域	sdAb	源自C71	抗SIRPα抗體之輕鏈中之各輕鏈之C末端與兩個抗PDL1 sdAb中之各抗PDL1 sdAb之N末端融合	**第1鏈：** VL(C25)-CL- 連接子-sdAb(C71)； **第2鏈：** VH(C25)-CH1-Fc
	SIPRα結合域	抗體	源自C25		
ES019-024(圖6B)	PD-L1結合域	sdAb	源自C71	抗SIRPα抗體之重鏈中之各重鏈之C末端與兩個抗PDL1 sdAb中之各抗PDL1 sdAb之N末端融合	**第1鏈：** VL(C25)-CL； **第2鏈：** VH(C25)-CH1-Fc-連接子-sdAb(C71)
	SIPRα結合域	抗體	源自C25		
ES019-025(圖6C)	PD-L1結合域	sdAb	源自C71	抗SIRPα抗體之重鏈中之各重鏈之N末端與兩個抗PDL1 sdAb中之各抗PDL1 sdAb之C末端融合	**第1鏈：** VL(C25)-CL； **第2鏈：** sdAb(C71)-連接子-VH(C25)-CH1-Fc
	SIPRα結合域	抗體	源自C25		
ES019-026(圖6D)	PD-L1結合域	sdAb	源自C71	抗SIRPα抗體之輕鏈中之各輕鏈之N末端與兩個抗PDL1 sdAb中之各抗PDL1 sdAb之C末端融合	**第1鏈：** sdAb(C71)-連接子-VL(C25)-CL； **第2鏈：** VH(C25)-CH1-Fc
	SIPRα結合域	抗體	源自C25		
ES019-029(圖6E)	PD-L1結合域	sdAb	源自C71	一種不對稱抗體，其具有靶向SIRPα之一個Fab臂以及含有兩個抗PDL1 sdAb之另一個臂；異質二聚體藉由Fc區中之杵臼突變連接	**第1鏈：** sdAb(C71)-連接子-sdAb(C71)-連接子-Fc； **第2鏈：** VH(C25)-CH1-Fc；
	SIPRα結合域	具有一個Fab臂之不對稱抗體	源自C25		

					第3鏈： VL(C25)-CL
ES019-072(圖6F)	PD-L1結合域	sdAb	源自C71	一種不對稱抗體，其中兩個抗PDL1 sdAb之C末端與Fc之N末端融合，且一個抗SIRPα Fab之N末端與Fc之C末端融合；異質二聚體藉由Fc區中之杵臼突變連接	**第1鏈：** sdAb(C71)-連接子--Fc； **第2鏈：** sdAb(C71)-連接子-Fc-VH(C25)-CH1； **第3鏈：** VL(C25)-CL
	SIPRα結合域	Fab	源自C25		
ES019-073(圖6G)	PD-L1結合域	sdAb	源自C71	一種不對稱抗體，其中兩個抗PDL1 sdAb之C末端與Fc之N末端融合，且兩個抗SIRPα Fab之N末端與Fc之C末端融合	**第1鏈：** VL(C25)-CL； **第2鏈：** sdAb(C71)-連接子-Fc-VH(C25)-CH1
	SIPRα結合域	Fab	源自C25		
ES019-079(圖6G)	PD-L1結合域	sdAb	源自C570	一種不對稱抗體，其中兩個抗PDL1 sdAb之C末端與Fc之N末端融合，且兩個抗SIRPα Fab之N末端與Fc之C末端融合	**第1鏈：** VL(C25)-CL； **第2鏈：** sdAb(C570)-連接子-Fc-VH(C25)-CH1
	SIPRα結合域	Fab	源自C25		

【0350】 **B. 多特異性分子**

【0351】 在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子包括本文所提供之SIRPα結合域、包括Fc域之本文所提供之活化受體結合域及本文所提供之目標抗原結合域。

【0352】 本文所提供之多特異性分子可呈任何合適的形式。提供如下說明性實例。在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子包括目標抗原結合抗體，上述目標抗原結合抗體包括兩條重鏈及兩條輕鏈，其中輕鏈中之各輕鏈之C末端與抗SIRPα scFv(即，SIRPα結合域)融合。上述目標抗原結合抗體包括上述目標抗原結合域及Fc域。圖2A示出了說明性實

例。

【0353】在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子包括目標抗原結合抗體，上述目標抗原結合抗體包括兩條重鏈及兩條輕鏈，其中重鏈中之各重鏈之C末端與抗SIRPα scFv(即，SIRPα結合域)融合。上述目標抗原結合抗體包括上述目標抗原結合域及Fc域。圖2B示出了說明性實例。

【0354】在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子包括抗SIRPα抗體，上述抗SIRPα抗體包括兩條重鏈及兩條輕鏈，其中輕鏈中之各輕鏈之C末端與能夠與目標抗原(即，目標抗原結合域)結合之scFv融合。上述抗SIRPα抗體包括上述SIRPα結合域及Fc域。圖2C示出了說明性實例。

【0355】在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子包括抗SIRPα抗體，上述抗SIRPα抗體包括兩條重鏈及兩條輕鏈，其中重鏈中之各重鏈之C末端與能夠與目標抗原(即，目標抗原結合域)結合之scFv融合。上述抗SIRPα抗體包括上述SIRPα結合域及Fc域。圖2D示出了說明性實例。

【0356】在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子包括抗SIRPα抗體，上述抗SIRPα抗體包括兩條重鏈及兩條輕鏈，其中輕鏈中之各輕鏈之C末端與能夠與目標抗原(即，目標抗原結合域)結合之單域抗體(sdAb)融合。上述抗SIRPα抗體包括上述SIRPα結合域及Fc域。圖6A示出了說明性實例。

【0357】在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子包括抗SIRPα抗體，上述抗SIRPα抗體包括兩條重鏈及兩條輕鏈，其中重鏈中之

各重鏈之C末端與能夠與目標抗原(即，目標抗原結合域)結合之單域抗體(sdAb)融合。上述抗SIRPα抗體包括上述SIRPα結合域及Fc域。圖6B示出了說明性實例。

【0358】在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子包括抗SIRPα抗體，上述抗SIRPα抗體包括兩條重鏈及兩條輕鏈，其中重鏈中之各重鏈之N末端與能夠與目標抗原(即，目標抗原結合域)結合之單域抗體(sdAb)融合。上述抗SIRPα抗體包括上述SIRPα結合域及Fc域。圖6C示出了說明性實例。

【0359】在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子包括抗SIRPα抗體，上述抗SIRPα抗體包括兩條重鏈及兩條輕鏈，其中輕鏈中之各輕鏈之N末端與能夠與目標抗原(即，目標抗原結合域)結合之單域抗體(sdAb)融合。上述抗SIRPα抗體包括上述SIRPα結合域及Fc域。圖6D示出了說明性實例。

【0360】在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子包括能夠分別與目標抗原結合之抗SIRPα結合域(例如，Fab)及單域抗體(sdAb)，上述抗SIRPα結合域及單域抗體各自與上述Fc域之多肽鏈之N末端融合。圖6E示出了說明性實例。

【0361】在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子包括兩條重鏈，上述兩條重鏈各自包括與上述Fc域之多肽鏈之N末端融合的能夠與目標抗原結合之單域抗體(sdAb)，且進一步包括與上述Fc域之上述多肽鏈之一的C末端融合之至少一個抗SIRPα結合域。在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子包括與上述Fc域之上述多肽鏈之一的C末端融合之一個抗SIRPα結合域。圖6F示出了說明性實例。

【0362】在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子包括兩個抗SIRPα結合域，上述兩個抗SIRPα結合域各自與上述Fc域之上述多肽鏈之一的C末端融合。圖6G示出了說明性實例。

【0363】在此等實施例中之某些實施例中，上述靶結合域為密連蛋白18.2結合域或PD-L1結合域。

【0364】在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子包括包含SEQ ID NO: 23-64(源自C25、hu025.021、hu025.033、hu025.023、hu025.059、hu025.060、C15、C42、C59及C73)之一或多個(例如，1個、2個、3個、4個、5個或6個)CDR序列之SIRPα結合域、包含SEQ ID NO: 77-106及225(源自hu26.H1L1、hu26.H1L2、hu26.H1L2(S92A)、hu26.H3L1、hu26.H3L2、hu28.H1L2、C10、C29及C30)之一或多個(例如，1個、2個、3個、4個、5個或6個)CDR序列之密連蛋白18.2結合域及/或包含SEQ ID NO: 119-154及223(源自C71、C71v38、C239、C492、C570、570h3、C446、C2811、C1778、C1793、C2855、C2713及C2719)之一或多個(例如，1個、2個、3個、4個、5個或6個)CDR序列之PD-L1結合域。

【0365】在某些實施例中，SIRPα/密連蛋白18.2/PD-L1結合域包括抗體域或抗體模擬域。在某些實施例中，抗體域選自由以下組成之群：Fab、VHH、單鏈Fv(scFv)、雙功能抗體、Fab'、$F(ab')_2$、Fd、Fv片段、二硫鍵穩定之Fv片段(dsFv)、$(dsFv)_2$、雙特異性dsFv(dsFv-dsFv')、二硫鍵穩定之雙功能抗體(ds雙功能抗體)、$F(ab)_2$、scFv二聚體(二價雙功能抗體)、駱駝化單域抗體(adAb)、奈米抗體、四功能抗體、域抗體或二價域抗體。在某些實施例中，抗體模擬域選自由以下組成之群：胞內抗體(例

如，纖連蛋白域)、單體、線性肽、蛋白A之Z域(親和體)、γ-B結晶域、泛素域、胱抑素域、Sac7d域、三螺旋捲曲螺旋域、脂質運載蛋白域、膜受體之A域、錨蛋白重複模體、Fyn之SH3域、蛋白酶抑制劑之庫尼茲域、纖連蛋白之III型域(微型抗體)、DARPin域、碳水化合物結合模組32-2。

【0366】 在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子包括：

a)SIRPα結合域，上述SIRPα結合域包括：

包含SEQ ID NO: 23之序列的重鏈CDR1、包含SEQ ID NO: 24之序列的重鏈CDR2及包含SEQ ID NO: 25之序列的重鏈CDR3；及/或包含SEQ ID NO: 26之序列的輕鏈CDR1、包含SEQ ID NO: 27之序列的輕鏈CDR2及包含SEQ ID NO: 28之序列的輕鏈CDR3；

b)密連蛋白18.2結合域，上述密連蛋白18.2結合域包括：

i)包含SEQ ID NO: 83之序列的重鏈CDR1、包含SEQ ID NO: 84之序列的重鏈CDR2及包含SEQ ID NO: 85之序列的重鏈CDR3，及/或包含SEQ ID NO: 86之序列的輕鏈CDR1、包含SEQ ID NO: 87之序列的輕鏈CDR2及包含SEQ ID NO: 88之序列的輕鏈CDR3；或

ii)包含SEQ ID NO: 77之序列的重鏈CDR1、包含SEQ ID NO: 78之序列的重鏈CDR2及包含SEQ ID NO: 79之序列的重鏈CDR3，及/或包含SEQ ID NO: 80之序列的輕鏈CDR1、包含SEQ ID NO: 81之序列的輕鏈CDR2及包含SEQ ID NO: 223之序列的輕鏈CDR3；及/或

c)PD-L1結合域，上述PD-L1結合域包括：

i)包含SEQ ID NO: 119之序列的重鏈CDR1、包含SEQ ID NO: 120之序列的重鏈CDR2及包含SEQ ID NO: 121之序列的重鏈CDR3；或

ii)包含SEQ ID NO: 131之序列的重鏈CDR1、包含SEQ ID NO: 132

之序列的重鏈CDR2及包含SEQ ID NO: 133之序列的重鏈CDR3。

【0367】 在某些實施例中，SIRPα結合域包括重鏈可變區，上述重鏈可變區包括選自由SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19及21組成之群的序列或與其具有至少80%序列一致性但仍保留對SIRPα(例如，人類SIRPα)之特異性結合親和力之同源序列；及/或輕鏈可變區，上述輕鏈可變區包括選自由SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20及22組成之群的序列或與其具有至少80%序列一致性但仍保留對SIRPα(例如，人類SIRPα)之特異性結合親和力之同源序列。

【0368】 在某些實施例中，SIRPα結合域包括抗SIRPα scFv。在某些實施例中，scFv自N末端至C末端包括視情況藉由連接子(例如，多肽連接子)與輕鏈可變區連接之重鏈可變區。可替代地，在某些實施例中，scFv自N末端至C末端包括視情況藉由連接子(例如，多肽連接子)與重鏈可變區連接之輕鏈可變區。在某些實施例中，抗SIRPα scFv包括SEQ ID NO: 226之胺基酸序列。

【0369】 在某些實施例中，密連蛋白18.2結合域包括重鏈可變區，上述重鏈可變區包括選自由SEQ ID NO: 65、68、69、71、73及75組成之群的序列或與其具有至少80%序列一致性但仍保留對密連蛋白18.2(例如，人類密連蛋白18.2)之特異性結合親和力之同源序列；及/或輕鏈可變區，上述輕鏈可變區包括選自由SEQ ID NO: 66、67、70、72、74、76及224組成之群的序列或與其具有至少80%序列一致性但仍保留對密連蛋白18.2(例如，人類密連蛋白18.2)之特異性結合親和力之同源序列。

【0370】 在某些實施例中，密連蛋白18.2結合域包括抗密連蛋白18.2 scFv。在某些實施例中，scFv自N末端至C末端包括視情況藉由連接

子(例如，多肽連接子)與輕鏈可變區連接之重鏈可變區。可替代地，在某些實施例中，scFv自N末端至C末端包括視情況藉由連接子(例如，多肽連接子)與重鏈可變區連接之輕鏈可變區。在某些實施例中，抗密連蛋白18.2 scFv包括SEQ ID NO: 227之胺基酸序列。

【0371】 在某些實施例中，PD-L1結合域包括重鏈可變區，上述重鏈可變區包括選自由SEQ ID NO: 107-118及223組成之群的序列或與其具有至少80%序列一致性但仍保留對PD-L1(例如，人類PD-L1)之特異性結合親和力之同源序列。

【0372】 各種技術可用於產生此類抗原結合域。說明性方法包括完整抗體之酶消化(參見例如，Morimoto等人, Journal of Biochemical and Biophysical Methods 24:107-117 (1992)；以及Brennan等人, Science, 229:81 (1985))、藉由如大腸桿菌(E. Coli)等宿主細胞進行之重組表現(例如，對於Fab、Fv及ScFv抗體片段)以及如上文討論之自噬菌體展示文庫篩選(例如，對於ScFv)。用於產生抗體片段之其他技術對熟練的從業者來說將為顯而易見的。

【0373】 在某些實施例中，SIRPα結合域及/或密連蛋白18.2結合域為或包括scFv或Fab。在以下文獻中描述了scFv之產生：例如WO 93/16185；美國專利第5,571,894號；以及第5,587,458號。scFv可在胺基端或羧基末端與效應子蛋白融合以提供融合蛋白(參見例如， Antibody Engineering, Borrebaeck編)。scFv可包括與VL直接連接或藉由肽連接子連接之VH。在某些實施例中，VH可位於scFv之N末端處且VL可位於C末端處。在某些實施例中，VL可位於scFv之N末端且VH可位於C末端處。

【0374】 在某些實施例中，SIRPα結合域、目標抗原結合域(例如，

密連蛋白18.2結合域/PD-L1結合域)及活化受體結合域藉由肽連接子連接。肽連接子可包括由蘇胺酸/絲胺酸及甘胺酸構成之單個或重複序列，如 TGGGG(SEQ ID NO: 183)、GGGGS(SEQ ID NO: 184)、GGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 185)、(Gly4Ser)3(SEQ ID NO: 186)或SGGGG(SEQ ID NO: 187)或其串聯重複序列(例如，2個、3個、4個或更多個重複序列)。在某些實施例中，肽連接子包括GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 34)。在某些實施例中，肽連接子包括或為(Gly4Ser)3(SEQ ID NO: 186)。

【0375】 **C. 多特異性分子之表徵**

【0376】 在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子能夠與人類SIRPα及表現CD47之細胞表面標記(例如，在表現CD47之細胞之表面上表現之人類密連蛋白18.2或PD-L1)兩者特異性結合。本文所提供之多特異性分子保留對人類SIRPα及人類密連蛋白18.2/人類PD-L1兩者之特異性結合親和力，在某些實施例中，在上述方面至少與母源抗體相當或甚至更好。

【0377】 多特異性分子之結合可由「半最大有效濃度」(EC_{50})值表示，上述值係指觀察到抗體之最大效應(例如，結合或抑制等)之50%之抗體的濃度。EC_{50}值可藉由此項技術中已知之方法，例如夾心分析，如ELISA、西方墨點法、流式細胞量測分析及其他結合分析來量測。

【0378】 本文所提供之抗原結合域的結合親和力亦可由K_D值表示，其代表當抗原與抗原結合分子之間的結合達到平衡時解離速率與締合速率之比率(k_{off}/k_{on})。可使用此項技術中已知之合適方法(包括例如流式細胞術分析)適當地確定抗原結合親和力(例如，K_D)。在一些實施例中，抗原

結合域與不同濃度之抗原之結合可藉由流式細胞術來確定，所確定之平均螢光強度(MFI)可首先針對抗原結合域之濃度作圖，然後可藉由將特異性結合螢光強度(Y)及抗體濃度(X)之依賴性擬合至一個位點飽和方程中來計算K_D值：$Y=B_{max}*X/(K_D + X)$，使用Prism版本5 (GraphPad Software, San Diego, CA)，其中B_{max}係指所測試之抗原結合域與抗原之最大特異性結合。

【0379】 在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子以不超過以下之結合親和力(K_D)與人類SIRPα特異性結合：25×10^{-8} M、20×10^{-8} M、15×10^{-8} M、12×10^{-8} M、10×10^{-8} M、9×10^{-8} M、8×10^{-8} M、7×10^{-8} M、6×10^{-8} M、5×10^{-8} M、4×10^{-8} M、3×10^{-8} M、2×10^{-8} M或1×10^{-8} M，如藉由Octet分析所量測。

【0380】 在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子以不超過1×10^{-12} M之結合親和力(K_D)與人類密連蛋白18.2特異性結合，如藉由Octet分析所量測。

【0381】 在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子以不超過以下之結合親和力(K_D)與人類PD-L1特異性結合：70×10^{-8} M、65×10^{-8} M、60×10^{-8} M、55×10^{-8} M、50×10^{-8} M、45×10^{-8} M、40×10^{-8} M、35×10^{-8} M、30×10^{-8} M、25×10^{-8} M、20×10^{-8} M、15×10^{-8} M、12×10^{-8} M、10×10^{-8} M、9×10^{-8} M、8×10^{-8} M、7×10^{-8} M、6×10^{-8} M、5×10^{-8} M、4×10^{-8} M、3×10^{-8} M、2×10^{-8} M或1×10^{-8} M，如藉由Octet分析所量測。

【0382】 本文所提供之多特異性分子對CD47及SIRPα相互作用或PD-1及PD-L1相互作用之阻斷作用可藉由各種技術如螢光素酶報導基因分

析、競爭性ELISA分析及競爭性FACS分析來量測，其可在IC50中表現。用於阻斷CD47及SIRPα相互作用之IC50表示本文所提供之多特異性分子之濃度，在上述濃度下，在存在本發明之多特異性分子之情況下，CD47與SIRPα之結合降低了50%。用於阻斷PD-1及PD-L1相互作用之IC50表示本文所提供之多特異性分子之濃度，在上述濃度下，在存在本發明之多特異性分子之情況下，PD-1與PD-L1之結合降低了50%。在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子的用於阻斷PD-1及PD-L1相互作用之IC50與抗PD-1 C71之IC50相當。

【0383】 在某些實施例中，本文所提供之SIRPα結合域的用於阻斷SIRPα及CD47相互作用之IC50值不超過6.0 nM、5.0 nM、4.0 nM、3.80 nM、3.60 nM、3.0 nM、2.90 nM、2.88 nM、2.86 nM、2.80 nM、2.78 nM、2.76 nM、2.74 nM、2.70 nM、2.64 nM、2.40 nM、2.20 nM、2.0 nM、1.0 nM、0.4 nM、0.3 nM、0.2 nM、0.18 nM、0.16 nM、0.14 nM、0.12 nM，如藉由競爭性ELISA分析或競爭性FACS分析所量測。在某些實施例中，本文所提供之SIRPα結合域的用於阻斷SHP-1募集之IC50值不超過6.0 nM、不超過5.0 nM、不超過4.0 nM、不超過3.80 nM、不超過3.60 nM、不超過3.0 nM、不超過2.90 nM、不超過2.88 nM、不超過2.86 nM、不超過2.80 nM、不超過2.78 nM、不超過2.76 nM、不超過2.74 nM、不超過2.70 nM、不超過2.64 nM、不超過2.40 nM、不超過2.20 nM、不超過2.0 nM、不超過1.0 nM、不超過0.4 nM、不超過0.3 nM、不超過0.2 nM、不超過0.18 nM、不超過0.16 nM、不超過0.14 nM、不超過0.12 nM、不超過0.10 nM、不超過0.09 nM、不超過0.08 nM或不超過0.07 nM，如藉由競爭性ELISA分析或競爭性FACS分析所量測。

【0384】 **D. 變異體**

【0385】 本文所提供之多特異性分子亦涵蓋其各種變異體。在某些實施例中，變異體包括如表2、4及6中提供之一或多個CDR序列、表1、3及5中提供之一或多個可變區序列(但不在任何CDR序列中)及/或恆定區(例如，Fc區)中之一或多個修飾或取代。此類變異體保留其母源抗體對SIRPα、密連蛋白18.2及/或PD-L1之特異性結合親和力，但具有由修飾或取代賦予之一或多種令人期望的性質。例如，變異體可具有改善的抗原結合親和力、改善的生產力、改善的穩定性、改善的糖基化模式、降低的糖基化風險、減少的脫胺基作用、減少或耗竭的效應子功能、改善的FcRn受體結合、增加的藥物動力學半衰期、pH敏感性及/或與結合之相容性(例如，一或多個引入之半胱胺酸殘基)。

【0386】 可使用此項技術中已知之方法，例如「丙胺酸掃描誘變」，篩選母源抗體序列以鑑定合適的或較佳的待修飾或取代之殘基(參見例如Cunningham及Wells (1989) Science, 244:1081-1085)。簡言之，可鑑定靶殘基(例如，帶電殘基，如Arg、Asp、His、Lys及Glu)且由中性或帶負電胺基酸(例如，丙胺酸或聚丙胺酸)替代，且產生經修飾之抗體，且針對所關注性質對其進行篩選。若在特定胺基酸位置處之取代表現出所關注功能變化，則上述位置可被鑑定為進行修飾或取代之潛在殘基。可藉由用不同類型之殘基(例如，半胱胺酸殘基、帶正電殘基等)取代來進一步評估潛在殘基。

【0387】 在某些實施例中，本文所提供之SIRPα結合域、密連蛋白18.2結合域及/或PD-L1結合域包括一或多個CDR序列及/或一或多個FR序列及/或一或多個可變區序列中之一或多個胺基酸殘基取代。在某些實施

例中，變異體包括CDR序列及/或FR序列及/或一或多個可變區序列中總共不超過10個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個或1個取代。

【0388】在某些實施例中，SIRPα結合域包括1個、2個、3個、4個、5個或6個CDR序列，上述序列與選自SEQ ID NO: 23-64及198之1個、2個、3個、4個、5個或6個序列具有至少80%(例如，至少85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%)序列一致性，且同時以相對於其母源抗體而言類似或甚至更高的水準保留了對SIRPα之結合親和力。

【0389】在某些實施例中，SIRPα結合域包括一或多個可變區序列，上述一或多個可變區序列與選自SEQ ID NO: 1-22之一或多個序列具有至少80%(例如，至少85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%)序列一致性，且同時以相對於其母源抗體而言類似或甚至更高的水準保留了對SIRPα之結合親和力。在一些實施例中，在選自SEQ ID NO: 1-22之可變區序列中已經取代、插入或缺失總共1至10個胺基酸。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在CDR之外的區中(例如，在FR中)。

【0390】在某些實施例中，密連蛋白18.2結合域包括1個、2個、3個、4個、5個或6個CDR序列，上述序列與選自SEQ ID NO: 77-106及225之1個、2個、3個、4個、5個或6個序列具有至少80%(例如，至少85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%)序列一致性，且同時以相對於其母源抗體而言類似或甚至更高的水準保留了對密連蛋白18.2之結合親和力。

【0391】在某些實施例中，密連蛋白18.2結合域包括一或多個可變

區序列，上述一或多個可變區序列與選自SEQ ID NO: 65-76及224之一或多個序列具有至少80%(例如，至少85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%)序列一致性，且同時以相對於其母源抗體而言類似或甚至更高的水準保留了對密連蛋白18.2之結合親和力。在一些實施例中，在選自SEQ ID NO: 65-76及224之可變區序列中取代、插入或缺失總共1至10個胺基酸。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在CDR之外的區中(例如，在FR中)。

【0392】 在某些實施例中，PD-L1結合域包括1個、2個或3個CDR序列，上述序列與選自SEQ ID NO: 119-154之1個、2個或3個序列具有至少80%(例如，至少85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%)序列一致性，且同時以相對於其母源抗體而言類似或甚至更高的水準保留了對PD-L1之結合親和力。

【0393】 在某些實施例中，PD-L1結合域包括一或多個可變區序列，上述一或多個可變區序列與選自SEQ ID NO: 107-118及223之一或多個序列具有至少80%(例如，至少85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%)序列一致性，且同時以相對於其母源抗體而言類似或甚至更高的水準保留了對PD-L1之結合親和力。在一些實施例中，在選自SEQ ID NO: 107-118及223之可變區序列中取代、插入或缺失總共1至10個胺基酸。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在CDR之外的區中(例如，在FR中)。

【0394】 **i. 糖基化變異體**

【0395】 本文所提供之多特異性分子亦涵蓋糖基化變異體，可獲得上述糖基化變異體以增加或減少多特異性分子之抗原結合域或活化受體域

之糖基化程度。

【0396】 本文所提供之多特異性分子可包括具有側鏈之一或多個胺基酸殘基，碳水化合物部分(例如，寡醣結構)可連接至上述側鏈。抗體抗原結合域之糖基化通常為N-連接或O-連接。N連接係指碳水化合物部分連接至天冬醯胺殘基(例如，如天冬醯胺-X-絲胺酸及天冬醯胺-X-蘇胺酸等三肽序列中之天冬醯胺殘基)之側鏈，其中X為除了脯胺酸之外的任何胺基酸。O連接糖基化係指將糖N-乙醯半乳糖胺、半乳糖或木糖之一與羥基胺基酸連接，最常見的為與絲胺酸或蘇胺酸連接。可很方便地移除天然糖基化位點，例如藉由改變胺基酸序列，使得存在於上述序列中之上述三肽序列(對於N連接糖基化位點)或者絲胺酸或蘇胺酸殘基(對於O連接糖基化位點)中之一者被取代。可藉由引入此類三肽序列或者絲胺酸或蘇胺酸殘基以類似的方式產生新的糖基化位點。

【0397】 **ii. 半胱胺酸工程化變異體**

【0398】 本文所提供之多特異性分子亦涵蓋半胱胺酸工程化變異體，上述變異體包括一或多個引入之游離半胱胺酸胺基酸殘基。

【0399】 游離半胱胺酸殘基不為二硫鍵之一部分。半胱胺酸工程化變異體可用於藉由例如順丁烯二醯亞胺或鹵代乙醯基在經工程化半胱胺酸之位點處與例如細胞毒性化合物及/或成像化合物、標記或放射性同位素等結合。用於工程化抗體多肽以引入游離半胱胺酸殘基之方法為此項技術中已知的，參見例如WO2006/034488。

【0400】 **iii. Fc變異體**

【0401】 本文所提供之多特異性分子亦涵蓋Fc變異體，上述Fc變異體包括在其Fc區及/或鉸鏈區處之一或多個胺基酸殘基修飾或取代，例如

以提供改變的效應子功能，如ADCC，ADCP及CDC。在此項技術中已經描述了藉由抗體工程化改變ADCC活性之方法，參見例如Shields RL.等人, J Biol Chem. 2001. 276(9): 6591-604；Idusogie EE.等人, J Immunol. 2000.164(8):4178-84；Steurer W.等人, J Immunol. 1995, 155(3): 1165-74；Idusogie EE.等人, J Immunol. 2001, 166(4): 2571-5；Lazar GA.等人, PNAS, 2006, 103(11): 4005-4010；Ryan MC.等人, Mol. Cancer Ther., 2007, 6: 3009-3018；Richards JO,.等人, Mol. Cancer Ther. 2008, 7(8): 2517-27；Shields R. L.等人, J. Biol. Chem, 2002, 277: 26733-26740；Shinkawa T.等人, J. Biol. Chem, 2003, 278: 3466-3473。

【0402】本文所提供之抗體之CDC活性亦可例如藉由改善或減少C1q結合及/或CDC來改變(參見例如WO99/51642；Duncan及Winter Nature 322:738-40 (1988)；美國專利第5,648,260號；美國專利第5,624,821號)；以及關於Fc區變異體之其他實例之WO94/29351。可將選自Fc區之胺基酸殘基329、331及322之一或多個胺基酸替換為不同的胺基酸殘基，以改變C1q結合及/或減少或消除補體依賴性細胞毒性(CDC)(參見Idusogie等人之美國專利第6,194,551號)。亦可引入一或多個胺基酸取代，以改變抗體固定補體之能力(參見Bodmer等人之PCT公開案WO 94/29351)。

【0403】術語「抗體依賴性細胞吞噬作用」及「ADCP」係指一種過程，抗體包被之細胞或顆粒藉由上述過程藉由與免疫球蛋白Fc區結合之吞噬免疫細胞(例如，巨噬細胞、嗜中性球及樹突狀細胞)全部或部分地內化。藉由抗體工程化改變抗體之ADCP活性之方法為此項技術中已知的，參見例如，Kellner C等人, Transfus Med Hemother, (2017)44:327-336及

Chung AW等人, AIDS, (2014) 28:2523-2530。Fc變異體之實例為此項技術中已知的，參見例如，Wang等人, Protein Cell 2018, 9(1): 63-73及Kang等人, Exp & Mol., Med. (2019) 51:138，上述文獻以其整體併入本文。

【0404】 i)具有增強的效應子功能之Fc變異體

【0405】 在某些實施例中，本文所提供之Fc變異體相對於野生型Fc(例如，IgG1之Fc)具有增加的ADCC及/或增加的對Fcγ受體(例如，FcγRI(CD64)、FcγRII(CD32)及/或FcγRIII(CD16))之親和力。在某些實施例中，Fc變異體包括以下位置中之一或多個位置處之一或多個胺基酸取代：Fc區之234、235、236、238、239、240、241、243、244、245、246、247、248、249、252、254、255、256、258、260、262、263、264、265、267、268、269、270、272、274、276、278、280、283、285、286、289、290、292、293、294、295、296、298、299、300、301、303、304、305、307、309、312、313、315、320、322、324、325、326、327、329、330、331、332、333、334、335、337、338、339、340、345、360、373、376、378、382、388、389、396、398、414、416、419、430、433、434、435、436、437、438、439及440(參見Presta之WO 00/42072、Lazar之WO2006/019447及WO2016/196228，上述文獻以其整體併入本文)，其中Fc區中之殘基之編號為如Kabat中之EU索引之編號(參見，Kabat E.A.等人, Sequences of Proteins of immunological Interest, 第5版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., (1991))。增加的效應子功能之例示性取代包括但不限於234Y、235Q、236A、236W、239D、239E、239M、243L、

247I、268D、267E、268D、268E、268F、270E、280H、290S、292P、298A、298D、298V、300L、305I、324T、326A、326D、326W、330L、330M、333S、332D、332E、298A、333A、334A、334E、326A、247I、339D、339Q、345R、280H、290S、298D、298V、243L、292P、300L、396L、305I、396L、430G、440Y或其任何組合(如239D/332E、239D/332E/330L、236A/332E、236A/239D/332E、268F/324T、267E/268F、267E/324T及267E/268F/324T)(參見，WO2016/196228；Richards等人 (2008) *Mol. Cancer Therap.* 7:2517；Moore等人 (2010) *mAbs* 2:181；及Strohl (2009), *Current Opinion in Biotechnology* 20:685-691)。

【0406】 示出位置256、290、298、333、334及339處之特異性突變以改善與FcγRIII之結合。另外，示出以下組合突變體以改善FcγRIII結合：一條重鏈中之T256A/S298A、S298A/E333A、S298A/K224A、F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L、S298A/E333A/K334A及L234Y/L235Q/G236W/S239M/H268D/D270E/S298A及相對的重鏈中之D270E/K326D/A330M/K334E(具有增強的FcγRIII結合及ADCC活性)。具有與FcγRIIIa之強烈增強的結合之其他Fc變體包括具有S239D/I332E及S239D/I332E/A330L突變之變體(其示出對FcγRIIIa親和力之最大增加、對FcγRIIb結合之降低及強細胞毒性活性)以及具有L235V、F243L、R292P、Y300L、V305I及P396L突變之變體(其展現出增強的FcγRIIIa及伴隨增強的ADCC活性)。(參見Lazar等人 (2006) Proc. Nat'l Acad Sci. 103:4005；Awan等人 (2010) Blood 115: 1204；Desjarlais及Lazar (2011) Exp. Cell Res；Stavenhagen等人 (2007) *Cancer Res* 67:8882)。可引入增

加與C1q結合之修飾以便增強CDC活性。例示性修飾包括IgG2中之K326(例如，K326W)及/或E333修飾、或IgG1中之單獨或組合之S267E/H268F/S324T修飾(參見Idusogie等人 (2001) J. Immunol. 166:2571；Moore等人 (2010) mAbs 2: 181)。其他例示性修飾包括K326W/E333S、S267E/H268F/S324T及E345R/E430G/S440Y。

【0407】 ii)具有降低的效應子功能之Fc

【0408】 在某些實施例中，本文所提供之Fc變體相對於野生型Fc(例如，IgG1之Fc)具有降低的效應子功能，且包括選自由以下組成之群的位置處之一或多個胺基酸取代：Fc區之220、226、229、233、234、235、236、237、238、267、268、269、270、297、309、318、320、322、325、328、329、330及331(參見WO2016/196228；Richards等人 (2008) *Mol. Cancer Therap.* 7:2517；Moore等人 (2010) *mAbs* 2:181；及Strohl (2009) *Current Opinion in Biotechnology* 20:685-691)，其中Fc區中之殘基之編號為如Kabat中之EU索引之編號。降低的效應子功能之例示性取代包括但不限於220S、226S、228P、229S、233P、234V、234G、234A、234F、234A、235A、235G、235E、236E、236R、237A、237K、238S、267R、268A、268Q、269R、297A、297Q、297G、309L、318A、322A、325L、328R、330S、331S或其任何組合(參見WO2016/196228；及Strohl (2009), *Current Opinion in Biotechnology* 20:685-691)。

【0409】 在某些實施例中，本文所提供之Fc變體為IgG1同型，且包括選自由以下組成之群的一或多個胺基酸取代：L234A、L234F、L234V、F234A、V234A、L235A、L235E、G237A、P238S、H268Q、H268A、N297A、N297Q、N297G、V309L、A330S及P331S或其任何組

合(如L234A/L235A)。在某些實施例中，本文所提供之Fc變體為IgG2同型，且包括選自由以下組成之群的一或多個胺基酸取代：H268Q、V309L、A330S、P331S、V234A、G237A、P238S、H268A及其任何組合。在某些實施例中，本文所提供之Fc變體為IgG4同型，且包括選自由以下組成之群的一或多個胺基酸取代：S228P、F234A、L235E、L235A、G237A、E318A、N297A、N297Q、N297G及其任何組合。

【0410】 **iii)具有與FcRn之改變的結合之Fc**

【0411】 在某些實施例中，Fc變體包括在pH 6.0下改善與新生兒Fc受體(FcRn)之結合親和力同時在pH 7.4下保留最小結合之一或多個胺基酸取代。此類變體可具有延長的藥物動力學半衰期，因為上述變體在酸性pH下與FcRn結合，使其得以免於在溶酶體中降解，且接著被轉移且釋放至細胞外。工程化抗體及其抗原結合片段以提高與FcRn之結合親和力之方法為此項技術中眾所周知的，參見例如Vaughn, D.等人, Structure, 6(1): 63-73, 1998；Kontermann, R.等人, Antibody Engineering, 第1卷, 第27章: Engineering of the Fc region for improved PK, 由Springer出版, 2010年；Yeung, Y.等人, Cancer Research, 70: 3269-3277 (2010)；Hinton, P.等人, J. Immunology, 176:346-356 (2006)；Petkova等人 (2006) Int. Immunol. 18:1759；Ball Acqua等人 J. Immunology 2002, 169:5171-5180；Dall'Acqua WF.等人, J Biol Chem. 281:23514-23524 (2006)；Zalevsky J等人, Nat Biotechnol.; 28:157-159 (2010)；WO 2009/086320；US 6,277,375；US 6,821,505；WO 97/34631；及WO 2002/060919。

【0412】 當投與時可能導致抗體之血清半衰期增加的Fc修飾之非限

制性實例包括例如在選自以下之一或多個位置處之取代：234(例如，具有F)、235(例如，具有Q)、238(例如，具有D)、250(例如，具有E或Q)、252(例如，具有L/Y/F/W或T)、254(例如，具有S或T)、256(例如，具有S/R/Q/E/D或T)；259(例如，具有I)；272(例如，具有A)、305(例如，具有A)、307(例如，具有A或P)、308(例如，具有F、C或P)、311(例如，具有A或R)、312(例如，具有A)、322(例如，Q)、328(例如，E)、331(例如，具有A)、378(例如，具有A)、380(例如，具有A)、382(例如，具有A)、428(例如，具有L或F)、432(例如，具有C)、433(例如，具有H/L/R/S/P/Q或K)、434(例如，具有H/F或Y或S或A或W)、435(例如，具有H)、436(例如，具有L)及437(例如，具有C)(所有位置藉由EU進行編號)(參見WO 2016049000A2；WO 2020052692；WO 2016196228)。在一些實施例中，Fc變體包括選自由以下組成之群的一或多個胺基酸取代：234F、235Q、238D、250Q、252T、252Y、254T、256E、259I、272A、305A、307A、308F、311A、322Q、328E、331S、380A、428L、432C、433K、433S、434S、434Y、434F、434W、434A、435H、436L、437C及其任何組合。在一些實施例中，Fc修飾包括選自以下之一個或一對或一組修飾：a)428L(例如，M428L)及434S(例如，N434S)取代；428L、259I(例如，V259I)及308F(例如，V308F)取代；b)433K(例如，H433K)及434(例如，N434Y或N434F)取代；c)252Y、254T及256E(例如，M252Y、S254T及T256E)取代；d)250Q及428L取代(例如，T250Q及M428L)；e)307A、380A及434A取代(例如，T307A、E380A及N434A)；f)P238D及L328E取代；g)L234F、L235Q、K322Q，M252T、S254T及T256E取代；以及h)及L432C、H433S、N434W、Y436L及

T437C取代。

【0413】 在一些實施例中，雜交IgG同型可用於增加抗體之FcRn結合及半衰期。雜交Ig可由兩種或更多種同型產生。例如，IgG1/IgG3雜交變體可藉由在兩種同型不同的位置處用來自IgG3之胺基酸取代CH2及/或CH3區中之IgG1位置來構築。在一些實施例中，雜交Ig可包括此處所揭示之一或多個修飾(例如，取代)。

【0414】 **E. 結合物**

【0415】 在一些實施例中，本文所提供之多特異性分子進一步包括結合物部分。結合物部分可與多特異性分子連接。結合物部分為可與多特異性分子連接之非蛋白質部分。設想的是，多種結合物部分可與本文所提供之多特異性分子連接(參見例如，「Conjugate Vaccines」，Contributions to Microbiology and Immunology, J. M. Cruse及R. E. Lewis, Jr. (編), Carger Press, New York, (1989))。此等結合物部分可藉由共價結合、親和力結合、嵌入、配位結合、錯合、締合、共混或添加等方法與多特異性分子連接。

【0416】 在某些實施例中，本文所揭示之多特異性分子可被工程化成含有表位結合部分之外的可用於與一或多個結合物結合之特異性位點。例如，此類位點可包括一或多個反應性胺基酸殘基，例如半胱胺酸或組胺酸殘基，以促進與結合物共價連接。

【0417】 在某些實施例中，多特異性分子可間接地或藉由另一結合物部分與結合物部分連接。例如，多特異性分子可與生物素結合，然後與及親和素結合之第二結合物部分間接結合。結合物部分可為清除改質劑、毒素(例如，化學治療劑)、可偵測標記(例如，放射性同位素、鑭系元

素、發光標記、螢光標記或酶受質標記)或純化部分。

【0418】「毒素」可為對細胞有害或可損傷或殺死細胞之任何藥劑。毒素之實例包括但不限於紫杉醇、細胞鬆弛素B、短桿菌肽D、溴化乙錠、吐根鹼、絲裂黴素、依託泊苷(etoposide)、替尼泊苷(tenoposide)、長春新鹼(vincristine)、MMAE、MMAF、DM1、長春鹼(vinblastine)、秋水仙鹼(colchicin)、阿黴素(doxorubicin)、柔紅黴素(daunorubicin)、二羧基炭疽菌素二酮(dihydroxy anthracin dione)、米托蒽醌(mitoxantrone)、光神黴素(mithramycin)、放線菌素D(actinomycin D)、1-去氫睾酮、糖皮質激素、普魯卡因(procaine)、丁卡因(tetracaine)、利多卡因(lidocaine)、普萘洛爾(propranolol)、嘌呤黴素(puromycin)及其類似物、抗代謝物(例如，甲胺蝶呤、6-巰基嘌呤、6-硫鳥嘌呤、阿糖胞苷、5-氟尿嘧啶達卡巴嗪)、烷化劑(例如，氮芥、塞替派苯丁酸氮芥(thioepa chlorambucil)、美法侖(melphalan)、卡莫司汀(carmustine)(BSNU)及洛莫司汀(lomustine)(CCNU)、環磷醯胺、白消安(busulfan)、二溴甘露醇、鏈脲黴素(streptozotocin)、絲裂黴素C(mitomycin C)及二氯二胺鉑(II)(DDP)順鉑)、蒽環黴素(anthracycline)(例如，柔紅黴素(以前的道諾黴素(daunomycin)及阿黴素)、抗生素(例如，更生黴素(dactinomycin)(以前的放線菌素)、博來黴素(bleomycin)、光神黴素及蒽黴素(anthramycin) (AMC))、抗有絲分裂劑(例如，長春新鹼及長春鹼)、拓樸異構酶抑制劑及微管蛋白結合劑。

【0419】可偵測標記之實例可包括螢光標記(例如，螢光素、若丹明、丹醯、藻赤素或德克薩斯紅)、酶受質標記(例如，辣根過氧化物酶、鹼性磷酸酶、螢光素酶、葡糖澱粉酶、溶菌酶、糖類氧化酶或β-D-半乳糖

苷酶)、放射性同位素(例如，^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{131}I、^{35}S、^{3}H、^{111}In、^{112}In、^{14}C、^{64}Cu、^{67}Cu、^{86}Y、^{88}Y、^{90}Y、^{177}Lu、^{211}At、^{186}Re、^{188}Re、^{153}Sm、^{212}Bi及^{32}P、其他鑭系元素)、發光標記、發色團部分、地高辛、生物素/親和素、DNA分子或偵測用金。

【0420】 在某些實施例中，結合物部分可為幫助增加多特異性分子之半衰期之清除改質劑。說明性實例包括水溶性聚合物，如PEG、羧甲基纖維素、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啶酮、乙二醇/丙二醇之共聚物等。聚合物可具有任何分子量，且可為支化或非支化的。與多特異性分子連接之聚合物之數量可變化，且若連接多於一種聚合物，則上述聚合物可為相同或不同的分子。

【0421】 在某些實施例中，結合物部分可為純化部分，如磁珠。

【0422】 在某些實施例中，本文所提供之多特異性分子用作結合物之鹼。

【0423】 **F. 多核苷酸及重組方法**

【0424】 本發明提供編碼本文所提供之多特異性分子之分離的多核苷酸。

【0425】 如本文所使用，術語「核酸」或「多核苷酸」係指呈單鏈或雙鏈形式之脫氧核糖核酸(DNA)或核糖核酸(RNA)及其聚合物。除非特別限制，否則上述術語涵蓋含有天然核苷酸之已知類似物之多核苷酸，上述已知類似物具有與參考核酸類似的結合性質且以類似於天然存在之核苷酸之方式代謝。除非另外指示，否則特定多核苷酸序列亦隱含地涵蓋其保守修飾變體(例如，簡併密碼子取代)、等位基因、直系同源物、SNP及互補序列以及明確指出之序列。具體地，簡併密碼子取代可藉由產生序列來

實現，在上述序列中，一或多個所選(或全部)密碼子之第三位被混合鹼基及/或脫氧肌苷殘基取代(參見Batzer等人, Nucleic Acid Res. 19:5081 (1991)；Ohtsuka等人, J. Biol. Chem. 260:2605-2608 (1985)；以及Rossolini等人, Mol. Cell. Probes 8:91-98 (1994))。

【0426】 許多載體係可用的。載體組成通常包括但不限於以下中之一或多種：信號序列、複製起點、一或多個標記基因、增強子元件、啟動子(例如，SV40、CMV、EF-1α)及轉錄終止序列。

【0427】 本發明提供載體(例如，表現載體)，上述載體含有編碼多特異性分子之本文所提供之核酸序列、至少一個可操作地連接至上述核酸序列之啟動子(例如，SV40、CMV、EF-1α)及至少一個選擇標記。載體之實例包括但不限於逆轉錄病毒(包括慢病毒)、腺病毒、腺相關病毒、疱疹病毒(例如，單純疱疹病毒)、痘病毒、桿狀病毒、乳頭瘤病毒、乳多空病毒(例如，SV40)、λ噬菌體及M13噬菌體、質體pcDNA3.3、pMD18-T、pOptivec、pCMV、pEGFP、pIRES、pQD-Hyg-GSeu、pALTER、pBAD、pcDNA、pCal、pL、pET、pGEMEX、pGEX、pCI、pEGFT、pSV2、pFUSE、pVITRO、pVIVO、pMAL、pMONO、pSELECT、pUNO、pDUO、Psg5L、pBABE、pWPXL、pBI、p15TV-L、pPro18、pTD、pRS10、pLexA、pACT2.2、pCMV-SCRIPT.RTM.、pCDM8、pCDNA1.1/amp、pcDNA3.1、pRc/RSV、PCR 2.1、pEF-1、pFB、pSG5、pXT1、pCDEF3、pSVSPORT、pEF-Bos等。

【0428】 可將包括編碼多特異性分子之多核苷酸序列之載體引入至宿主細胞以進行選殖或基因表現。用於選殖或表現本文載體中之DNA之合適的宿主細胞為上述原核細胞、酵母細胞或高等真核細胞。用於此目的

之合適的原核生物包括真細菌，如革蘭氏陰性或革蘭氏陽性生物體，例如腸桿菌科(*Enterobacteriaceae*)，如埃希氏桿菌屬(*Escherichia*)(例如，大腸桿菌)、腸桿菌屬(*Enterobacter*)、歐文氏菌屬(*Erwinia*)、克雷伯氏菌屬(*Klebsiella*)、變形桿菌屬(*Proteus*)、沙門氏菌屬(*Salmonella*)(例如，鼠傷寒沙門氏菌(*Salmonella typhimurium*))、沙雷氏菌屬(*Serratia*)(例如，黏質沙雷氏菌(*Serratia marcescans*))及志賀氏菌屬(*Shigella*)以及芽孢桿菌屬(*Bacilli*)，如枯草芽孢桿菌(*B. subtilis*)及地衣芽孢桿菌(*B. licheniformis*)、假單胞菌屬(*Pseudomonas*)，如銅綠假單胞菌(*P. aeruginosa*)以及鏈黴菌屬(*Streptomyces*)。

【0429】除了原核細胞之外，如絲狀真菌(filamentous fungi)或酵母等真核微生物亦為用於所提供載體之合適選殖或表現宿主。釀酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)或普通麵包酵母為低等真核宿主微生物中最常用的。然而，許多其他屬、種及株均比較常用且在本文中適用，如粟酒裂殖酵母(*Schizosaccharomyces pombe*)；克魯維酵母屬宿主(*Kluyveromyces* host)，例如乳酸克魯維酵母(*K. lactis*)、脆壁克魯維酵母(*K. fragilis*)(ATCC 12,424)、保加利亞克魯維酵母(*K. bulgaricus*)(ATCC 16,045)、魏氏克魯維酵母(*K. wickeramii*)(ATCC 24,178)、克魯雄酵母(*K. waltii*)(ATCC 56,500)、果蠅克魯維酵母(*K. drosophilarum*)(ATCC 36,906)、耐熱克魯維酵母(*K. thermotolerans*)及馬克斯克魯維酵母(*K. marxianus*)；耶氏酵母屬(*yarrowia*)(EP 402,226)；巴斯德畢赤酵母(*Pichia pastoris*)(EP 183,070)；假絲酵母(*Candida*)；里氏木黴(*Trichoderma reesia*)(EP 244,234)；粗糙脈孢菌(*Neurospora crassa*)；許旺酵母(*Schwanniomyces*)，如西方許旺酵母(*Schwanniomyces*

occidentalis)；以及絲狀真菌，例如脈孢菌(*Neurospora*)、青黴菌(*Penicillium*)、彎頸黴(*Tolypocladium*)及曲黴菌(*Aspergillus*)宿主，如鉤巢麴黴(*A. nidulans*)及黑麴黴(*A. niger*)。

【0430】 用於表現本文所提供之糖基化多特異性分子之合適宿主細胞源自多細胞生物體。無脊椎動物細胞之實例包括植物及昆蟲細胞。已鑑定多種桿狀病毒株及變體以及對應的許可性昆蟲宿主細胞，上述許可性昆蟲宿主細胞來自於如以下等宿主：草地夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)(毛蟲)、埃及斑蚊(*Aedes aegypti*)(蚊子)、白紋伊蚊(*Aedes albopictus*)(蚊子)、黑腹果蠅(*Drosophila melanogaster*)(果蠅)及家蠶(*Bombyx mori*)。多種用於轉染之病毒株為公眾可得，例如苜蓿銀紋夜蛾(*Autographa californica*)NPV之L-1變體以及家蠶NPV之Bm-5株，且此類病毒均可根據本發明用作本文之病毒，尤其是用於轉染草地夜蛾細胞。棉花、玉米、馬鈴薯、大豆、矮牽牛、番茄及菸草之植物細胞培養物亦可用作宿主。

【0431】 然而，最感興趣的為脊椎動物細胞，且脊椎動物細胞在培養物(組織培養物)中之繁殖已成為習知程序。有用的哺乳動物宿主細胞株之實例為由SV40(COS-7，ATCC CRL 1651)轉化之猴腎CV1系；人類胚胎腎系(被次選殖以在懸浮培養物中生長之293或293細胞，Graham等人, *J. Gen Virol.* 36:59 (1977))；幼倉鼠腎細胞(BHK，ATCC CCL 10)；中國倉鼠卵巢細胞/-DHFR(CHO, Urlaub等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980))；小鼠塞托利細胞(TM4，Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980))；猴腎細胞(CV1 ATCC CCL 70)；非洲綠猴腎細胞(VERO-76，ATCC CRL-1587)；人類子宮頸癌細胞(HELA，ATCC CCL 2)；犬腎細胞(MDCK，ATCC CCL 34)；布法羅大鼠(buffalo rat)肝細胞(BRL

3A，ATCC CRL 1442)；人類肺細胞(W138，ATCC CCL 75)；人類肝細胞(Hep G2，HB 8065)；小鼠乳腺腫瘤(MMT 060562、ATCC CCL51)；TRI細胞(Mather等人, *Annals N.Y.Acad. Sci.* 383:44-68 (1982))；MRC 5細胞；FS4細胞；以及人類肝癌細胞株(Hep G2)。在一些較佳實施例中，宿主細胞為293F細胞。

【0432】 用上述用於產生本文所提供之多特異性分子之表現或選殖載體轉化宿主細胞，且將上述宿主細胞在習知營養培養基中培養，上述習知營養培養基被改質成適於誘導啟動子、選擇轉化子或擴增編碼期望序列之基因。在另一實施例中，本文所提供之多特異性分子可藉由此項技術中已知的同源重組產生。

【0433】 用於產生本文所提供之多特異性分子之宿主細胞可在多種培養基中培養。可商購獲得的培養基如Ham's F10(Sigma)、最低必需培養基(Minimal Essential Medium，MEM)(Sigma)、RPMI-1640(Sigma)及杜氏改良伊氏培養基(Dulbecco's Modified Eagle's Medium，DMEM)(Sigma)適用於培養宿主細胞。另外，在以下文獻中描述之任何培養基均可用作宿主細胞之培養基：Ham等人, *Meth. Enz.* 58:44 (1979)；Barnes等人, *Anal. Biochem.* 102:255 (1980)；美國專利第4,767,704號；第4,657,866號；第4,927,762號；第4,560,655號；或第5,122,469號；WO 90/03430；WO 87/00195；或美國再版專利30,985。任何此等培養基均可根據需要補充激素及/或其他生長因子(如胰島素、轉鐵蛋白或表皮生長因子)、鹽(如氯化鈉、鈣、鎂及磷酸鹽)、緩衝液(如HEPES)、核苷酸(如腺苷及胸苷)、抗生素(如GENTAMYCIN™藥物)、微量元素(定義為最終濃度通常在微莫耳範圍內之無機化合物)及葡萄糖或等效能量源。亦可以熟

習此項技術者已知之適當濃度包括任何其他必要補充物。培養條件(如溫度、pH等)為先前與所選的用於表現之宿主細胞一起使用之條件，且對於一般技術者而言將為顯而易見的。

【0434】 當使用重組技術時，多特異性分子可在胞內、周質間隙中產生，或者直接分泌至培養基中。若在胞內產生抗體，則作為第一步驟，可例如藉由離心或超濾來移除宿主細胞或溶解之片段之微粒狀碎片。Carter等人, *Bio/Technology* 10:163-167 (1992)描述了用於分離分泌至大腸桿菌之周質間隙之抗體之程序。簡言之，將細胞糊狀物在存在乙酸鈉(pH 3.5)、EDTA及苯甲基磺醯氟(PMSF)之情況下解凍約30分鐘。細胞碎片可藉由離心移除。當多特異性分子被分泌至培養基中時，通常首先使用可商購獲得的蛋白質濃縮過濾器，例如Amicon或Millipore Pellicon超濾單元對來自此類表現系統的上清液進行濃縮。如PMSF等蛋白酶抑制劑可包括在任何前述步驟中以抑制蛋白水解，且可包括抗生素以防止外來污染物的生長。

【0435】 由細胞製備之多特異性分子可使用例如羥基磷灰石層析、凝膠電泳、透析、DEAE-纖維素離子交換層析、硫酸銨沈澱、鹽析及親和層析來純化，其中親和層析為較佳純化技術。

【0436】 在某些實施例中，固定在固相上之蛋白A用於多特異性分子之免疫親和純化。蛋白A作為親和力配位體之適合性取決於存在於多特異性分子中之任何免疫球蛋白Fc域之物種及同型。蛋白A可用於純化基於人類γ1、γ2或γ4重鏈之抗體(Lindmark等人, *J. Immunol. Meth.* 62:1-13 (1983))。蛋白G被推薦用於所有小鼠同型及人類γ3 (Guss等人, *EMBO J.* 5:1567 1575 (1986))。親和力配位體附著之基質最常為瓊脂糖，但其他基

質亦為可用的。與可用瓊脂糖實現之流速及處理時間相比，機械穩定之基質如可控孔度玻璃或聚(苯乙烯二乙烯)苯可實現更快的流速及更短的處理時間。在多特異性分子包括CH3域之情況下，Bakerbond ABX™樹脂(J. T. Baker, Phillipsburg, N.J.)可用於純化。根據待回收之抗體，用於蛋白質純化之其他技術亦為可用的，如在離子交換柱上進行分離、乙醇沈澱、反相HPLC、在二氧化矽上進行層析、在肝素SEPHAROSE™上進行層析、在陰離子或陽離子交換樹脂(如聚天冬胺酸柱)上進行層析、層析聚焦、SDS-PAGE以及硫酸銨沈澱。

【0437】 在任何初步純化步驟之後，可使用pH介於約2.5與4.5之間的溶離緩衝液使包括所關注抗體分子及污染物之混合物經受低pH疏水相互作用層析，較佳在低鹽濃度(例如，約0-0.25 M鹽)下進行。

【0438】 **G. 醫藥組合物**

【0439】 本發明進一步提供包括多特異性分子及一或多種醫藥學上可接受之載劑之醫藥組合物。

【0440】 用於本文所揭示之醫藥組合物之醫藥學上可接受之載劑可包括例如醫藥學上可接受之液體、凝膠或固體載劑、水性媒劑、非水性媒劑、抗微生物劑、等滲劑、緩衝液、抗氧化劑、麻醉劑、懸浮劑/分配劑、多價螯合劑或螯合劑、稀釋劑、佐劑、賦形劑或無毒輔助物質、此項技術中已知之其他組分或其各種組合。

【0441】 合適的組分可包括例如抗氧化劑、填料、黏結劑、崩解劑、緩衝液、防腐劑、潤滑劑、調味劑、增稠劑、著色劑、乳化劑或穩定劑，如糖及環糊精。合適的抗氧化劑可包括例如甲硫胺酸、抗壞血酸、EDTA、硫代硫酸鈉、鉑、過氧化氫酶、檸檬酸、半胱胺酸、硫代甘油、

巰基乙酸、硫代山梨糖醇、丁基化羥基茴香醚(butylated hydroxanisol)、丁基化苯甲醇及/或沒食子酸丙酯。如本文所揭示，在包括如本文所提供之多特異性分子及結合物之組合物中包括一或多種抗氧化劑如甲硫胺酸減少了多特異性分子之氧化。此氧化減少防止或減少了結合親和力損失，由此改進抗體穩定性且使保質期最大化。因此，在某些實施例中，提供包括一或多種如本文所揭示之多特異性分子及一或多種如甲硫胺酸等抗氧化劑之組合物。進一步提供用於藉由將如本文所提供之多特異性分子與一或多種如甲硫胺酸等抗氧化劑混合來防止多特異性分子之氧化、延長上述多特異性分子之保質期及/或改進上述多特異性分子之功效的方法。

【0442】 為了進一步說明，醫藥學上可接受之載劑可包括例如水性媒劑，如氯化鈉注射液、林格氏注射液(Ringer's injection)、等滲右旋糖注射液、無菌水注射液或葡聚糖及乳酸林格氏注射液；非水性媒劑，如植物來源之固定油、棉籽油、玉米油、芝麻油或花生油；細菌抑制或真菌抑制濃度下之抗微生物劑；等滲劑，如氯化鈉或葡聚糖；緩衝液，如磷酸鹽或檸檬酸鹽緩衝液；抗氧化劑，如硫酸氫鈉；局部麻醉劑，如鹽酸普魯卡因；懸浮劑及分散劑，如羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素或聚乙烯吡咯啶酮；乳化劑，如聚山梨醇酯80(TWEEN-80)；多價螯合劑或螯合劑，如EDTA(乙二胺四乙酸)或EGTA(乙二醇四乙酸)、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、氫氧化鈉、鹽酸、檸檬酸或乳酸。可將用作載劑之抗微生物劑添加至多劑量容器中之醫藥組合物中，上述抗微生物劑包括苯酚或甲酚、汞劑、苯甲醇、氯丁醇、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、硫柳汞、苯紮氯銨及苄索氯銨。合適的賦形劑可包括例如水、鹽水、葡聚糖、甘油或乙醇。合適的無毒輔助物質可包括例如潤濕劑或乳化劑、pH緩衝劑、穩定

劑、溶解度增強劑或如乙酸鈉、脫水山梨糖醇單月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯或環糊精等藥劑。

【0443】 醫藥組合物可為液體溶液、懸浮液、乳液、丸劑、膠囊、錠劑、緩釋調配物或粉末。口服調配物可包括標準載劑，如醫藥級甘露醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、聚乙烯吡咯啶酮、糖精鈉、纖維素、碳酸鎂等。

【0444】 在某些實施例中，將醫藥組合物調配成可注射組合物。可注射醫藥組合物可以任何習知形式製備，上述習知形式例如液體溶液、懸浮液、乳液或適用於產生液體溶液、懸浮液或乳液之固體形式。注射製劑可包括準備注射之無菌及/或無熱原溶液、準備在使用前與溶劑組合之無菌乾燥可溶性產品，如凍乾粉末，包括皮下注射錠劑、準備注射之無菌懸浮液、準備在使用前與媒劑組合之無菌乾燥不溶性產品以及無菌及/或無熱原乳液。溶液可為水性的或非水性的。

【0445】 在某些實施例中，單位劑量腸胃外製劑被包裝在安瓿、小瓶或帶有針頭之注射器中。正如此項技術中已知及實踐的一樣，所有用於腸胃外投與之製劑均應為無菌且無熱原的。

【0446】 在某些實施例中，藉由將如本文所揭示之多特異性分子溶解在合適的溶劑中來製備無菌凍乾粉末。上述溶劑可含有賦形劑，上述賦形劑改善粉末或由粉末製備之重構溶液之穩定性或其他藥理學組分。可使用之賦形劑包括但不限於水、葡聚糖、山梨糖醇、果糖、玉米糖漿、木糖醇、甘油、葡萄糖、蔗糖或其他合適的藥劑。溶劑可含有緩衝液，如檸檬酸鹽、磷酸鈉或磷酸鉀或熟習此項技術者已知的其他此類緩衝液，在一個實施例中，pH值為約中性。隨後對溶液進行無菌過濾、隨後在熟習此項

技術者已知之標準條件下凍乾提供了期望調配物。在一個實施例中，將所得溶液分配至小瓶中以凍乾。各小瓶可含有單劑量或多劑量之多特異性分子或其組合物。用略微高於各劑量所需或一組劑量所需之量(例如，約10%)過填充小瓶係可接受的，以便促進取樣精確及給藥精確。可在適當的條件下如在約4℃至室溫下儲存凍乾粉末。

【0447】 用注射用水將凍乾粉末重構提供了用於腸胃外投與之調配物。在一個實施例中，為了重構，將無菌及/或無熱原水或其他合適的液體載劑添加至凍乾粉末中。精確量取決於給予之所選療法且可根據經驗確定。

【0448】 **H. 使用方法**

【0449】 在另一態樣中，本發明提供用於本文所提供之多特異性分子之使用方法。本文所提供之多特異性分子包括本文所提供之SIRPα結合域、本文所提供之活化受體結合域及本文所提供之目標抗原結合域。目標抗原結合域與在共表現目標抗原及CD47之目標細胞上表現之目標抗原結合。在存在目標抗原之情況下，本文所提供之多特異性分子能夠選擇性地誘導免疫效應細胞之效應子功能，且免疫效應細胞共表現SIRPα及活化受體。

【0450】 在一個態樣中，本發明提供一種體外誘導吞噬作用之方法，上述方法包括在存在本文所提供之多特異性分子之情況下，使目標細胞與SIRPα陽性吞噬細胞樣品接觸，由此藉由SIRPα陽性吞噬細胞誘導目標細胞之吞噬作用。

【0451】 在一個態樣中，本發明提供誘導個體體內目標細胞之吞噬作用之方法，上述方法包括以有效誘導上述個體體內上述目標細胞之吞噬

作用之劑量向上述個體投與本文所提供之多特異性分子。

【0452】 在一個態樣中，本發明提供將腫瘤相關單核球或巨噬細胞(TAM)重定向至抗腫瘤巨噬細胞中以便增強有需要之個體之癌細胞的吞噬作用的方法，上述方法包括向上述個體投與治療有效量的本文所提供之多特異性分子或銜接子。另外，本文所提供之銜接子亦可活化巨噬細胞且將活化之巨噬細胞接合至腫瘤微環境中，以便展現出對癌細胞之吞噬作用。

【0453】 在另一態樣中，本發明亦提供一種增加有需要之個體之腫瘤微環境中之M1巨噬細胞水準的方法，上述方法包括向上述個體投與治療有效量的本文所提供之多特異性分子或銜接子。如本文所使用，術語「腫瘤微環境」係指圍繞癌細胞或腫瘤細胞之組織、細胞及環境。腫瘤微環境可包括基質細胞，如纖維母細胞、周細胞、內皮細胞、脂肪細胞及骨髓間充質基質細胞(MSC)。腫瘤微環境亦可包括與癌細胞相關或與癌細胞周圍之基質細胞相關之胞外基質。胞外基質主要由基質(主要由蛋白聚糖聚集體製成之多孔水合凝膠)及結締組織纖維構成。在實驗上，特定腫瘤之腫瘤微環境可例如藉由解剖及分離攜帶特定腫瘤之組織來獲得。

【0454】 如本文所使用，關於M1巨噬細胞之水準之術語「增加(increase)」或「增加(increasing)」係指與在不存在本文所提供之多特異性分子或銜接子之情況下之腫瘤微環境相比，在存在本文提供之多特異性分子或銜接子之情況下之腫瘤微環境中的相對於總巨噬細胞計數歸一化之升高的M1巨噬細胞計數。腫瘤微環境中之M1巨噬細胞水準或M1巨噬細胞計數可藉由此項技術中已知的習知技術來量測，如用於具有M1表型之表面標記譜之巨噬細胞之量的FACS分析($CD80^{high}$及$CD206^{mid}$譜，參見 *Zhang M* 等人，*Anti-CD47 Treatment Stimulates Phagocytosis of*

Glioblastoma by M1 and M2 Polarized Macrophages and Promotes M1 Polarized Macrophages In Vivo. PloS one 11, e0153550, 10.1371/journal.pone.0153550 (2016).)。M1巨噬細胞水準或M1巨噬細胞計數亦可藉由可誘導之一氧化氮合酶1(*Nos1*)之mRNA表現水準(相對於總mRNA表現水準歸一化)的qPCR分析來量測，已知其在M1巨噬細胞中升高(*Zhang M* 等人，*Anti-CD47 Treatment Stimulates Phagocytosis of Glioblastoma by M1 and M2 Polarized Macrophages and Promotes M1 Polarized Macrophages In Vivo. PloS one 11, e0153550, 10.1371/journal.pone.0153550 (2016).*)。可計數具有M1表型之巨噬細胞之數量或者可確定M1巨噬細胞之一或多個特性標記之表現水準的其他方法(如共聚焦螢光顯微鏡或西方墨點法)亦在本發明之考慮內。在另一態樣中，本發明亦提供治療個體的可能受益於誘導之目標細胞之吞噬作用的疾病、病症或症狀之方法，上述方法包括向上述個體投與治療有效量的本文所提供之多特異性分子。

【0455】 在某些實施例中，目標細胞共表現目標抗原及CD47。在一些實施例中，目標細胞包括癌細胞、炎性細胞及/或慢性受感染細胞。在一些實施例中，目標抗原為腫瘤表面抗原、炎性抗原或傳染性微生物之抗原。在一些實施例中，目標抗原可為腫瘤抗原(例如，腫瘤相關抗原(TAA)、腫瘤特異性抗原(TSA)，如新抗原)或呈遞在受感染細胞上之抗原(例如，B型肝炎表面抗原(HBsAg))。

【0456】 在某些實施例中，可能受益於誘導之目標細胞之吞噬作用的病症或症狀可包括例如癌症(例如，實體瘤、惡性血液腫瘤)、炎性疾病、傳染病(例如，慢性感染)、自體免疫性疾病(例如，多發性硬化症)、

神經系統疾病、腦損傷、神經損傷、紅血球增多症、血色沉著病、創傷、膿毒性休克、纖維化、動脈粥樣硬化、肥胖、II型糖尿病、移植功能障礙及關節炎。

【0457】在另一態樣中，本發明亦提供治療個體之目標抗原相關疾病、病症或症狀之方法，上述方法包括向上述個體投與治療有效量的本文所提供之多特異性分子。例如，若目標抗原包括腫瘤抗原，則目標抗原相關疾病可包括腫瘤或癌症。例如，若目標抗原包括呈遞在受感染細胞上之抗原，則目標抗原相關疾病可包括相關傳染病。在某些實施例中，目標抗原包括PD-L1。在某些實施例中，目標抗原包括密連蛋白18.2。

【0458】在另一態樣中，本發明亦提供治療個體之SIRPα相關疾病、病症或症狀之方法，上述方法包括向上述個體投與治療有效量的本文所提供之多特異性分子。

【0459】在另一態樣中，本發明亦提供治療個體之CD47相關疾病、病症或症狀之方法，上述方法包括向上述個體投與治療有效量的本文所提供之多特異性分子。

【0460】在一些實施例中，個體為人類。在一些實施例中，個體對SIRPα v1係純合的。在一些實施例中，個體對SIRPα v2係純合的。

【0461】在一些實施例中，上述個體已經診斷患有選自由以下組成之群的疾病、病症或症狀或有風險罹患上述疾病、上述病症或上述症狀：癌症(例如，實體瘤、惡性血液腫瘤)、炎性疾病、傳染病(例如，慢性感染)、自體免疫性疾病(例如，多發性硬化症)、神經系統疾病、腦損傷、神經損傷、紅血球增多症、血色沉著病、創傷、膿毒性休克、纖維化、動脈粥樣硬化、肥胖、II型糖尿病、移植功能障礙及關節炎。在較佳實施例

中，上述個體已經診斷患有一或多種實體瘤或有風險罹患上述一或多種實體瘤。

【0462】在某些實施例中，可藉由本文所提供之方法治療之症狀或病症可為免疫相關疾病或病症、腫瘤及癌症、自體免疫性疾病或傳染病。在某些實施例中，上述免疫相關疾病或病症選自由以下組成之群：全身性紅斑狼瘡、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、血管炎、重症肌無力、特發性肺纖維化、克羅恩氏病、哮喘、類風濕性關節炎、移植物抗宿主疾病、脊柱關節病(例如，強直性脊柱炎、銀屑病性關節炎、與炎性腸病相關之孤立性急性腸病性關節炎、反應性關節炎、白塞氏症候群、未分化型脊柱關節病、前葡萄膜炎及幼年特發性關節炎)、多發性硬化症、子宮內膜異位、腎小球腎炎、敗血症、糖尿病、急性冠狀動脈症候群、缺血再灌流、銀屑病、進行性全身性硬化症、動脈粥樣硬化、舍格倫症候群、硬皮病或炎性自體免疫性肌炎。

【0463】在某些實施例中，可藉由本文所提供之方法治療之症狀或病症包括腫瘤及癌症。在某些實施例中，可藉由本文所提供之方法治療之症狀或病症包括實體瘤及惡性血液腫瘤。癌症及腫瘤之實例包括非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腎細胞癌、結直腸癌、卵巢癌、乳癌、胰臟癌、胃癌、膀胱癌、食道癌、間皮瘤、黑色素瘤、頭頸癌、甲狀腺癌、肉瘤、前列腺癌、膠質母細胞瘤、子宮頸癌、胸腺癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、蕈樣肉芽腫病、默克爾細胞癌及其他惡性血液腫瘤，如經典型霍奇金淋巴瘤(CHL)、原發性縱隔大B細胞淋巴瘤、富含T細胞/組織細胞之B細胞淋巴瘤、EBV陽性及陰性PTLD及EBV相關彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、漿母細胞性淋巴瘤、結外NK/T細胞淋巴瘤、鼻咽癌及HHV8

相關原發性滲出性淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、中樞神經系統(CNS)贅生物，如原發性CNS淋巴瘤、脊髓軸腫瘤、腦幹膠質細胞瘤、肛門癌、闌尾癌、星形細胞瘤、基底細胞癌、膽囊癌、胃癌、肺癌、支氣管癌、骨癌、肝及膽管癌、胰臟癌、乳癌、肝癌、卵巢癌、睾丸癌、腎癌、腎盂及輸尿管癌、唾液腺癌、小腸癌、尿道癌、膀胱癌、頭頸癌、脊柱癌、腦癌、子宮頸癌、子宮癌、子宮內膜癌、結腸癌、結直腸癌、直腸癌、食道癌、胃腸癌、皮膚癌、前列腺癌、垂體癌、陰道癌、甲狀腺癌、喉癌、膠質母細胞瘤、黑色素瘤、骨髓增生異常症候群、肉瘤、畸胎瘤、慢性淋巴細胞白血病(CLL)、慢性髓性白血病(CML)、急性淋巴細胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、多發性骨髓瘤、T或B細胞淋巴瘤、GI器官間質瘤、軟組織腫瘤、肝細胞癌及腺癌或其轉移。在較佳實施例中，可藉由本文所提供之方法治療之症狀或病症包括一或多種實體瘤。

【0464】 在一些實施例中，癌症為CD47陽性癌症。在一些實施例中，癌症為CD47陽性癌症及目標抗原陽性癌症。在一些實施例中，待治療之個體已經被鑑定為患有CD47陽性癌症、或CD47陽性癌症及目標抗原陽性癌症。如本文所使用，「CD47陽性」癌症係指特徵在於表現癌細胞中之CD47或以顯著高於正常細胞所預期之水準表現癌細胞中之CD47的癌症。如本文所使用，「目標抗原陽性」癌症係指特徵在於表現癌細胞中之目標抗原或以顯著高於正常細胞所預期之水準表現癌細胞中之目標抗原的癌症。

【0465】 所關注生物樣品中之CD47及目標抗原之存在及/或量可使用各種合適方法在來自個體之測試生物樣品中確定。例如，測試生物樣品

可暴露於抗CD47抗體或抗目標抗原抗體或其抗原結合片段，其結合且偵測所表現之CD47蛋白或目標抗原蛋白。可替代地，亦可使用如qPCR、逆轉錄酶PCR、微陣列、SAGE、FISH等方法在核酸表現水準上偵測CD47或目標抗原蛋白。在一些實施例中，測試樣品源自癌細胞或組織或腫瘤浸潤免疫細胞。在某些實施例中，測試生物樣品中之CD47或目標抗原蛋白之存在或上調水準指示應答的可能性。如本文所使用，術語「上調」係指與CD47或目標抗原之參考表現水準相比，測試樣品中之CD47或目標抗原蛋白之表現水準之總體增加不小於10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%或更多。參考水準可為在同一組織類型之正常細胞中發現之CD47或目標抗原表現的水準，視情況相對於另一種基因(例如，管家基因)之表現水準歸一化。可替代地，參考水準可為在健康個體體內發現之CD47或目標抗原表現之水準。參考樣品可為自健康或非患病個體獲得之對照樣品，或為自獲得測試樣品之同一個體獲得之健康或非患病樣品。例如，參考樣品可為與測試樣品(例如，腫瘤)相鄰或在測試樣品附近的非患病樣品。在一些實施例中，與所關注之測試或確定基本上同時進行測試及/或確定參考。在一些實施例中，參考為視情況體現在有形介質中之歷史參考。通常，如熟習此項技術者將理解的，在與評估中之條件或環境相當的條件或環境下確定或表徵參考。

【0466】在某些實施例中，腫瘤及癌症係轉移性的，尤其是表現CD47之轉移性腫瘤。

【0467】在某些實施例中，腫瘤及癌症為PD-L1陽性癌症。在某些實施例中，PD-L1陽性癌症選自由以下組成之群：NSCLC、SCLC、黑色

素瘤、頭頸癌、肝細胞癌、MSI-H或dMMR癌、子宮頸癌、乳癌、胃癌、經典霍奇金淋巴瘤、胰臟癌、尿路上皮癌。

【0468】在某些實施例中，腫瘤及癌症為密連蛋白18.2陽性癌症。在一些實施例中，密連蛋白18.2陽性癌症為上皮細胞源性癌症。在一些實施例中，癌症為胃癌、胰臟癌、肺癌、食道癌、卵巢癌及其轉移。

【0469】在某些實施例中，可藉由本文所提供之方法治療之症狀或病症包括自體免疫性疾病。自體免疫性疾病包括但不限於獲得性免疫缺陷症候群(AIDS，其為一種具有自體免疫性組分之病毒性疾病)、斑禿、強直性脊柱炎、抗磷脂症候群、自體免疫性阿狄森氏病(autoimmune Addison's disease)、自體免疫性糖尿病、自體免疫性溶血性貧血、自體免疫性肝炎、自體免疫性內耳病(AIED)、自體免疫性淋巴細胞增生症候群(ALPS)、自體免疫性血小板減少性紫癜(ATP)、白塞氏病、心肌病、口炎性腹瀉-疱疹樣皮炎；慢性疲勞免疫功能障礙症候群(CFIDS)、慢性炎性脫髓鞘性多發性神經病(CIPD)、瘢痕性類天疱瘡(cicatricial pemphigold)、冷凝集素病、肢端硬皮症候群(crest syndrome)、克羅恩氏病、德戈斯病(Degos' disease)、幼年型皮肌炎、盤狀狼瘡、原發性混合性冷球蛋白血症、纖維肌痛-纖維肌炎、格雷夫斯氏病(Graves' disease)、格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、特發性肺纖維化、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、IgA腎病、胰島素依賴型糖尿病、幼年型慢性關節炎(斯提耳氏病(Still's disease))、幼年型類風濕性關節炎、美尼爾氏病(Meniere's disease)、混合性結締組織病、多發性硬化症、重症肌無力、嚴重貧血(pemacious anemia)、結節性多動脈炎、多軟骨炎、多腺症候群、風濕性多肌痛、多

肌炎及皮肌炎、原發性無丙種球蛋白血症、原發性膽汁性肝硬化、銀屑病、銀屑病關節炎、雷諾氏現象(Raynaud's phenomena)、萊特爾氏症候群(Reiter's syndrome)、風濕熱、類風濕性關節炎、結節病、硬皮病(進行性全身性硬化症(PSS)，亦稱為全身性硬化症(SS))、舍格倫症候群、僵人症候群、全身性紅斑狼瘡、高安氏動脈炎(Takayasu arteritis)、顳動脈炎/巨細胞動脈炎、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎、白癜風及韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)。

【0470】在某些實施例中，可藉由本文所提供之方法治療之症狀或病症包括傳染病。傳染病包括例如慢性病毒感染，例如，真菌感染、寄生蟲/原生動物感染或慢性病毒感染，例如，瘧疾、粗球孢子菌病(coccidioiodmycosis immitis)、組織胞漿菌病(histoplasmosis)、甲真菌病(onychomycosis)、曲黴菌病(aspergilosis)、芽生菌病(blastomycosis)、白色念珠菌病(candidiasis albicans)、副球孢子菌病(paracoccidioiomycosis)、微孢子蟲病(microsporidiosis)、棘阿米巴角膜炎(Acanthamoeba keratitis)、阿米巴病(Amoebiasis)、蛔蟲病(Ascariasis)、巴貝斯蟲病(Babesiosis)、小袋蟲病(Balantidiasis)、浣熊貝蛔蟲病(Baylisascariasis)、南美錐蟲病(Chagas disease)、華支睾吸蟲病(Clonorchiasis)、錐蠅屬(Cochliomyia)、隱孢子蟲病(Cryptosporidiosis)、裂頭絛蟲病(Diphyllobothriasis)、麥地那龍線蟲病(Dracunculiasis)、包蟲病(Echinococcosis)、象皮病(Elephantiasis)、蟯蟲病(Enterobiasis)、肝片吸蟲病(Fascioliasis)、薑片蟲病(Fasciolopsiasis)、絲蟲病(Filariasis)、賈第蟲病(Giardiasis)、顎口線蟲病(Gnathostomiasis)、膜殼絛蟲病(Hymenolepiasis)、等孢球蟲病

(Isosporiasis)、片山熱(Katayama fever)、利什曼病(Leishmaniasis)、萊姆病(Lyme disease)、後殖吸蟲病(Metagonimiasis)、蠅蛆病(Myiasis)、盤尾絲蟲病(Onchocerciasis)、虱病(Pediculosis)、疥瘡(Scabies)、血吸蟲病(Schistosomiasis)、昏睡病(Sleeping sickness)、類圓線蟲病(Strongyloidiasis)、絛蟲病(Taeniasis)、弓蛔蟲病(Toxocariasis)、弓形體病(Toxoplasmosis)、旋毛蟲病(Trichinosis)、鞭蟲病(Trichuriasis)、錐蟲病(Trypanosomiasis)、蠕蟲感染(helminth infection)、B型肝炎(HBV)感染、丙型肝炎(HCV)感染、疱疹病毒感染、艾普斯登-巴爾病毒(Epstein-Barr virus)感染、HIV-1感染、HIV-2感染、巨細胞病毒感染、單純疱疹病毒I型感染、單純疱疹病毒II型感染、人類乳頭狀瘤病毒感染、腺病毒感染、卡波西西肉瘤相關疱疹病毒流行病感染、細環病毒(轉矩特諾病毒(Torquetenovirus))感染、人類T嗜淋巴細胞病毒I感染、人類T嗜淋巴細胞病毒II感染、水痘帶狀疱疹病毒感染、JC病毒感染或BK病毒感染。

【0471】 如本文所提供之多特異性分子之治療有效量將取決於此項技術中已知之各種因素，例如，體重、年齡、既往病史、當前藥物、個體之健康狀況及交叉反應潛力、過敏、敏感性及不良副作用，以及投與途徑及疾病發展程度。如由此等及其他情況或要求所指示，一般熟習此項技術者(例如，醫師或獸醫)可按比例減少或增加劑量。

【0472】 在某些實施例中，如本文所提供之多特異性分子可以約0.01 mg/kg至約100 mg/kg之治療有效劑量投與。在此等實施例中之某些實施例中，多特異性分子以約50 mg/kg或更少之劑量投與，且在此等實施例中之某些實施例中，劑量為10 mg/kg或更少、5 mg/kg或更少、3 mg/kg或更少、1 mg/kg或更少、0.5 mg/kg或更少或0.1 mg/kg或更少。在某些實

施例中，投與劑量可在治療過程中改變。例如，在某些實施例中，初始投與劑量可高於隨後的投與劑量。在某些實施例中，投與劑量可在治療過程中根據個體之反應而變化。

【0473】 可調整劑量方案以提供最佳的期望應答(例如，治療應答)。例如，可投與單次劑量，或可隨時間推移投與若干分次劑量。

【0474】 本文所提供之多特異性分子可藉由此項技術中已知之任何途徑投與，例如，腸胃外(例如，皮下、腹膜內、靜脈內，包括靜脈內輸注、肌內或皮內注射)或非腸胃外(例如，口服、鼻內、眼內、舌下、直腸或局部)途徑。

【0475】 在一些實施例中，本文所揭示之多特異性分子可單獨投與或與一或多種另外的治療方式或藥劑組合投與。例如，本文所揭示之多特異性分子可與另一治療劑，例如化學治療劑或抗癌藥物組合投與。

【0476】 在此等實施例中之某些實施例中，與一或多種另外的治療劑組合投與之如本文所揭示之多特異性分子可與上述一或多種另外的治療劑同時投與，且在此等實施例中之某些實施例中，多特異性分子及另外的治療劑可作為同一醫藥組合物之一部分投與。然而，與另一種治療劑「組合」投與之多特異性分子不必與藥劑同時投與或不必與藥劑在同一組合物中投與。在另一藥劑之前或之後投與之多特異性分子被視為與上述藥劑「組合」投與，如本文所使用之片語，即使多特異性分子及第二藥劑藉由不同途徑投與。在可能的情況下，與本文所揭示之多特異性分子組合投與之另外的治療劑根據另外的治療劑之產品資訊表中列出之時間表或根據Physicians' Desk Reference 2003 (Physicians' Desk Reference, 第57版；Medical Economics Company；ISBN: 1563634457；第57版 (2002年11

月))或此項技術中眾所周知的方案投與。

【0477】 本發明進一步提供使用其多特異性分子之方法。

【0478】 在一些實施例中，本發明亦提供一種本文所提供之多特異性分子在製備用於治療個體的可能受益於誘導之目標細胞之吞噬作用之疾病、病症或症狀之藥物中的用途。

【0479】 本發明基於具有以下特定性質之抗SIRPα抗體或其抗原結合片段之多特異性分子(例如，多特異性抗體)之令人驚訝的發現：例如，基本上或完全阻斷SIRP-α與CD47之間的相互作用；基本上或完全阻斷SHP-1募集下游SIRPα及CD47相互作用；當單獨使用時，不誘導某些目標細胞之吞噬作用，及/或能夠與SIRPα之IgV域之外的表位結合。此類多特異性分子可處於如上上述之特異性構型，且所得多特異性分子展現出出乎意料的高選擇性，以誘導對非所要細胞之免疫應答(例如，吞噬作用)，從而消除非所要細胞(例如，癌細胞及受感染細胞)。

【0480】 因此，本發明亦提供一種本文所提供之此類多特異性分子在製備用於治療CD47相關症狀及病症之藥物中之用途。

【0481】 提供以下實例以更好地說明所要求保護之發明且不應將上述實例解釋為限制本發明之範疇。下文描述之所有具體組合物、材料及方法全部或部分地落入本發明之範疇內。此等具體組合物、材料及方法不旨在限制本發明，而僅用於說明落入本發明之範疇內之實施方式。熟習此項技術者可開發出等效的組合物、材料及方法，而無需行使發明能力且不脫離本發明之範疇。應理解，可在本文上述之程序中進行許多變化，同時仍保持在本發明之範疇內。本發明之發明人之意圖為此類變化均包括在本發明之範疇內。

【0482】 **實例**

【0483】 **實例1：抗密連蛋白18.2/SIRPα雙特異性抗體構築及表現**

【0484】 圖1描繪了基於SIRPα之雙特異性巨噬細胞銜接子(BiME)抗體之原理。BiME可將巨噬細胞物理地橋接至癌細胞以用於特異性殺死；阻斷CD47-SIRPα相互作用、移除SHP-1/2抑制且接合巨噬細胞上之Fc受體以活化吞噬作用。

【0485】 將抗密連蛋白18.2/SIRPα雙特異性抗體構築為在重鏈或輕鏈之C末端處與抗SIRPα C25單鏈可變片段(scFv)融合之抗密連蛋白18.2抗體hu28.H1L2(圖2A-B)。將可撓性(Gly4Ser)3連接子與抗SIRPα scFv之N末端遺傳連接。將抗密連蛋白18.2/SIRPα雙特異性抗體構築為在重鏈或輕鏈之C末端處與抗密連蛋白18.2單鏈可變片段(scFv)融合之抗SiRPα抗體(圖2C-D)。將可撓性(Gly4Ser)3連接子與抗密連蛋白18.2 scFv之N末端遺傳連接。

【0486】 雙特異性蛋白ES028-001包括在輕鏈之C末端處之一個抗密連蛋白18.2抗體及兩個抗SIRPα scFv(圖2A，亦參見表7)。

【0487】 雙特異性蛋白ES028-005包括在重鏈之C末端處之一個抗密連蛋白18.2抗體及兩個抗SIRPα scFv(圖2B，亦參見表7)。

【0488】 雙特異性蛋白ES028-009包括在輕鏈之C末端處之一個抗SIRPα抗體及兩個抗密連蛋白18.2 scFv(圖2C，亦參見表7)。

【0489】 雙特異性蛋白ES028-013包括在重鏈之C末端處之一個抗SIRPα抗體及兩個抗密連蛋白18.2 scFv(圖2D，亦參見表7)。

【0490】 為了表現，使用在同一表現載體或單獨表現載體中編碼輕鏈及重鏈之DNA來轉染HEK293細胞用於轉染。收穫培養基，且藉由蛋白

A瓊脂糖柱對融合蛋白進行純化。

【0491】 實例2：抗密連蛋白18.2/SIRPα雙特異性抗體結合親和力

【0492】 分別根據製造商手冊，使用Octet分析(ForeBio)對抗密連蛋白18.2/SIRPα雙特異性蛋白對人類密連蛋白18.2或SIRPα之結合親和力進行表徵。簡言之，將抗體偶聯至感測器上，且接著將感測器浸入密連蛋白18.2或SIRPα蛋白梯度中(以200 nM開始，稀釋2倍，且總共8個劑量)。上述抗體之結合應答係即時量測的且結果係全局擬合的。表8及表9概述了所測試抗體之親和力資料。

【0493】 表8. 如藉由Octet分析所量測之雙特異性抗體對人類SIRPα之結合親和力

樣品	KD(M)	kon(1/Ms)	koff(1/s)
抗SIRPα，C25	2.12E-09	5.12E+05	1.09E-03
ES028-001	1.51E-09	1.79E+05	2.71E-04
ES028-005	1.41E-09	3.34E+05	4.70E-04
ES028-009	2.44E-09	5.44E+05	1.33E-03

【0494】 表9. 如藉由Octet分析所量測之雙特異性抗體對人類密連蛋白18.2之結合親和力

樣品	KD(M)	kon(1/Ms)	koff(1/s)
抗密連蛋白18.2，hu28.H1L2	<1.0E-12	9.58E+04	<1.0E-07
ES028-001	<1.0E-12	1.05E+05	<1.0E-07
ES028-005	<1.0E-12	1.06E+05	<1.0E-07
ES028-009	<1.0E-12	2.11E+04	<1.0E-07
抗密連蛋白18.2，hu26.H1L2(S92A)	1.81E-09	3.45E+04	6.25E-05

【0495】 實例3：藉由FACS進行之抗密連蛋白18.2/SIRPα雙特異性抗體與密連蛋白18.2及SIRPα之結合

【0496】 將大約100,000個過表現人類密連蛋白18.2之Raji淋巴瘤細胞用洗滌緩衝液洗滌，且與100 ul連續稀釋之密連蛋白18.2/SIRPα雙特異性蛋白在冰上培育30分鐘。然後將細胞用洗滌緩衝液洗滌兩次，且與100

ul抗人類Fc-PE在冰上培育30分鐘。然後將細胞用洗滌緩衝液洗滌兩次，且在FACS Canto II分析儀(BD Biosciences)上進行分析。如圖3A所示，抗密連蛋白18.2/SIRPα雙特異性抗體以劑量依賴性方式與Raji/hClaudin18.2細胞結合。雙特異性抗體ES028-001、ES028-005、ES028-013與Raji/hClaudin18.2結合，類似於抗密連蛋白18.2單株抗體hu28H1L2，而ES028-009與Raji/hClaudin18.2結合之程度相對於抗密連蛋白18.2，hu28H1L2較低。

【0497】將過表現人類SIRPα之CHO-K1細胞用洗滌緩衝液洗滌，且與100 ul連續稀釋之密連蛋白18.2/SIRPα雙特異性蛋白在冰上培育30分鐘。然後將細胞用洗滌緩衝液洗滌兩次，且與100 ul抗人類Fc-PE在冰上培育30分鐘。然後將細胞用洗滌緩衝液洗滌兩次，且在FACS Canto II分析儀(BD Biosciences)上進行分析。如圖3B所示，抗密連蛋白18.2/SIRPα雙特異性抗體以劑量依賴性方式與CHO-K1/SIRPα細胞結合。ES028-001及ES028-005與CHO-K1/hSIRPα結合之程度相對於抗SIRPα，C25較低。

【0498】實例4：抗密連蛋白18.2/SIRPα雙特異性抗體增強密連蛋白18.2 + 癌細胞之體外巨噬細胞吞噬作用

【0499】將表現人類CD47及人類密連蛋白18.2之小鼠MC38結腸腫瘤細胞用螢光染料CFSE標記，且在存在同型對照、抗密連蛋白18.2抗體、抗SIRPα抗體、抗密連蛋白18.2及抗SIRPα抗體之組合、抗密連蛋白18.2/SIRPα雙特異性抗體之情況下，與由C57BL6/hCD47/hSIRPα敲入小鼠製備之小鼠骨髓源性巨噬細胞(BMDM)一起培育。2小時後，收穫巨噬細胞，用螢光標記之抗小鼠巨噬細胞抗體染色，且藉由流式細胞術分析。CD11b + CFSE +雙陽性事件鑑定具有已經吞噬CFSE標記之腫瘤細胞之巨

噬細胞。各樣品由不同顏色表示。示出了三個單獨樣品之吞噬指數。

【0500】 如圖4A所示，抗密連蛋白18.2抗體hu28H1L2藉由抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)誘導約25%之吞噬作用，且抗SIRPα抗體C25幾乎不誘導吞噬作用。抗密連蛋白18.2抗體及抗SIRPα抗體C25之組合顯著改善吞噬作用。與組合相比，抗密連蛋白18.2/SIRPα雙特異性抗體ES028-001、ES028-005、ES028-009以劑量依賴性方式誘導更強的吞噬作用，且ES028-005示出最佳吞噬作用效果；ES028-013未示出協同的吞噬作用效果。對於不表現密連蛋白18.2之MC38細胞，抗密連蛋白18.2抗體及抗SIRPα抗體C25之組合未顯著改善對不表現密連蛋白18.2之細胞之吞噬作用(圖4B)。抗密連蛋白18.2/SIRPα雙特異性抗體或抗密連蛋白18.2抗體及抗SIRPα抗體之組合亦不誘導對不表現密連蛋白18.2之細胞之改善的吞噬作用(圖4B)。

【0501】 **實例5：抗密連蛋白18.2/SIRPα雙特異性抗體活性IgG1 Fc活化FcγR依賴性ADCP且提供比IgG4或IgG1LALA同型更強的效力**

【0502】 在MC38/hCD47/hClaudin18.2之另一小鼠BMDM吞噬作用分析中，測試了單處理或與抗SIRPα抗體組合之具有IgG1、IgG4及IgG1LALA不同同型之抗密連蛋白18.2抗體。類似地，亦測試了具有IgG1、IgG4及IgG1LALA之抗密連蛋白18.2/SIRPα雙特異性抗體ES028-001、ES028-005及ES028-009之吞噬作用。

【0503】 共培養2小時後，收穫巨噬細胞，用螢光標記之抗人類巨噬細胞抗體染色，且藉由流式細胞術分析。CD11b + CFSE +雙陽性事件鑑定具有已經吞噬CFSE標記之腫瘤細胞之巨噬細胞。各樣品由不同顏色表示。示出了三個單獨樣品之吞噬指數。

【0504】 如圖5所示，與抗密連蛋白18.2 IgG4及抗密連蛋白18.2 IgG1LALA突變體相比，抗密連蛋白18.2 IgG1在單處理及與抗SIRPα抗體組合中均示出最佳的吞噬作用。抗密連蛋白18.2/SIRPα雙特異性抗體ES028-001 IgG1、ES028-005 IgG1及ES028-009 IgG1誘導與ES028-001 IgG4、ES028-005 IgG4及ES028-009 IgG4相比更強的吞噬作用效果，而對於抗密連蛋白18.2/SIRPα雙特異性抗體ES028-001 IgG1LALA、ES028-005 IgG1LALA及ES028-009 IgG1LALA不存在吞噬作用功效。資料顯示抗密連蛋白18.2/SIRPα雙特異性抗體IgG1活化FcγR依賴性ADCP且提供比IgG4或IgG1LALA同型更強的效力。

【0505】 **實例6：抗PDL1/SIRPα雙特異性抗體構築及表現**

【0506】 抗PDL1/SIRPα雙特異性抗體被構築為在重鏈或輕鏈之N末端或C末端處與抗PDL1單域抗體(sdAb)C71或C570融合之抗SIRPα抗體C25(圖6A-D，亦參見表7)。抗PDL1/SIRPα雙特異性抗體亦可在一個臂中構築抗SIRPα Fab且在另一個臂中構築藉由Fc區中之杵臼(KiH)連接之兩個複本之抗PDL1 sdAb (圖6E，亦參見表7)。抗PDL1/SIRPα雙特異性抗體亦可被構築為Fc之N末端中之抗PDL1 sdAb及與Fc之C末端融合之抗SIRPα Fab(圖6F-G，亦參見表7)。將可撓性(Gly4Ser)3連接子與抗SIRPα Fab之N末端遺傳連接。

【0507】 雙特異性蛋白ES019-020包括在輕鏈之C末端處之一個抗SIRPα抗體及兩個抗PDL1 sdAb(圖6A，亦參見表7)。

【0508】 雙特異性蛋白ES019-024包括在重鏈之C末端處之一個抗SIRPα抗體及兩個抗PDL1 sdAb(圖6B，亦參見表7)。

【0509】 雙特異性蛋白ES019-025包括在重鏈之N末端處之一個抗

SIRPα抗體及兩個抗PDL1 sdAb(圖6C，亦參見表7)。

【0510】 雙特異性蛋白ES019-026包括在輕鏈之N末端處之一個抗SIRPα抗體及兩個抗PDL1 sdAb(圖6D，亦參見表7)。

【0511】 雙特異性蛋白ES019-029包括藉由Fc區之杵臼突變產生之一個抗SIRPα Fab臂及兩個抗PDL1 sdAb臂異質二聚體(圖6E，亦參見表7)。

【0512】 雙特異性蛋白ES019-072包括Fc之N末端中之兩個抗PDL1 sdAb及Fc區之C末端中之一個複本之抗SIRPα Fab。不對稱異質二聚體藉由Fc區中之杵臼突變形成(圖6F，亦參見表7)。

【0513】 雙特異性蛋白ES019-073或ES019-079包括Fc之N末端中之兩個抗PDL1 sdAb及Fc區之C末端中之兩個抗SIRPα Fab(圖6G，亦參見表7)。

【0514】 實例7：抗PDL1/SIRPα雙特異性抗體結合親和力

【0515】 分別根據製造商手冊，使用Octet分析(ForeBio)對抗PDL1/SIRPα雙特異性蛋白對人類PDL1之結合親和力進行表徵。簡言之，將抗體偶聯至感測器上，且接著將感測器浸入PDL1蛋白梯度中(以200 nM開始，稀釋2倍，且總共8個劑量)。上述抗體之結合應答係即時量測的且結果係全局擬合的。表9.1概述了所測試抗體之親和力資料。

表9.1. 如藉由Octet分析所量測之雙特異性抗體對人類PDL1之結合親和力

樣品	KD(M)	kon(1/Ms)	koff(1/s)
抗PDL1，C71	5.31E-09	9.42E+05	5.01E-03
抗PDL1，C570	3.74E-10	8.19E+05	3.06E-04
抗PDL1，570h3	1.98E-10	4.70E+05	9.29E-05
ES019-020	5.54E-09	9.18E+05	5.09E-03
ES019-024	6.56E-09	9.20E+05	6.03E-03
ES019-025	3.81E-09	1.58E+06	6.04E-03
ES019-026	4.10E-09	1.56E+06	6.39E-03
ES019-029	1.23E-09	1.11E+06	1.36E-03
ES019-079	4.85E-11	5.88E+05	2.85E-05

【0516】 實例8：藉由FACS進行之抗PDL1/SIRPα雙特異性抗體與PDL1及SIRPα之結合

【0517】 將大約100,000個過表現人類PDL1之Raji細胞用洗滌緩衝液洗滌，且與100 ul連續稀釋之PDL1/SIRPα雙特異性蛋白在冰上培育30分鐘。然後將細胞用洗滌緩衝液洗滌兩次，且與100 ul抗人類Fc-PE在冰上培育30分鐘。然後將細胞用洗滌緩衝液洗滌兩次，且在FACS Canto II分析儀(BD Biosciences)上進行分析。如圖7A所示，抗PDL1/SIRPα雙特異性抗體以劑量依賴性方式與Raji/hPDL1細胞結合。雙特異性抗體ES019-025、ES019-026與Raji/hPDL1結合，類似於抗PDL1單株抗體C71，而ES019-020、ES019-024與Raji/hPDL1結合之程度相對於抗PDL1，C71較低。

【0518】 將過表現人類SIRPα之CHO-K1細胞用洗滌緩衝液洗滌，且與100 ul連續稀釋之PDL1/SIRPα雙特異性蛋白在冰上培育30分鐘。然後將細胞用洗滌緩衝液洗滌兩次，且與100 ul抗人類Fc-PE在冰上培育30分鐘。然後將細胞用洗滌緩衝液洗滌兩次，且在FACS Canto II分析儀(BD Biosciences)上進行分析。如圖7B所示，抗PDL1/SIRPα雙特異性抗

體以劑量依賴性方式與CHO-K1/SIRPα細胞結合。ES019-020、ES019-024、ES019-025及ES019-026與CHO-K1/hSIRPα結合，類似於抗SIRPα，C25。

【0519】實例9：藉由Jurkat/PD1報導細胞分析產生之抗PDL1/SIRPα雙特異性抗體之PDL1阻斷活性

【0520】使用由GenScript開發之PD1阻斷報導基因分析進行PD1-PDL1阻斷報導基因分析，上述分析使用基於表現PDL1及抗CD3 scFv之CHO細胞之雙細胞株統以及過表現PD1之Jurkat/NFAT-RE報導細胞株。收穫在對數生長期中生長之細胞且以對於CHO 2 × 106個細胞/毫升以及對於Jurkat/PD1 NFAT-RE細胞4 × 106個細胞/毫升之濃度重懸於含有1%熱滅活FBS之RPMI 1640 20。接下來，將在連續稀釋之分析培養基(含有1% FBS之RPMI 1640)中之測試抗體添加至各孔中。在37℃、5% CO2下，在95%相對濕度下將盤培育6小時。第二天添加40 ul螢光素酶(Bio-Glo螢光素酶分析系統)，且使用BioTek多模式酶標儀量測螢光素酶活性之量。

【0521】如圖8所示，雙特異性抗體ES019-024、ES019-025、ES019-026活化Jurkat/PD1報導細胞，類似於抗PDL1單株抗體C71，而ES019-020活化Jurkat/PD1報導細胞之程度相對於抗PDL1，C71較低。

【0522】實例10：抗PDL1/SIRPα雙特異性抗體增強PDL1 + 癌細胞之體外巨噬細胞吞噬作用

【0523】將缺乏人類PDL1表現之人類K562白血病腫瘤細胞或表現人類PDL1之K562用螢光染料CFSE標記，且在存在同型對照、抗PDL1抗體、抗SIRPα抗體、抗PDL1及抗SIRPα抗體之組合、抗PDL1/SIRPα雙特異性抗體之情況下，與人類巨噬細胞集落刺激因子(M-CSF)處理之單核球

源性巨噬細胞一起培育。2小時後，收穫巨噬細胞，用螢光標記之抗人類巨噬細胞抗體染色，且藉由流式細胞術分析。CD11b + CFSE +雙陽性事件鑑定具有已經吞噬CFSE標記之腫瘤細胞之巨噬細胞。各樣品由不同顏色表示。示出了三個單獨樣品之吞噬指數。

【0524】 如圖9A所示，抗PDL1抗體C71藉由抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)誘導約20%之吞噬作用，且抗SIRPα抗體C25幾乎不誘導吞噬作用。抗PDL1及抗SIRPα抗體C25之組合顯著改善吞噬作用。抗PDL1/SIRPα雙特異性抗體ES019-020、ES019-029以類似於組合之劑量依賴性方式誘導強吞噬作用；ES019-024、ES019-025及ES019-026未示出協同之吞噬作用效果。

【0525】 如圖9B所示，抗PDL1抗體C71單一療法或與抗SIRPα抗體C25之組合幾乎不誘導對缺乏PDL1表現之K562親本細胞之吞噬作用。抗PDL1/SIRPα雙特異性抗體ES019-020、ES019-024、ES019-025、ES019-026、ES019-029未示出對K562細胞(PDL1陰性)之吞噬作用效果。

【0526】 如圖9C所示，抗PDL1抗體C71單一療法或與抗SIRPα抗體C25之組合幾乎不誘導對表現人類SIRPγ之人類Jurkat T細胞株之吞噬作用。抗PDL1/SIRPα雙特異性抗體ES019-020、ES019-024、ES019-025、ES019-026、ES019-029未示出對Jurkat T細胞(SIRPγ陽性)之吞噬作用效果。

【0527】 實例11：抗密連蛋白18.2/SIRPα雙特異性抗體增強PDL1 + 癌細胞之體外巨噬細胞吞噬作用

【0528】 用hCD47/hCLDN18.2過表現MC38細胞接種人類

SIRPa/CD47雙KI小鼠。當平均腫瘤體積達到約70至100 mm3時，根據腫瘤體積將小鼠分為7組。向小鼠腹膜內給予同一莫耳濃度之10 mpk同型抗體、10 mpk CLDN18.2 mAb、10 mpk SIRPa mAb、10 mpk CLDN18.2 mAb加上10 mpk SIRPa mAb或14 mpk ES028-001、ES028-005、ES009。給藥方案為BIW，持續5個劑量。每週量測兩次腫瘤體積。在第5次給藥後3天，處死小鼠且對腫瘤進行稱重。藉由雙向方差分析將不同處理組之平均腫瘤體積與同型對照組之平均腫瘤體積進行比較來進行統計。

【0529】 相對腫瘤抑制率TGI(%)計算如下：

TGI% = (1-T/C) × 100%。(T及C分別為處理組及對照組在特定時間點之相對腫瘤體積(RTV)或腫瘤重量(TW))。

T/C% = TRTV/CRTV × 100%(TRTV：處理組之平均RTV；CRTV：媒劑對照組之平均RTV；

RTV = Vt/V0，V0為分組時動物之腫瘤體積，Vt為處理後動物之腫瘤體積)；

T/C亦可基於腫瘤重量計算如下：

T/C% = TTW/CTW × 100%(TTW：結束時處理組之平均腫瘤重量；CTW：結束時媒劑對照組平均腫瘤重量)。

【0530】 如圖10所示，類似於同型處理，抗密連蛋白18.2抗體hu28H1L2及抗SIRPα抗體C25單一療法不抑制腫瘤生長。抗密連蛋白18.2抗體及抗SIRPα抗體C25之組合顯著降低腫瘤生長。抗密連蛋白18.2/SIRPα雙特異性抗體ES028-005以類似於組合之方式誘導強腫瘤生長抑制；ES028-001示出了較弱的腫瘤抑制，且ES028-009不抑制腫瘤生長。

【0531】 **實例12：基於抗SIRPα完全阻斷抗體之BiME提供了對腫瘤細胞之最佳協同的吞噬作用效果及選擇性**

【0532】 **嵌合抗體之表徵**

【0533】 1.1 結合特異性偵測

【0534】 使用穩定表現人類SIRPα v1之CHOK1細胞或293F細胞及穩定表現人類SIRPα v2之CHOK1細胞藉由FACS分析來偵測經純化嵌合抗體對人類SIRPα變異體之結合活性。如圖12所示，如所測試之所有抗體與細胞表面人類SIRPα v1及細胞表面人類SIRPα v2強烈結合。使用GraphPad Prism9.0來計算EC_{50}及靠前信號。

【0535】 1.2 CD47/SIRPα相互作用阻斷活性偵測

【0536】 使用競爭性ELISA分析來確定經純化嵌合抗體是否可阻斷CD47及SIRPα相互作用。簡言之，將抗體及mFc標記之人類CD47 ECD重組蛋白與ELISA微孔盤包被之人類SIRPα v1 ECD或人類SIRPα v2 ECD重組蛋白共培育。CD47之可溶性ECD之濃度為25 nM，且SIRPα之可溶性ECD之濃度為20 nM。洗滌後，添加HRP標記之抗小鼠Fc第2抗體(Sigma)且在37℃下培育1小時。然後，添加100微升/孔之TMB溶液(Biotechnology)。在室溫下培育15分鐘後，藉由添加50 μl 1N HCl來終止反應。讀取OD 450 nm。藉由阻斷人類SIRPα ECD重組蛋白與ELISA微孔盤包被之人類CD47 ECD重組蛋白之結合來確定阻斷率。圖13概述了使用GraphPad Prism9.0計算之IC_{50}及最高阻斷百分比。如所測試之所有抗體可阻斷人類CD47與不同的人類SIRPα變異體之間的相互作用。

【0537】 1.2.1 表位分析

【0538】 將競爭性ELISA分析用於經純化嵌合抗體之表位分箱。簡

言之，將過量的競爭者抗體及mFc標記之人類SIRPα v1 ECD重組蛋白與ELISA微孔盤包被抗體共培育。洗滌後，添加HRP標記之抗小鼠Fc第2抗體(Sigma)且在37℃下培育1小時。然後，添加100微升/孔之TMB溶液(Biotechnology)。在室溫下培育15分鐘後，藉由添加50 µl 1N HCl來終止反應。讀取OD 450 nm。計算競爭比率。可彼此競爭與SIRPα結合之抗體可具有相關結合表位。如表B所示，025c未顯示出042c、073c及hu1H9G4與人類SIRPα之競爭性結合，表明其可與不同的表位結合。042c、073c與hu1H9G4之間的競爭並非雙向的，表明其結合表位可為相關的但不為完全相同的。

【0539】使用氫氘交換質譜(HDX-MS)進一步進行025c、042c、073c、HEFLB及hu1H9G4之表位作圖。如圖23A所示，025c結合導致His標記之人類SIRPα v1 ECD之YNQKEGHFPRVTTVSDL(SEQ ID NO: 218)之區域的氫氘交換率較小，其表明此等胺基酸對於025c結合可為關鍵的。如圖23B中所示，042c結合導致His標記之人類SIRPα v1 ECD之SGAGTEL(SEQ ID NO: 219)及TNVDPVGESVS(SEQ ID NO: 220)之2個區域的氫氘交換率較小，其表明此等胺基酸對於042c結合可為關鍵的。如圖23C所示，073c結合導致His標記之人類SIRPα v1 ECD之TNVDPVGESVSY(SEQ ID NO: 221)之區域的氫氘交換率較小，其表明此等胺基酸對於073c結合可為關鍵的。具體地，此3個區域不位於CD47所結合之SIRPα ECD之IgV域，此表明042c及073c可作為別構抗體起作用以阻斷CD47及SIRPα之相互作用，或者042c及073c之阻斷活性為位阻效應。如圖23D所示，hu1H9G4結合導致His標記之人類SIRPα v1 ECD之YNQKEGHFPRVTTVSDL(SEQ ID NO: 218)之區域的氫氘交換率較小，

其表明此等胺基酸對於hu1H9G4結合可為關鍵的。如圖23E所示，HEFLB結合導致his標記之人類SIRPα v1 ECD之VGPIQW(SEQ ID NO: 222)之區域的氫氘交換率較小，其表明此等胺基酸對於HEFLB結合可為關鍵的。

【0540】 將競爭性ELISA資料及HDX-MS資料一起考慮，得出結論，025c、042c及073c可具有不同的結合表位，此亦不同於hu1H9G4及HEFLB之參考抗體。另外，結果顯示025c、042c及073c之表位可能位於IgV域之外。IgV域負責CD47之胞外Ig域之結合。下表A示出了參考抗體之序列資訊。

【0541】 **表A. HEFLB及hu1H9G4之可變區胺基酸序列**

抗體	VH	VL
HEFLB	SEQ ID NO: 214 EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKAS GYSFTSYWVHWVRQMPGKGLEWM GNIDPSDSDTHYSPSFQGHVTLSVD KSISTAYLQLSSLKASDTAMYYCVR GGTGTGTLAYFAYWGQGTLVTVSS	SEQ ID NO: 215 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCR SSQSLVHSYGNTYLYWFQQRPG QSPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC FQGTHVPYTFGGGTKVEIK
hu1H9G4	SEQ ID NO: 216 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA SGYTFTSYWITWVKQAPGQGLEWIG DIYPGSGSTNHIEKFKSKATLTVDTSI STAYMELSRLRSDDTAVYYCATGY GSSYGYFDYWGQGTLVTVSS	SEQ ID NO: 217 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCR ASENIYSYLAWYQQKPGKAPKL LIYTAKTLAEGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQHQYGP PFTFGQGTKLEIK

【0542】 **表B. 抗SIRPα嵌合抗體表位分箱概述**

競爭者 \ 包被mAb	025c	042c	hu1H9G4
O25c	93.5	19.1	15.3
042c	8.9	93.9	29.8
hu1H9G4	14.5	82.6	90.5
073c	9.1	93.6	37.7

【0543】 1.3 SHP-1募集分析

【0544】 藉由基於細胞之SHP-1募集分析評估經純化嵌合抗體阻斷

CD47/SIRPα介導之「別吃我」信號傳導之功效。用與其C末端融合之小β-gal片段(ED)對全長人類SIRPα v1進行工程化，且用互補β-gal片段(EA)對SHP-1之SH2域進行工程化。此等構築體在K562細胞中穩定表現。藉由與表現人類CD47之細胞共培養，配位體接合引起SIRPα-ED融合蛋白之磷酸化，從而導致迫使產生活性β-gal酶之SHP-1-EA的募集。此活性酶水解受質以產生化學發光作為報導基因活性之量度。使用GraphPad Prism9.0計算IC_{50}及最高阻斷百分比。如圖14中所概述，如所測試之所有抗體可在不同水準下破壞CD47/SIRPα介導之「別吃我」信號傳導。

【0545】 1.4 體外吞噬作用分析

【0546】 藉由基於流式細胞術之吞噬作用分析來評估經純化嵌合抗體之功能功效。簡言之，在存在如所測試之抗體之情況下，將具有不同*SIRPA*基因型之M0非極化或M1極化之人類單核球源性巨噬細胞與CellTrace Violet(Life Technologies)標記之表現CD47的癌細胞共培養。藉由確定對細胞痕量紫色染料呈陽性之巨噬細胞百分比來分析吞噬作用。對於非極化巨噬細胞，將外周血單核球接種至補充有10% FBS及50 ng/ml M-CSF之1640中之10 cm組織培養盤中，持續七至九天。將貼壁細胞收穫為M0非極化巨噬細胞。對於M1極化巨噬細胞，將外周血單核球接種至補充有10% FBS及50 ng/ml GM-CSF之1640中之10 cm組織培養盤中，持續5天。添加50 ug/ml IFNγ及100 ug/ml LPS用於另外的二至四天培養。將貼壁細胞收穫為M1極化巨噬細胞。

【0547】 如圖20A所示，015c、025c、042c、059c及073c未顯示出增強自*SIRPA*雜合v1/v2個體獲得之M0巨噬細胞對Raji細胞之腫瘤細胞攝取的單一藥劑活性。然而，在存在利妥昔單抗(Rituximab)(一種抗CD20

抗體)之情況下，除了具有較弱的阻斷人類CD47與人類SIRPα v2之間的相互作用活性之059c以外，如所測試之所有其他經純化嵌合抗體增強了Raji細胞之巨噬細胞介導之抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)。

【0548】 在吞噬作用分析中使用自*SIRPA*純合v1/v1(圖20B)及v2/v2(圖20C)個體獲得之M0巨噬細胞測試SIRPα抗體及PD-L1抗體之組合。在存在PD-L1抗體之情況下，025c、042c及073c有效地增強穩定表現PD-L1之Raji細胞之巨噬細胞介導之ADCP。

【0549】 **人類化抗體之表徵**

【0550】 1.5 結合特異性偵測

【0551】 如所測試之所有人類化抗體被證實保留了與C25之母源抗體結合SIRP家族成員之類似活性。圖15概述了使用GraphPad Prism9.0計算之EC_{50}及靠前信號。因此，可預期，本文所提供之所有人類化抗體(例如，hu025.021、hu025.033、hu025.023、hu025.059、hu025.060、hu26.H1L1、hu26.H1L2、hu26.H1L2(S92A)、C71、C71v38、C239、C492、C570、570h3、C446、C2811、C1778、C1793、C2855、C2713及C2719)分別具有與對應母源抗體類似之活性。

【0552】 1.5.1 親和力偵測

【0553】 使用表面電漿子共振技術(Biacore系統)表徵人類化抗體對人類SIRPα v1、人類SIRPα v2之結合親和力。用1:1結合模型擬合締合及解離曲線，且計算各抗體之Ka/Kd/KD值。圖16概述了各抗體之Ka/Kd/KD值之親和力資料。

【0554】 1.7 CD47/SIRPα相互作用阻斷活性偵測

【0555】 用競爭性ELISA分析(參考上述方法)測試人類化抗體阻斷

CD47及SIRPα相互作用之能力。如圖17所示，如所測試之所有人類化抗體被證實保留了與C25之母源抗體類似的活性，以阻斷人類CD47與不同的人類SIRPα變異體之間的相互作用。圖17概述了使用GraphPad Prism9.0計算之IC_{50}及最高阻斷百分比。

【0556】 亦建立競爭性FACS分析以進一步比較人類化抗體及一些已知的抗SIRPα抗體之阻斷活性。簡言之，將抗體及mFc標記之人類CD47 ECD重組蛋白與穩定表現人類SIRPα v1或人類SIRPα v2之CHOK1細胞共培育。洗滌後，添加染料標記之抗小鼠Fc第2抗體(Sigma)且在37℃下培育1小時。偵測螢光強度。藉由阻斷人類CD47 ECD重組蛋白與SIRPα表現之CHOK1細胞結合來確定阻斷率。圖18概述了使用GraphPad Prism9.0計算之IC_{50}及最高阻斷百分比。

【0557】 1.8 SHP-1募集分析

【0558】 藉由基於細胞之SHP-1募集分析(參考上述方法)評估人類化抗體阻斷CD47/SIRPα介導之「別吃我」信號傳導之功效。如所測試之所有人類化抗體被證實保留了與C25之母源抗體類似的活性，以阻斷CD47接合，從而導致SHP-1募集至SIRPα胞內尾部。圖19概述了使用GraphPad Prism9.0計算之IC_{50}及最高阻斷百分比。

【0559】 1.9 體外吞噬作用分析

【0560】 對於體外功能驗證，在吞噬作用分析中使用自*SIRPA*純合v1/v1(圖21A及圖21B)及v2/v2(圖21C及圖21D)個體獲得之M0巨噬細胞測試SIRPα抗體及PD-L1抗體或利妥昔單抗之組合。如所測試之所有人類化抗體被證實保留了與025c之母源抗體類似的活性，以增強在存在PD-L1抗體或利妥昔單抗之情況下穩定表現PD-L1之Raji細胞之巨噬細胞介導之

ADCP。

【0561】 *2. 將抗SIRPα抗體分類為完全阻斷劑、部分阻斷劑及非阻斷劑*

【0562】 使用競爭性ELISA分析來確定經純化嵌合抗體是否可阻斷CD47及SIRPα相互作用。簡言之，將抗體及mFc標記之人類CD47 ECD重組蛋白與ELISA微孔盤包被之人類SIRPα v1 ECD重組蛋白共培育。洗滌後，添加HRP標記之抗小鼠Fc第2抗體(Sigma)且在37℃下培育1小時。然後，添加100微升/孔之TMB溶液(Biotechnology)。在室溫下培育15分鐘後，藉由添加50 μl 1N HCl來終止反應。讀取OD 450 nm。藉由阻斷人類SIRPα ECD重組蛋白與ELISA微孔盤包被之人類CD47 ECD重組蛋白之結合來確定阻斷率。圖22示出了025或C25之最大阻斷百分比超過90%，其被定義為完全阻斷劑；050或C50之最大阻斷百分比接近於零，其被定義為非阻斷劑；且035或C35之最大阻斷百分比介於兩者之間，其被定義為部分阻斷劑(表10)。

【0563】 **表10. 不同抗SIRPα純系之CD47及SIRPα阻斷性質**

CD47-SIRPα相互作用阻斷活性	抗SIRPα純系
完全阻斷劑	C25、C15、C42、C59、C73
部分阻斷劑	C35
非阻斷劑	C50

【0564】 *3. 使用完全阻斷劑C25、C15、C42、C59及C73、部分阻斷劑C35及非阻斷劑C50之組合療法及雙特異性分子*

【0565】 在缺乏人類PDL1表現之人類Raji淋巴瘤細胞中測試不同的CD47及SiRPα阻斷抗體，或用螢光染料CFSE標記表現Raji之人類PDL1，且在存在同型對照、抗PDL1抗體、抗SIRPα抗體C25、C35、C50、抗

PDL1及抗SIRPα抗體之組合或基於C25、C35、C50之抗PDL1/SIRPα雙特異性抗體之情況下，與人類巨噬細胞集落刺激因子(M-CSF)處理之單核球源性巨噬細胞一起培育。2小時後，收穫巨噬細胞，用螢光標記之抗人類巨噬細胞抗體染色，且藉由流式細胞術分析。CD11b + CFSE +雙陽性事件鑑定具有已吞噬CFSE標記之腫瘤細胞之巨噬細胞。各樣品由不同顏色表示。示出了三個單獨樣品之吞噬指數。

【0566】 如圖11A所示，抗SIRPα部分阻斷抗體C35及非阻斷抗體C50藉由對Raji/PDL1細胞之單處理誘導約40%之吞噬作用；抗SIRPα完全抗體C25單處理幾乎不誘導吞噬作用。抗PDL1及抗SIRPα抗體C25之組合或基於C25之BiME顯著改善吞噬作用。抗PDL1及抗SIRPα抗體C35、C50之組合或基於C35、C50之BiME未顯示出協同的吞噬作用效果。

【0567】 在對Raji(PDL1陰性)細胞之吞噬作用分析中(圖11B)，抗SIRPα部分阻斷抗體C35及非阻斷抗體C50單處理仍可誘導對Raji(PDL1陰性)細胞之吞噬作用；抗SIRPα完全抗體C25單處理幾乎不誘導吞噬作用。抗PDL1及抗SIRPα抗體C25之組合或基於C25之PDL1/SIRPα雙特異性抗體不誘導吞噬作用，因為腫瘤細胞上缺乏PDL1表現。抗PDL1及抗SIRPα抗體C35或C50之組合或基於C35或C50之BiME顯示出與C35或C50抗體單處理類似的吞噬作用效果。

【0568】 結果顯示，與C25抗體相比，抗SIRPα抗體C35或C50單處理、組合或雙特異性抗體可獨立於目標抗原表現誘導腫瘤細胞吞噬作用。基於抗SIRPα抗體C25之雙特異性抗體之性質提供了更特異性及安全的性質。

【0569】 下表11概述了實驗結果。

【0570】 表11. 實例10及12之實驗結果之概述

所測試細胞株	單一療法	組合	BiME	實例
K562白血病腫瘤細胞(-人類PDL1)	C25：幾乎不誘導吞噬作用 抗PDL1抗體C71：幾乎不誘導吞噬作用	C25 + C71：無協同效應	C25 + C71：無協同效應	10
K562白血病腫瘤細胞(+人類PDL1)	抗PDL1抗體C71：約20%吞噬作用； C25：幾乎不誘導吞噬作用	C25 + C71：協同效應	C25 + C71：協同效應	10
人類Raji淋巴瘤細胞(-人類PDL1)	C25：幾乎不誘導吞噬作用 抗PDL1抗體C71：幾乎不誘導吞噬作用	C25 + C71：無協同效應	C25 + C71：無協同效應	12
	C35及C50：誘導約40%吞噬作用	C35 + C71或C50 + C71：類似於單一療法	C35 + C71或C50 + C71：類似於單一療法	
人類Raji淋巴瘤細胞(+人類PDL1)	C25：幾乎不誘導吞噬作用	C25：協同效應	C25：協同效應	12
	C35或C50：誘導約40%吞噬作用 抗PDL1抗體C71：誘導約20%吞噬作用	C35 + C71；或C50 + C71：類似於單一療法	C35 + C71；或C50 + C71：類似於單一療法	
表現人類CD47及人類密連蛋白18.2之小鼠MC38結腸腫瘤細胞	抗密連蛋白18.2抗體hu28H1L2：誘導約25%吞噬作用 抗SIRPα抗體C25幾乎不誘導吞噬作用	C25 + hu28H1L2：協同效應	C25 + hu28H1L2：更強的協同效應	4

【0571】 如實例4所示，相較於表現非密連蛋白18.2之細胞，抗密連蛋白18.2及抗SIRPα抗體C25之組合或基於C25之BiME亦顯著改善了對表現密連蛋白18.2之細胞的選擇性吞噬作用。

【0572】 另外，如圖20A及圖21A所示，相較於不表現目標抗原之細胞，預期C15、C42、C59或C73與靶向目標抗原(例如，PD-L1、密連蛋白18.2)之抗體的組合對表現目標抗原(例如，PD-L1、密連蛋白18.2)之細胞具有選擇性吞噬作用。完全阻斷劑C15、C42、C59及C73亦可用於製

備以某種形式(如ES028-001、ES028-005、ES028-009、ES028-013、ES019-020、ES019-024、ES019-025、ES019-026、ES019-029、ES019-072、ES019-073及ES019-079)提供之多特異性分子，且可預期相較於非表現目標抗原之細胞對表現目標抗原(例如，PD-L1、密連蛋白18.2)之細胞具有類似的選擇性吞噬作用。

【0573】 雖然巨噬細胞貫穿說明書被例示，但此處所描述之多特異性分子、組合物及方法適用於髓樣細胞株之細胞，如樹突狀細胞。如熟習此項技術者所知，在細胞至細胞之基礎上設想了較小的優化及改變，且此等優化及改變涵蓋在本發明之範疇內。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing  nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3"
fileName="C249063SEQA.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.2.0"
productionDate="2022-10-28">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>TW 111128254</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-07-28</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>075431-8008WO02</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>WO</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>PCT/CN2021/109028</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2021-07-28</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">中國大陸商科望（蘇州）生物醫藥科技有限公司
(ELPISCIENCE (SUZHOU) BIOPHARMA, LTD.)</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>ELPISCIENCE (SUZHOU) BIOPHARMA, LTD.</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">新型多特異性分子</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>233</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>113</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q2">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDYYMHWVKQRTEQGLEWIGRIDPEDGETKYAP
KFQGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCDRGLAYWGQGTLVTVSA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q3">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q4">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIVLTQSPAIMSASPGEKVTLTCSASSSVSSSYLYWYQQKPGSSPKLWIYSTSNLASGVPAR
FSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAASYFCHQWSSYPYTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="3">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>113</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q5">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q6">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFNIKDYYMHWVQQAPGKGLEWIGRIDPEDAETKYAP
KFQGRVTITADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCDRGLAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q7">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q8">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSSSYLYWYQQKPGQAPKLWIYSTSNLASGIPAR
FSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCHQWSSYPYTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>113</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q9">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q10">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFNIKDYYMHWVQQAPGKGLEWIGRIDPEDAETKYAP
KFQGRVTITADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCDRGLAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q11">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q12">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSSSYLYWYQQKPGQAPKLWIYSTSNLASGIPAR
FSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCHQWSSYPYTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>113</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q13">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q14">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGFNIKDYYMHWVQQAPGKGLEWIGRIDPEDAETKYAP
KFQGRVTITADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCDRGLAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q15">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q16">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSSSYLYWYQQKPGQAPKLWIYSTSNLASGIPAR
FSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCHQWSSYPYTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>113</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q17">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q18">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGFNIKDYYMHWVQQAPGKGLEWIGRIDPEDAETKYAP
KFQGRVTITADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCDRGLAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q19">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q20">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSSSYLYWYQQKPGQAPKLWIYSTSNLASGIPAR
FSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCHQWSSYPYTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>114</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..114</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q21">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..114</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q22">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLQQSGVEVVQPGASVKLSCTASGFNIEAYYMHWVKQRTEQGLEWIGRIDPEDGESKYAP
KFQGKATMTADTSSSTAYLQLSSLTSDDTAVYYCVRGSYEYWGQGTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="12">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q23">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q24">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIVLTQSPAIMSASPGEKVTLTCSASSSVSSSYLYWYQQKPGSSPKLWIYSTSNLASGVPPR
FSGSGSGTSYSLTISSMQAEDAASYFCYQWSSYPYTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
<INSDSeq>

```
    <INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q25">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q26">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIQLVQSGPELKKPGETVKISCRASGYTFTTYGMSWVKQAPGKGLRWMGWINTYSGVSTCAD
DFKGRFAFSLETSATTAYLQIHNLTNEDTATYFCARDPHSYGNSPAWFPYWGQGTLVTVSA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="14">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q27">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q28">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSQKFMSTTIRDRVSITCKASQNVGISVAWYQQKSGQSPKLLIYSASNRYTGVPDRF
TGSGSGTDFTLTISNMQSEDLADYFCQQYSSYPLTFGSGTKLAIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="15">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q29">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q30">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFSEYVLSWVKQRTGQGLEWIGEIYPGTITTYYNE
KFKGKATLTADKSSNTAYIQLTSLTSEDSAVYFCGRFYDYDGGWFAYWGQGTLLTVSA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q31">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q32">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ENVLTQSPEKMAVSLGQKVTMTCSASSSVSSSDLHWYQQKSGASPKPLIHGTSNLASGVPAR
FSGSGSGTSYSLTISSVEAEDAATYYCQQWSGYPWTFGGGTNLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="17">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q33">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q34">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTTYGMSWVKQAPGKGLKWMVWINTYSGVPTYAD
DFKGRFAFSLETSASTSYLQINNLKNEDTATYFCARDPHYYGSSPAWFVYWGQGTLVTVSA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q35">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q36">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSQKFMSTTIGDRVSITCEASQIVGIAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASNRYTGVPDRF
TGSGSGTDFTLTISNMQSEDLANYFCQQYSAYPFTFGSGTKLEVK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="19">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q37">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q38">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIQLVQSGPELRKPGETVKISCKASGYSFTNYAMNWVKQAPGKVLKWMGFINTYTGEPTYAD
DFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLKNEDTATYFCTRTRGYYDFDGGAFDYWGQGTSLTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q39">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q40">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSQKFMSTSIGDRVSVTCKASQNVGTHLAWYQQKPGQSPKALIFSASYRYIGVPDRF
TGSGSGTDFTLTITNVQSEDLAEYFCQQYNTYPLTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="21">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q41">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q42">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMHWVKQAPGKGLKWMGWINTETAEPTYVD
DFKGRFAFSLEASASTAFFQINNLKNEDTATYFCARGGLRQGDYWGQGTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="22">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q43">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q44">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIVLTQSPPIMSASPGEKVTLTCSATSSVSASYLYWFQQKPGSSPKLWIYSTSNLASGVPAR
FSGSGSGTSYSLTISNMEPADAASYFCHQWSSYPYTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="23">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q45">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q46">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DYYMH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q47">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q48">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RIDPEDGETKYAPKFQG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q49">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q50">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GLAY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q51">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q52">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SASSSVSSSYLY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="27">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q53">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q54">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>STSNLAS</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="28">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q55">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q56">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>HQWSSYPYT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q57">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q58">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AYYMH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="30">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q59">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q60">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RIDPEDGESKYAPKFQG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="31">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q61">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q62">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GSYEY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="32">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q63">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q64">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SASSSVSSSYLY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q65">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q66">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>STSNLAS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q67">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q68">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>YQWSSYPYT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="35">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q69">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q70">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>TYGMS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="36">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q71">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q72">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WINTYSGVSTCADDFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="37">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q73">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q74">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DPHSYGNSPAWFPY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="38">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q75">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q76">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KASQNVGISVA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="39">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q77">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q78">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SASNRYT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="40">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q79">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q80">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQYSSYPLT</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="41">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q81">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q82">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EYVLS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="42">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q83">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q84">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EIYPGTITTYYNEKFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="43">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q85">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q86">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>FYDYDGGWFAY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="44">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q87">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q88">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SASSSVSSSDLH</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="45">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q89">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q90">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GTSNLAS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="46">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q91">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q92">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQWSGYPWT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="47">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q93">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q94">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>TYGMS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="48">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q95">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q96">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>WINTYSGVPTYADDFKG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="49">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q97">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q98">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DPHYYGSSPAWFVY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="50">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q99">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q100">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>EASQIVGIAVA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="51">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q101">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q102">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SASNRYT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="52">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q103">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q104">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QQYSAYPFT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="53">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q105">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q106">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SGYSFTNYAMN</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="54">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q107">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q108">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>FINTYTGEPTYADDFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="55">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q109">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q110">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>TRGYYDFDGGAFDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="56">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q111">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q112">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KASQNVGTHLA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="57">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q113">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q114">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SASYRYI</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="58">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q115">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q116">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QQYNTYPLT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="59">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q117">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q118">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SGYTFTHYSMH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="60">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q119">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q120">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>WINTETAEPTYVDDFKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="61">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q121">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q122">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GGLRQGDY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="62">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q123">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q124">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SATSSVSASYLY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="63">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q125">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q126">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>STSNLAS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="64">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q127">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q128">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>HQWSSYPYT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="65">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q129">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q130">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYALSWVRQAPGKGLEWVSYISNLGGSTFYPD
TVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHLYNYDAFASWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="66">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q131">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q132">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASSSVNYIHWYQQKPGKAPKLLIYATSNLASGVPSRFS
GSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQWNSNPLTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="67">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q133">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q134">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASSSVNYIHWYQQKPGKAPKALIYATSNLASGVPSRFS
GSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQWNSNPLTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="68">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q135">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q136">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYALSWVRQAPGKGLEWVAYISNLGGSTFYPD
TVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATHLYNYDAFASWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="69">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q137">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q138">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNWVHWVRQAPGQGLEWMGEINPTNARSNYNEK
FKKRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARIYYGNSFAHWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="70">
<INSDSeq>

```
    <INSDSeq_length>113</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q139">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q140">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNAGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWSSTRES
GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYHCQNNYYYPLTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="71">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q141">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q142">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLQQSGPELVKPGSSVKMSCKASGYTFTDYNMHWLKQSHGKSLEWIGYINPKNGGTRYNQ
KFKGKATLTVNKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARLYYGNSFDYWGQGTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="72">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>113</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier id="q143">
         <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
         <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier>
         <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q144">
         <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
         <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
     </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRES
GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYFCQNDYSFPFTFGSGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
    </INSDSeq>
   </SequenceData>
   <SequenceData sequenceIDNumber="73">
    <INSDSeq>
     <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
     <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
     <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
     <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q145">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q146">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSSFGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSGSSSIYYVD
TVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDTAMYYCARNAYYGNAFDYWGQGTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="74">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>113</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q147">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q148">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMNCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRTS
GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYCCQNGYTYPLTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="75">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q149">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q150">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGPDLVKPGASVKLSCKASGYTFTNYDINWVKQRPGQGLEWIGGIHPRDGNTKYNE
KFKDKATLTIDTSANTAYMEFHSLTSEDSAVYFCARGYYGNSFAYWGQGTLVTVSA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="76">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>113</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q151">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q152">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMTCKSGQSLLNSGNQRNYLTWYQQKPGQSPKLLIYWASTRES
GVPDRFTGSGSGADFTLTISSVQAEDLALYYCQNAYFYPYTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="77">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q153">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q154">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SYALS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="78">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q155">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q156">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>YISNLGGSTFYPDTVKG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="79">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q157">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q158">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>HLYNYDAFAS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="80">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q159">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q160">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RASSSVNYIH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="81">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q161">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q162">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ATSNLAS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="82">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q163">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q164">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QQWNSNPLT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="83">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q165">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q166">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>NWVH</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="84">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q167">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q168">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EINPTNARSNYNEKFKK</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="85">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q169">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q170">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>IYYGNSFAH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="86">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q171">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q172">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KSSQSLLNAGNQKNYLT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="87">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q173">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q174">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>WSSTRES</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="88">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q175">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q176">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QNNYYYPLT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="89">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q177">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q178">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DYNMH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="90">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q179">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q180">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>YINPKNGGTRYNQKFKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="91">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q181">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q182">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>LYYGNSFDY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="92">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q183">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q184">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KSSQSLLNSGNQKNYLT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="93">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q185">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q186">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>WASTRES</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="94">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q187">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q188">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QNDYSFPFT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="95">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q189">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q190">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SFGMH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="96">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q191">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q192">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>YISSGSSSIYYVDTVKG</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="97">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q193">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q194">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>NAYYGNAFDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="98">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q195">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q196">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KSSQSLLNSGNQKNYLT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="99">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q197">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q198">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WASTRTS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="100">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q199">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q200">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QNGYTYPLT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="101">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q201">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q202">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>NYDIN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="102">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q203">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q204">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GIHPRDGNTKYNEKFKD</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="103">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q205">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q206">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GYYGNSFAY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="104">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q207">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q208">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>KSGQSLLNSGNQRNYLT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="105">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q209">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q210">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WASTRES</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="106">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q211">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q212">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QNAYFYPYT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="107">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q213">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q214">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQVVESGGGLVQSGGSLKLSCAGSGFTESAGFMVWHRQVPGKERELVALIATPSGSTNYAD
SVKGRFTISRDNGKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNIRGYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="108">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q215">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q216">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQVVESGGGLVQSGGSLRLSCAGSGFTESAGFMVWHRQVPGKERELVALIATPSGSTQYAD
SVKGRFTISRDNGKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNIRGYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="109">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q217">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q218">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQVVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNYFAMSWVRQAPGKGLEWVADIDTGGTDTDYAD
SVKGRFSISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAKGPREATDIRSWGQGTQVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="110">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q219">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q220">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGDLVQTGGSLRLSCSASGFTFNYFAMSWVRQAPGKGLEWVADIDTGGTDTDYAD
SVKGRFSISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAKGPREATDIRSWGQGTQVTVSS</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="111">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q221">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q222">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFSSHAMSWVRQAPGKGLEWVSDIDTSGTTTDYAD
SVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAKGPREATDIRSWGQGTQVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="112">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>114</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..114</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q223">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..114</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q224">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCKASGIIFSSYLLFWYRQPPGKERELVATISSAGSSIDYAD
SVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCRTWPYNYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="113">
<INSDSeq>

```
    <INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q225">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q226">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCAASGRTFADAAWGWFRQVPGRDREWVASISRSGDTYYEDS
VKGRFTISRDNAKNTVCLQMNSLRAEDTAVYHCAARNSGAPSSIVIAYEYWGQGTQVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="114">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q227">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q228">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGLVQAGGSLRLTCAASGRTFADAAWGWFRQVPGRDREWVASISRSGDTYYEDS
VKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLRAEDTAVYHCAARNSGAPSSIVIAYEYWGQGTQVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="115">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q229">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q230">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGLVQAGGSLRLTCAASGRAFADAAWGWFRQVPGRDREWVASISRSGDTYYEDS
VKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLRAEDTAVYHCAARNSGAPSSIVIAYEYWGQGTQVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="116">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q231">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q232">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLEESGGGLAQAGDSLRLTCAASGRTFADAAWGWFRQVPGRNREWVASISRSGDTYYEDS
VKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLRAEDTAVYHCAARNSGAPSSIVIAYEYWGQGTQVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="117">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q233">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q234">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AVQLMESGGGLVQAGGSLRLTCAASGRTFADAAWGWFRQVPGRDREWVASISRSGDTYYEDS
VKGRFTISRDYAKNTVYLQMNSLRAEDTAVYHCAARNSGAPSSIVIAYEYWGHGTQVIVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="118">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q235">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q236">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGLVQAGGSLRLTCAASGRTFADAAWGWFRQVPGRDREWVASISRSGDTYYEDS
VKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYHCAARNSGAPSSIVIAYEYWGQGTQVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="119">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q237">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q238">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GFTESAGFMV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="120">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q239">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q240">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>LVALIATPSGSTN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="121">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q241">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q242">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>NIRGYWG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="122">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q243">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q244">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFTESAGFMV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="123">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q245">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q246">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>VALIATPSGSTQ</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="124">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q247">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q248">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>NIRGYWG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="125">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q249">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q250">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFTFNYFAMS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="126">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q251">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q252">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>IDTGGTDT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="127">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q253">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q254">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AKGPREATDIRS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="128">
 <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q255">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q256">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFTFNYFAMS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="129">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q257">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q258">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>IDTGGTDT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="130">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q259">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q260">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AKGPREATDIRS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="131">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q261">
```

```
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q262">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFTFSSHAMS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="132">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q263">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q264">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>IDTSGTTT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="133">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q265">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q266">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>AKGPREATDIRS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="134">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q267">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q268">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GIIFSSYLLF</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="135">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q269">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q270">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ISSAGSSI</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="136">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q271">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q272">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RTWPYNY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="137">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q273">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q274">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GRTFADAAWG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="138">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q275">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q276">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ISRSGDT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="139">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q277">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q278">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AARNSGAPSSIVIAYEY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="140">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q279">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q280">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GRTFADAAWG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="141">
 <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q281">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q282">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ISRSGDT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="142">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q283">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q284">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AARNSGAPSSIVIAYEY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="143">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q285">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q286">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GRAFADAAWG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="144">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q287">
```

```
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q288">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ISRSGDT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="145">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q289">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q290">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>AARNSGAPSSIVIAYEY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="146">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q291">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q292">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GRTFADAAWG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="147">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q293">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q294">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ISRSGDT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="148">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q295">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q296">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AARNSGAPSSIVIAYEY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="149">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q297">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q298">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GRTFADAAWG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="150">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q299">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q300">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ISRSGDT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="151">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q301">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q302">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AARNSGAPSSIVIAYEY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="152">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q303">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q304">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GRTFADAAWG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="153">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q305">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q306">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ISRSGDT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="154">
 <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q307">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q308">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AARNSGAPSSIVIAYEY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="155">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>327</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..327</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q309">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..327</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q310">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="156">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q311">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q312">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="157">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q313">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q314">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="158">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q315">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q316">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQS
NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="159">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>113</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q317">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q318">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFNIKDYYMHWVQQAPGKGLEWIGRIDPEDAETKYAP
KFQGRVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCDRGLAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="160">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q319">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q320">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSSSYLYWYQQKPGQAPKLWIYSTSNLASGIPAR
FSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCHQWSSYPYTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="161">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q321">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q322">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - X is A or D</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - X為A或
D</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q323">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>XYYMH</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="162">
   <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q324">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q325">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - X is G or A</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - X為G或
A</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q326">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - X is T or S</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - X為T或
S</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q327">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RIDPEDXEXKYAPKFQG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="163">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="164">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q333">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q334">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - X is Y or H</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - X為Y或
H</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q335">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>XQWSSYPYT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="165">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q336">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q337">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - X is S or P</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - X為S或
P</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q338">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - X is Y or C</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - X為Y或
C</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q339">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>WINTYSGVXTXADDFKG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="166">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q340">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q341">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - X is Y or S</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - X為Y或
S</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q342">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - X is N or S</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - X為N或
S</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q343">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - X is P or V</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - X為P或
V</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q344">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DPHXYGXSPAWFXY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="167">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>30</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..30</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q345">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..30</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q346">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="168">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>30</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..30</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q347">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..30</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q348">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="169">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q349">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q350">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - X is S or A</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - X為S或
A</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q351">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>WVRQAPGKGLEWVX</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="170">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q352">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q353">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>WVRQAPGQGLEWMG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="171">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q354">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>32</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q355">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - X is T or K</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - X為T或
K</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q356">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAX</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="172">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q357">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q358">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="173">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q359">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q360">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>WGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="174">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q361">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q362">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="175">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q363">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q364">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="176">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q365">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q366">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - X is Q or K</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - X為Q或
K</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q367">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - X is P or A</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - X為P或
A</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q368">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - X is L or A</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - X為L或
A</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q369">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>WYQQKPGXXPKXLIY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="177">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q370">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q371">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WYQQKPGQPPKLLIY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="178">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q372">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q373">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - X is Y or F</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - X為Y或
F</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q374">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GVPSRFSGSGSGTEXTLTISSLQPEDFATYYC</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="179">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q375">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q376">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYHC</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="180">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q377">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q378">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - X is Q or G</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - X為Q或
G</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q379">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>FGXGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="181">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q380">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q381">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>FGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="182">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q382">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q383">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>FGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="183">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q384">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q385">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>TGGGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="184">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q386">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q387">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>GGGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="185">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q388">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q389">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="186">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q390">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q391">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="187">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q392">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q393">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SGGGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="188">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q394">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q395">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - X is E or K</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - X為E或
K</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q396">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - X is N or I</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - X為N或
I</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q397">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - X is S or A</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - X為S或
A</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q398">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>XASQXVGIXVA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="189">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q399">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q400">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - X is S or A</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - X為S或
A</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q401">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - X is F or L</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - X為F或
L</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q402">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QQYSXYPXT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="190">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>30</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..30</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q403">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>24</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q404">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - X is A or V</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - X為A或
V</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..30</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q405">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKXSGFNIK</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="191">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q406">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q407">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>WVQQAPGKGLEWIG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="192">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q408">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q409">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - X is N or D</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - X為N或
D</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q410">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RVTITADTSTXTAYMELSSLRSEDTAVYYCDR</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="193">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q411">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q412">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>WGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="194">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q413">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q414">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="195">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q415">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q416">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>WYQQKPGQAPKLWIY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="196">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q417">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q418">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - X is Y or F</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - X為Y或
F</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q419">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GIPARFSGSGSGTDXTLTISSLEPEDFAVYYC</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="197">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q420">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q421">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>FGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="198">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q422">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q423">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RIDPEDAETKYAPKFQG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="199">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q424">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q425">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>WVRQAPGKGLEWVS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="200">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q426">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q427">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="201">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q428">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q429">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WYQQKPGKAPKLLIY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="202">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q430">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q431">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="203">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q432">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q433">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>WYQQKPGKAPKALIY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="204">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q434">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q435">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYC</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="205">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q436">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q437">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="206">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q438">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q439">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - X is L or A</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - X為L或
A</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q440">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WYQQKPGKAPKXLIY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="207">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>30</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..30</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q441">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..30</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q442">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFNIK</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="208">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q443">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q444">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RVTITADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCDR</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="209">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q445">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q446">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYC</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="210">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q447">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q448">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCDR</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="211">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>30</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..30</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q449">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..30</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q450">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGFNIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="212">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q451">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q452">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="213">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q453">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q454">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WVRQAPGKGLEWVA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="214">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q455">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q456">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKASGYSFTSYWVHWVRQMPGKGLEWMGNIDPSDSDTHYSP
SFQGHVTLSVDKSISTAYLQLSSLKASDTAMYYCVRGGTGTLAYFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="215">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q457">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q458">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSYGNTYLYWFQQRPGQSPRLLIYRVSNRFSG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGTHVPYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="216">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q459">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q460">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWITWVKQAPGQGLEWIGDIYPGSGSTNHIE
KFKSKATLTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCATGYGSSYGYFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="217">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q461">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q462">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAKTLAEGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHQYGPPFTFGQGTKLELK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="218">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q463">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q464">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YNQKEGHFPRVTTVSDL</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="219">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q465">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q466">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SGAGTEL</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="220">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q467">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q468">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>TNVDPVGESVS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="221">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q469">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q470">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>TNVDPVGESVSY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="222">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q471">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q472">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>VGPIQW</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="223">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q473">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q474">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHAMSWVRQAPGKGLEWVSDIDTSGTTTDYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGPREATDIRSWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="224">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q475">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q476">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASSSVNYIHWYQQKPGKAPKALIYATSNLASGVPSRFS
GSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQWNANPLTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="225">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q477">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q478">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQWNANPLT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="226">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>241</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..241</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q479">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..241</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q480">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIVLTQSPAIMSASPGEKVTLTCSASSSVSSSYLYWYQQKPGSSPKLWIYSTSNLASGVPAR
FSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAASYFCHQWSSYPYTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGAELVKP
GASVKLSCTASGFNIKDYYMHWVKQRTEQGLEWIGRIDPEDGETKYAPKFQGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVY
YCDRGLAYWGQGTLVTVSA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="227">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>250</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..250</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q481">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..250</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q482">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNAGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWSSTRES
GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYHCQNNYYYPLTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGA
EVKKPGASVKVSCKASGYTFTNWVHWVRQAPGQGLEWMGEINPTNARSNYNEKFKKRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED
TAVYYCARIYYGNSFAHWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="228">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q483">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q484">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="229">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q485">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q486">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ESKYGPPCPPCP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="230">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q487">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q488">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="231">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q489">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q490">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="232">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q491">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q492">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EPKSCDKTHTCP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="233">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>220</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..220</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q493">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..220</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q494">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</
INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種多特異性分子，其包括：

(a) SIRPα結合域；

(b)活化受體結合域；以及

(c)目標抗原結合域，上述目標抗原結合域與在共表現目標抗原及CD47之目標細胞上表現之上述目標抗原結合，

其中在存在上述目標抗原之情況下，上述多特異性分子選擇性地誘導免疫效應細胞之效應子功能，且其中上述免疫效應細胞共表現SIRPα及上述活化受體。

【請求項2】

如請求項1之多特異性分子，其中上述共表現上述目標抗原及上述CD47之目標細胞為藉由上述免疫效應細胞之上述效應子功能被消除之癌細胞、受感染細胞或所關注疾病細胞。

【請求項3】

如請求項1之多特異性分子，其中在不存在上述目標抗原之情況下，上述多特異性分子誘導上述免疫效應細胞之最小效應子功能。

【請求項4】

如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中在不存在上述目標抗原之情況下由上述多特異性分子誘導之上述效應子功能不超過在存在上述目標抗原之情況下由上述多特異性分子誘導之上述效應子功能的10%。

【請求項5】

如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中上述免疫效應細胞為

髓樣細胞，視情況上述免疫效應細胞為巨噬細胞、單核球、嗜中性球、嗜酸性球、吞噬細胞或嗜鹼性球，視情況上述免疫效應細胞為巨噬細胞。

【請求項6】

如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中上述效應子功能包括由上述免疫效應細胞對共表現上述抗原及上述CD47之上述細胞的吞噬作用。

【請求項7】

如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中上述活化受體為可片段結晶之γ受體(FcγR)、TREM2、凝集素、清道夫受體A1(SRA1)、MARCO、CD36、CD163、CD68、CD205、CD206、FcDR1、CD207、CD209、RAGE、CD14、CD64、F4/80、CD64、CD32a、CD16a、CD89、CD19、CD28、CSFR、PDGFR、MSR1、SCARA3、COLEC12、SCARA5、SCARB1、SCARB2、dectin 1、RAGE(SR-E1)、LRPl、LRP2、ASGP、SR-PSOX、CXCL16、OLR1、SCARF1、SCARF2、CXCL16、STAB1、STAB2、SRCRB4D、SSC5D、CCR2、CX3CR1、CSF1R、Tie2、HuCRIg(L)及CD169受體或補體受體(如CR1及CR3)、PI3K、FcγR1、FcγR2A、FcγR2B2、FcγR2C、FcγR3A、BAH、Tyro3、Axl、Traf6、Syk、MyD88、Zap70、FcεR1、FcαR1、BAFF-R、DAP 12、NFAM1、MRC1、ItgB5、MERTK、ELMO及CD79b；視情況，上述活化受體為FcγR。

【請求項8】

如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中上述活化受體結合域包括Fc域，視情況上述Fc域源自IgG1或IgG4。

【請求項9】

如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中上述SIRPα結合域能夠基本上阻斷SIRPα與CD47之間的相互作用。

【請求項10】

如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中上述SIRPα結合域能夠完全阻斷SIRPα與CD47之間的相互作用。

【請求項11】

如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中上述SIRPα結合域能夠基本上阻斷由SIRPα與CD47之間的相互作用介導之SHP-1募集。

【請求項12】

如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中上述SIRPα結合域能夠完全阻斷由SIRPα與CD47之間的相互作用介導之SHP-1募集。

【請求項13】

如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中上述SIRPα結合域具有最小的誘導上述免疫效應細胞之上述效應子功能之固有活性。

【請求項14】

如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中上述SIRPα結合域及上述活化受體結合域緊密鄰近，以允許上述多特異性分子與在同一免疫效應細胞上共表現之SIRPα及上述活化受體兩者結合。

【請求項15】

如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中上述SIRPα結合域及/或上述目標抗原結合域包括抗體域或抗體模擬域；視情況上述抗體模擬域包括纖連蛋白域、蛋白A之Z域(親和體)、γ-B結晶域、泛素域、胱抑素域、Sac7d域、三螺旋捲曲螺旋域、脂質運載蛋白域、膜受體之A域、錨

蛋白重複模體、Fyn之SH3域、蛋白酶抑制劑之庫尼茲域、纖連蛋白之III型域(微型抗體)、碳水化合物結合模組32-2。

【請求項16】

如請求項15之多特異性分子，其中上述抗體域包括Fab、VHH、單鏈Fv(scFv)、雙功能抗體、Fab'、$F(ab')_2$、Fd、Fv片段、二硫鍵穩定之Fv片段(dsFv)、$(dsFv)_2$、雙特異性dsFv(dsFv-dsFv')、二硫鍵穩定之雙功能抗體(ds雙功能抗體)、$F(ab)_2$、scFv二聚體(二價雙功能抗體)、駱駝化單域抗體、奈米抗體、四功能抗體、域抗體或二價域抗體。

【請求項17】

如前述請求項中任一項之多特異性分子，其包括多特異性抗體，上述多特異性抗體包括目標抗原結合抗體域、SIRPa結合抗體域及Fc域。

【請求項18】

如請求項17之多特異性分子，其中上述目標抗原結合抗體域與上述Fc域之N末端連接。

【請求項19】

如請求項18之多特異性分子，其中上述目標抗原結合抗體域包括Fab域，視情況上述Fab域包括與上述Fc域之上述N末端之一連接的重鏈。

【請求項20】

如請求項18之多特異性分子，其中上述多特異性分子包括兩個目標抗原結合抗體域，上述兩個目標抗原結合抗體域中之各目標抗原結合抗體域包括Fab域，視情況上述Fab域中之各Fab域分別包括與上述Fc域之各N末端連接的重鏈。

【請求項21】

如請求項18至20中任一項之多特異性分子，其中上述SIRPα結合域與上述Fc域或上述目標抗原結合抗體域連接。

【請求項22】

如請求項21之多特異性分子，其中上述SIRPα結合域與上述Fc域之C末端連接。

【請求項23】

如請求項21之多特異性分子，其中上述SIRPα結合域與上述Fc域之N末端連接，條件為上述SIRPα結合域及上述目標抗原結合抗體域不與上述Fc域之同一N末端連接。

【請求項24】

如請求項21之多特異性分子，其中上述SIRPα結合域與目標抗原結合Fab域之輕鏈之C末端連接。

【請求項25】

如請求項17之多特異性分子，其中上述SIRPα結合抗體域與上述Fc域之N末端連接。

【請求項26】

如請求項25之多特異性分子，其中上述SIRPα結合抗體域包括Fab域，視情況上述Fab域包括與上述Fc域之上述N末端之一連接的重鏈。

【請求項27】

如請求項25之多特異性分子，其中上述抗體包括兩個SIRPα結合抗體域，上述兩個SIRPα結合抗體域中之各SIRPα結合抗體域包括Fab域，視情況上述Fab域中之各Fab域分別包括與上述Fc域之各N末端連接的重鏈。

【請求項28】

如請求項25至27中任一項之多特異性分子，其中上述目標抗原結合域與上述Fc域或上述SIRPα結合抗體域連接。

【請求項29】

如請求項28之多特異性分子，其中上述目標抗原結合域與上述Fc域之上述N末端連接，條件為上述目標抗原結合域及上述SIRPα結合域不與上述Fc域之同一N末端連接。

【請求項30】

如請求項28之多特異性分子，其中上述目標抗原結合域與SIRPα結合Fab域之輕鏈之C末端連接。

【請求項31】

如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中上述目標抗原包括腫瘤表面抗原。

【請求項32】

如請求項31之多特異性分子，其中上述腫瘤表面抗原為PD-L1、密連蛋白18.2、BCMA、CD19、CD20、CD22、CD24、CD25、CD30、CD33、CD38、CD44、CD52、CD56、CD70、CD96、CD97、CD99、CD123、EGFR、HER2、HER3、CD117、C-Met、EGFR、EGFRvIII、ERBB3、ERBB4、VEGFR1、VEGFR2、ROR1、PTHR2、B7-H1(PD-L1)、B7-H2、B7-H3、B7-H4、B7-H5、B7-H6、B7-H7、Trop-2、GPC-3、EPCAM、DLL-3、黏連蛋白-4、密連蛋白6、Muc-1、PSMA、GD3、FAP、CEA或EphA2。

【請求項33】

如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中上述SIRPα結合域包括：

a)包含**X_1YYMH**(SEQ ID NO: 161)之序列的HCDR1、包含**RIDPEDX$_2$EX$_3$KYAPKFQG**(SEQ ID NO: 162)之序列的HCDR2及包含**GX$_{15}$X$_4$X$_5$Y**(SEQ ID NO: 163)之序列的HCDR3；及/或包含**SASSSVSSSYLY**(SEQ ID NO: 26)之序列的LCDR1、包含**STSNLAS**(SEQ ID NO: 27)之序列的LCDR2及包含**X$_6$QWSSYPYT**(SEQ ID NO: 164)之序列的LCDR3；或

b)包含**TYGMS**(SEQ ID NO: 35)之序列的HCDR1、包含**WINTYSGVX$_7$TX$_8$ADDFKG**(SEQ ID NO: 165)之序列的HCDR2及包含**DPHX$_9$YGX$_{10}$SPAWFX$_{11}$Y**(SEQ ID NO: 166)之序列的HCDR3；及/或包含**X$_{12}$ASQX$_{13}$VGIX$_{14}$VA**(SEQ ID NO: 188)之序列的LCDR1、包含**SASNRYT**(SEQ ID NO: 39)之序列的LCDR2及包含**QQYSX$_{16}$YPX$_{17}$T**(SEQ ID NO: 189)之序列的LCDR3；或

c)包含**EYVLS**(SEQ ID NO: 41)之序列的HCDR1、包含**EIYPGTITTYYNEKFKG**(SEQ ID NO: 42)之序列的HCDR2及包含**FYDYDGGWFAY**(SEQ ID NO: 43)之序列的HCDR3；及/或包含**SASSSVSSSDLH**(SEQ ID NO: 44)之序列的LCDR1、包含**GTSNLAS**(SEQ ID NO: 45)之序列的LCDR2及包含**QQWSGYPWT**(SEQ ID NO: 46)之序列的LCDR3，

其中X_1為A或D；X_2為G或A；X_3為T或S；X_4為L或Y；X_5為E或A；X_6為Y或H；X_7為S或P；X_8為Y或C；X_9為Y或S；X_{10}為N或S；X_{11}為P或V；X_{12}為E或K；X_{13}為N或I；X_{14}為S或A；X_{15}為S或不存在；X_{16}為S或

A；X_{17}為F或L。

【請求項34】

如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中上述SIRPα結合域包括：

a)包含SEQ ID NO: 23之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 24或SEQ ID NO: 198之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 25之序列的HCDR3；及/或包含SEQ ID NO: 26之序列的LCDR1、包含SEQ ID NO: 27之序列的LCDR2及包含SEQ ID NO: 28之序列的LCDR3；或

b)包含SEQ ID NO: 29之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 30之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 31之序列的HCDR3；及/或包含SEQ ID NO: 32之序列的LCDR1、包含SEQ ID NO: 33之序列的LCDR2及包含SEQ ID NO: 34之序列的LCDR3；或

c)包含SEQ ID NO: 35之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 36之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 37之序列的HCDR3；及/或包含SEQ ID NO: 38之序列的LCDR1、包含SEQ ID NO: 39之序列的LCDR2及包含SEQ ID NO: 40之序列的LCDR3；或

d)包含SEQ ID NO: 47之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 48之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 49之序列的HCDR3；及/或包含SEQ ID NO: 50之序列的LCDR1、包含SEQ ID NO: 51之序列的LCDR2及包含SEQ ID NO: 52之序列的LCDR3。

【請求項35】

如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中上述SIRPα結合域包括與選自由以下組成之群的抗SIRPα抗體相同的HCDR及LCDR：C25、

C15、C42、C59及C73，其中：

a)上述C25包括包含SEQ ID NO: 1之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 2之序列的輕鏈可變區，

b)上述C15包括包含SEQ ID NO: 11之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 12之序列的輕鏈可變區，

c)上述C42包括包含SEQ ID NO: 13之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 14之序列的輕鏈可變區，

d)上述C59包括包含SEQ ID NO: 15之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 16之序列的輕鏈可變區，且

e)上述C73包括包含SEQ ID NO: 17之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 18之序列的輕鏈可變區。

【請求項36】

如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中上述SIRPα結合域進一步包括重鏈HFR1、HFR2、HFR3及HFR4中之一或多者及/或輕鏈LFR1、LFR2、LFR3及LFR4中之一或多者，其中：

i)上述HFR1包括**EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKX$_{20}$SGFNIK**(SEQ ID NO: 190)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

j)上述HFR2包括**WVQQAPGKGLEWIG**(SEQ ID NO: 191)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

k)上述HFR3包括**RVTITADTSTX$_{21}$TAYMELSSLRSEDTAVYYCDR**(SEQ ID NO: 192)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

l)上述HFR4包括**WGQGTLVTVSS**(SEQ ID NO: 193)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

m)上述LFR1包括**EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**(SEQ ID NO: 194)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

n)上述LFR2包括**WYQQKPGQAPKLWIY**(SEQ ID NO: 195)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

o)上述LFR3包括**GIPARFSGSGSGTDX$_{22}$TLTISSLEPEDFAVYYC**(SEQ ID NO: 196)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，及/或

p)上述LFR4包括**FGQGTKLEIK**(SEQ ID NO: 197)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

其中X_{20}為A或V；X_{21}為N或D；X_{22}為Y或F。

【請求項37】

如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中上述SIRPα結合域包括：

a)包含SEQ ID NO: 1之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 2之序列的輕鏈可變區；或

b)包含SEQ ID NO: 3之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 4之序列的輕鏈可變區；或

c)包含SEQ ID NO: 5之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 6之序列的輕鏈可變區；或

d)包含SEQ ID NO: 7之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 8之序列的輕鏈可變區；或

e)包含SEQ ID NO: 9之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 10之序列的輕鏈可變區；或

f)包含SEQ ID NO: 11之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 12之序列的輕鏈可變區；或

g)包含SEQ ID NO: 13之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 14之序列的輕鏈可變區；或

h)包含SEQ ID NO: 15之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 16之序列的輕鏈可變區；或

i)包含SEQ ID NO: 17之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 18之序列的輕鏈可變區；或

j)包含SEQ ID NO: 159之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 160之序列的輕鏈可變區。

【請求項38】

如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中上述目標抗原結合域包括密連蛋白18.2結合域。

【請求項39】

如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中上述密連蛋白18.2結合域包括：

a)包含SEQ ID NO: 77之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 78之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 79之序列的HCDR3；及/或包含SEQ ID NO: 80之序列的LCDR1、包含SEQ ID NO: 81之序列的LCDR2及包含SEQ ID NO: 82或SEQ ID NO: 225之序列的LCDR3；或

b)包含SEQ ID NO: 83之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 84之序列

的HCDR2及包含SEQ ID NO: 85之序列的HCDR3；及/或包含SEQ ID NO: 86之序列的LCDR1、包含SEQ ID NO: 87之序列的LCDR2及包含SEQ ID NO: 88之序列的LCDR3；或

c)包含SEQ ID NO: 89之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 90之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 91之序列的HCDR3；及/或包含SEQ ID NO: 92之序列的LCDR1、包含SEQ ID NO: 93之序列的LCDR2及包含SEQ ID NO: 94之序列的LCDR3；或

d)包含SEQ ID NO: 95之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 96之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 97之序列的HCDR3；及/或包含SEQ ID NO: 98之序列的LCDR1、包含SEQ ID NO: 99之序列的LCDR2及包含SEQ ID NO: 100之序列的LCDR3；或

e)包含SEQ ID NO: 101之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 102之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 103之序列的HCDR3；及/或包含SEQ ID NO: 104之序列的LCDR1、包含SEQ ID NO: 105之序列的LCDR2及包含SEQ ID NO: 106之序列的LCDR3。

【請求項40】

如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中上述密連蛋白18.2結合域包括與選自由以下組成之群的抗密連蛋白18.2抗體相同的HCDR及LCDR：hu26.H1L1、hu26.H1L2(S92A)、hu28.H1L2、C10、C29及C30，

a)其中上述hu26.H1L1包括包含SEQ ID NO: 65之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 66之序列的輕鏈可變區，

b)其中上述hu26.H1L2(S92A)包括包含SEQ ID NO: 65之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 224之序列的輕鏈可變區，

c)上述hu28.H1L2包括包含SEQ ID NO: 69之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 70之序列的輕鏈可變區，

d)上述C10包括包含SEQ ID NO: 71之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 72之序列的輕鏈可變區，

e)上述C29包括包含SEQ ID NO: 73之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 74之序列的輕鏈可變區，且

f)上述C30包括包含SEQ ID NO: 75之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 76之序列的輕鏈可變區。

【請求項41】

如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中上述密連蛋白18.2結合域進一步包括重鏈HFR1、HFR2、HFR3及HFR4中之一或多者及/或輕鏈LFR1、LFR2、LFR3及LFR4中之一或多者，其中：

a)上述HFR1包括選自由**EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLS**(SEQ ID NO: 167)及**QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT**(SEQ ID NO: 168)組成之群的胺基酸序列或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

b)上述HFR2包括選自由**WVRQAPGKGLEWVX$_{18}$**(SEQ ID NO: 169)及**WVRQAPGQGLEWMG**(SEQ ID NO: 170)組成之群的胺基酸序列或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

c)上述HFR3序列包括選自由**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAX$_{23}$**(SEQ ID NO: 171)及**RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR**(SEQ ID NO: 172)組成之群的胺基酸序列或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

d)上述HFR4包括**WGQGTLVTVSS**(SEQ ID NO: 173)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

e)上述LFR1包括選自由**DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC**(SEQ ID NO: 174)及**DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC**(SEQ ID NO: 175)組成之群的胺基酸序列或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

f)上述LFR2包括選自由**WYQQKPGX$_{26}$X$_{27}$PKX$_{19}$LIY**(SEQ ID NO: 176)組成之群的胺基酸序列或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

g)上述LFR3包括選自由**GVPSRFSGSGSGTEX$_{24}$TLTISSLQPEDFATYYC**(SEQ ID NO: 178)及**GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYHC**(SEQ ID NO: 179)組成之群的胺基酸序列或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，且

h)上述LFR4包括**FGX$_{25}$GTKLEIK**(SEQ ID NO: 180)或與其具有至少80%序列一致性之同源序列，

其中X$_{18}$為S或A，X$_{19}$為L或A，X$_{23}$為T或K，X$_{24}$為Y或F，X$_{25}$為Q或G，X$_{26}$為Q或K，X$_{27}$為P或A。

【請求項42】

如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中上述密連蛋白18.2結合域包括：

a)包含SEQ ID NO: 65或68之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 66或67或224之序列的輕鏈可變區；或

b)包含SEQ ID NO: 69之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 70之序列的輕鏈可變區；或

c)包含SEQ ID NO: 71之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 72

之序列的輕鏈可變區；或

d)包含SEQ ID NO: 73之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 74之序列的輕鏈可變區；或

e)包含SEQ ID NO: 75之序列的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 76之序列的輕鏈可變區。

【請求項43】

如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中上述目標抗原結合域包括PD-L1結合域。

【請求項44】

如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中上述PD-L1結合域包括：

a)包含SEQ ID NO: 119之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 120之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 121之序列的HCDR3；或

b)包含SEQ ID NO: 122之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 123之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 124之序列的HCDR3；或

c)包含SEQ ID NO: 125之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 126之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 127之序列的HCDR3；或

d)包含SEQ ID NO: 128之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 129之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 130之序列的HCDR3；或

e)包含SEQ ID NO: 131之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 132之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 133之序列的HCDR3；或

f)包含SEQ ID NO: 134之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 135之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 136之序列的HCDR3；或

g)包含SEQ ID NO: 137之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 138之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 139之序列的HCDR3；或

h)包含SEQ ID NO: 140之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 141之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 142之序列的HCDR3；或

i)包含SEQ ID NO: 143之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 144之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 145之序列的HCDR3；或

j)包含SEQ ID NO: 146之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 147之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 148之序列的HCDR3；或

k)包含SEQ ID NO: 149之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 150之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 151之序列的HCDR3；或

包含SEQ ID NO: 152之序列的HCDR1、包含SEQ ID NO: 153之序列的HCDR2及包含SEQ ID NO: 154之序列的HCDR3。

【請求項45】

如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中上述PD-L1結合域包括與選自由以下組成之群的抗PD-L1抗體相同的HCDR：C71、C71v38、C239、C492、C570、570h3、C446、C2811、C1778、C1793、C2855、C2713及C2719，

a)其中上述C71包括包含SEQ ID NO: 107之序列的重鏈可變區，

b)上述C71v38包括包含SEQ ID NO: 108之序列的重鏈可變區，

c)上述C239包括包含SEQ ID NO: 109之序列的重鏈可變區，

d)上述C492包括包含SEQ ID NO: 110之序列的重鏈可變區，

e)上述C570包括包含SEQ ID NO: 111之序列的重鏈可變區，

f)上述570h3包括包含SEQ ID NO: 223之序列的重鏈可變區，

g)上述C446包括包含SEQ ID NO: 112之序列的重鏈可變區，

h)上述C2811包括包含SEQ ID NO: 113之序列的重鏈可變區，

i)上述C1778包括包含SEQ ID NO: 114之序列的重鏈可變區，

j)上述C1793包括包含SEQ ID NO: 115之序列的重鏈可變區，

k)上述C2855包括包含SEQ ID NO: 116之序列的重鏈可變區，

l)上述C2713包括包含SEQ ID NO: 117之序列的重鏈可變區，且

m)上述C2719包括包含SEQ ID NO: 118之序列的重鏈可變區。

【請求項46】

如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中上述PD-L1結合域包括：包含選自由SEQ ID NO: 107-118及223組成之群之序列的重鏈可變區。

【請求項47】

如請求項30至39中任一項之多特異性分子，其中

a)上述SIRPα結合域進一步包括仍保留對人類SIRPα之特異性結合的一或多個胺基酸殘基取代或修飾；及/或

b)上述密連蛋白18.2結合域進一步包括仍保留對密連蛋白18.2之特異性結合的一或多個胺基酸殘基取代或修飾，及/或

c)上述PD-L1結合域進一步包括仍保留對PD-L1之特異性結合的一或多個胺基酸殘基取代或修飾。

【請求項48】

如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中上述取代或修飾中之至少一個取代或修飾位於上述重鏈可變區或上述輕鏈可變區之CDR序列中之一或多個CDR序列中及/或非CDR序列中之一或多個非CDR序列中。

【請求項49】

如前述請求項中任一項之多特異性分子，其為人類化的。

【請求項50】

如前述請求項中任一項之多特異性分子，其與一或多個結合物部分連接。

【請求項51】

如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中上述結合物部分包括清除改質劑、化學治療劑、毒素、放射性同位素、鑭系元素、發光標記、螢光標記、酶受質標記、DNA烷基化劑、拓樸異構酶抑制劑、微管蛋白結合劑、純化部分或其他抗癌藥物。

【請求項52】

一種醫藥組合物，其包含如前述請求項中任一項之多特異性分子以及一或多種醫藥學上可接受之載劑。

【請求項53】

一種分離的多核苷酸，其編碼如前述請求項中任一項之多特異性分子。

【請求項54】

一種載體，其包括如請求項53之分離的多核苷酸。

【請求項55】

一種宿主細胞，其包括如請求項54之載體。

【請求項56】

一種套組，其包括如請求項1至51中任一項之多特異性分子及/或如請求項52之醫藥組合物以及第二治療劑。

【請求項57】

一種表現如請求項1至51中任一項之多特異性分子之方法，上述方法包括在表現如請求項54之載體的條件下培養如請求項55之宿主細胞。

【請求項58】

一種治療個體之可能受益於誘導之目標細胞之吞噬作用的疾病、病症或症狀之方法，上述方法包括向上述個體投與治療有效量的如請求項1至51中任一項之多特異性分子。

【請求項59】

一種治療個體之目標抗原相關疾病、病症或症狀之方法，上述方法包括向上述個體投與治療有效量的如請求項1至51中任一項之多特異性分子。

【請求項60】

一種治療個體之SIRPα相關疾病、病症或症狀之方法，上述方法包括向上述個體投與治療有效量的如請求項1至51中任一項之多特異性分子。

【請求項61】

一種治療個體之CD47相關疾病、病症或症狀之方法，上述方法包括向上述個體投與治療有效量的如請求項1至51中任一項之多特異性分子。

【請求項62】

如請求項58至61中任一項之方法，其中上述個體為人類。

【請求項63】

如請求項62之方法，其中上述個體已經診斷患有選自由以下組成之群的疾病、病症或症狀或有風險罹患上述疾病、上述病症或上述症狀：免疫相關疾病或病症、腫瘤及癌症、自體免疫性疾病及傳染病。

【請求項64】

如請求項63之方法，上述免疫相關疾病或病症選自由以下組成之群：全身性紅斑狼瘡、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、血管炎、重症肌無力、特發性肺纖維化、克羅恩氏病(Crohn's Disease)、哮喘、類風濕性關節炎、移植物抗宿主疾病、脊柱關節病(例如，強直性脊柱炎、銀屑病性關節炎、與炎性腸病相關之孤立性急性腸病性關節炎、反應性關節炎、白塞氏症候群(Behcet's syndrome)、未分化型脊柱關節病、前葡萄膜炎及幼年特發性關節炎)、多發性硬化症、子宮內膜異位、腎小球腎炎、敗血症、糖尿病、急性冠狀動脈症候群、缺血再灌流、銀屑病、進行性全身性硬化症、動脈粥樣硬化、舍格倫症候群(Sjogren's syndrome)、硬皮病或炎性自體免疫性肌炎。

【請求項65】

如請求項63之方法，其中上述腫瘤及癌症為實體瘤或惡性血液腫瘤，視情況選自由以下組成之群：非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腎細胞癌、結直腸癌、卵巢癌、乳癌、胰臟癌、胃癌、膀胱癌、食道癌、間皮瘤、黑色素瘤、頭頸癌、甲狀腺癌、肉瘤、前列腺癌、膠質母細胞瘤、子宮頸癌、胸腺癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、蕈樣肉芽腫病、默克爾細胞癌(merkel cell cancer)及其他惡性血液腫瘤，如經典型霍奇金淋巴瘤(classical Hodgkin lymphoma，CHL)、原發性縱隔大B細胞淋巴瘤、富含T細胞/組織細胞之B細胞淋巴瘤、EBV陽性及陰性PTLD及EBV相關彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、漿母細胞性淋巴瘤、結外NK/T細胞淋巴瘤、鼻咽癌及HHV8相關原發性滲出性淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、中樞神經系統(CNS)贅生物，如原發性CNS淋巴瘤、脊髓軸腫瘤、腦幹膠質細胞

瘤、肛門癌、闌尾癌、星形細胞瘤、基底細胞癌、膽囊癌、胃癌、肺癌、支氣管癌、骨癌、肝及膽管癌、胰臟癌、乳癌、肝癌、卵巢癌、睪丸癌、腎癌、腎盂及輸尿管癌、唾液腺癌、小腸癌、尿道癌、膀胱癌、頭頸癌、脊柱癌、腦癌、子宮頸癌、子宮癌、子宮內膜癌、結腸癌、結直腸癌、直腸癌、食道癌、胃腸癌、皮膚癌、前列腺癌、垂體癌、陰道癌、甲狀腺癌、喉癌、膠質母細胞瘤、黑色素瘤、骨髓增生異常症候群、肉瘤、畸胎瘤、慢性淋巴細胞白血病(CLL)、慢性髓性白血病(CML)、急性淋巴細胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、多發性骨髓瘤、T或B細胞淋巴瘤、GI器官間質瘤、軟組織腫瘤、肝細胞癌及腺癌或其轉移。

【請求項66】

如請求項58至65中任一項之方法，其中上述投與係經口服、經鼻、靜脈內、皮下、舌下或肌內投與。

【請求項67】

如請求項58至65中任一項之方法，其進一步包括投與治療有效量的第二治療劑。

【請求項68】

如請求項67之方法，其中上述第二治療劑選自由以下組成之群：化學治療劑、抗癌藥物、放療劑、免疫療法劑、抗血管生成劑、靶向療法劑、細胞療法劑、基因療法劑、激素療法劑、抗病毒劑、抗生素、鎮痛劑、抗氧化劑、金屬螯合劑及細胞介素。

【請求項69】

一種如請求項1至51中任一項之多特異性分子及/或如請求項52之醫

藥組合物在製備用於治療、預防或緩解個體之可能受益於誘導之目標細胞之吞噬作用之疾病、病症或症狀的藥物中之用途。

【請求項70】

一種誘導個體體內目標細胞之吞噬作用之方法，上述方法包括以有效誘導上述目標細胞之吞噬作用之劑量向上述個體投與如請求項1至51中任一項之多特異性分子及/或如請求項52之醫藥組合物。

【請求項71】

如請求項70之方法，其中上述個體為人類。

【請求項72】

如請求項70或71之方法，其中上述個體已經診斷患有選自由以下組成之群的疾病、病症或症狀或有風險罹患上述疾病、上述病症或上述症狀：免疫相關疾病或病症、腫瘤及癌症、自體免疫性疾病及傳染病。

【請求項73】

一種體外誘導目標細胞之吞噬作用之方法，上述方法包括在存在如請求項1至51中任一項之多特異性分子及/或如請求項52之醫藥組合物之情況下，使上述目標細胞與SIRPα陽性吞噬細胞樣品接觸，由此藉由上述SIRPα陽性吞噬細胞誘導上述目標細胞之上述吞噬作用。

【請求項74】

如請求項73之方法，其中上述目標細胞為表現上述目標抗原之細胞。

【請求項75】

一種誘導藉由吞噬作用消除共表現目標抗原及CD47之目標細胞之方法，上述方法包括在存在吞噬免疫細胞之情況下，使上述目標細胞與如請

求項1至51中任一項之多特異性分子接觸。

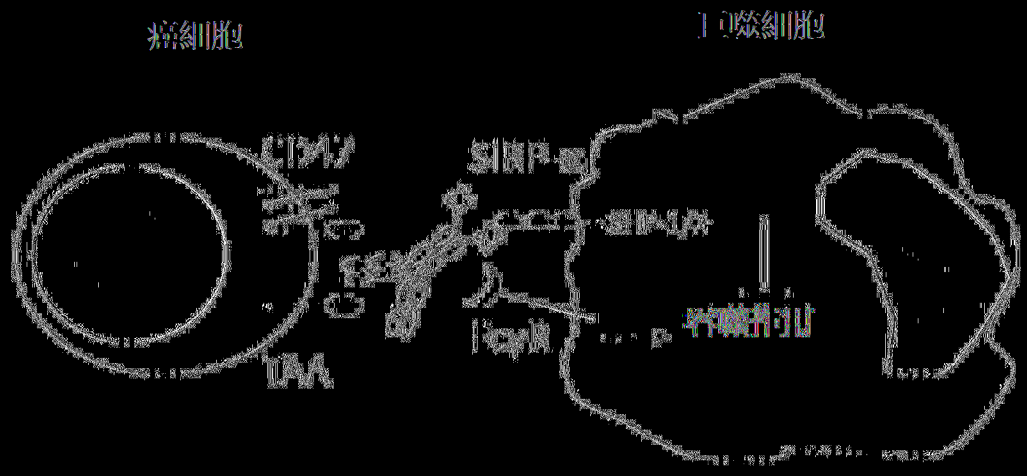
【請求項76】

一種誘導個體的相對於不表現目標抗原之細胞選擇性針對共表現上述目標抗原及CD47之目標細胞的吞噬作用之方法，上述方法包括向上述個體投與治療有效量的如請求項1至51中任一項之多特異性分子。

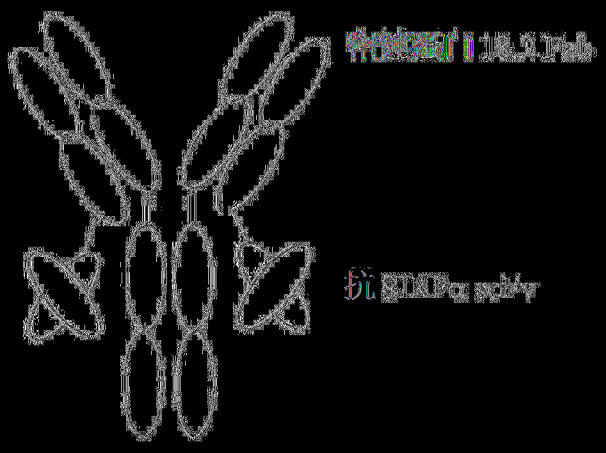
【請求項77】

一種增加有需要之個體之腫瘤微環境中之M1巨噬細胞的水準之方法，上述方法包括向上述個體投與治療有效量的如請求項1至51中任一項之多特異性分子。

【發明圖式】



【圖1】



【圖2A】

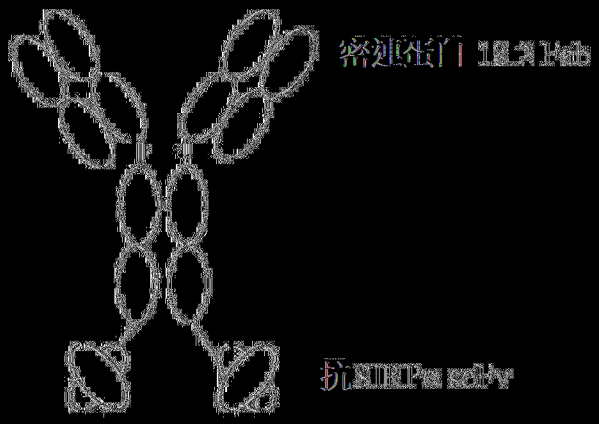

密連蛋白 1B3 Fab
抗SIRPα scFv

圖2B

SIRPα Fab
抗密連蛋白 1B3 scFv

圖2C

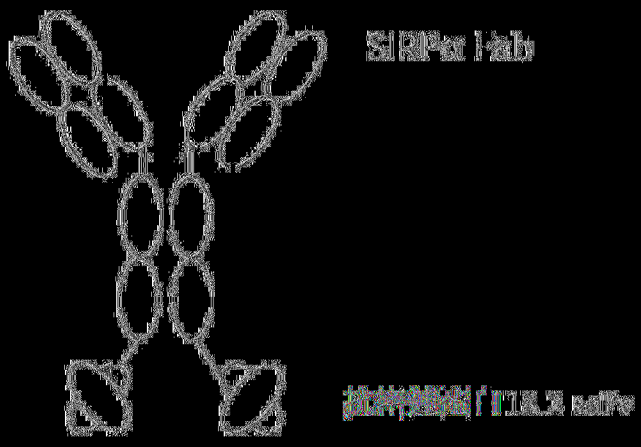
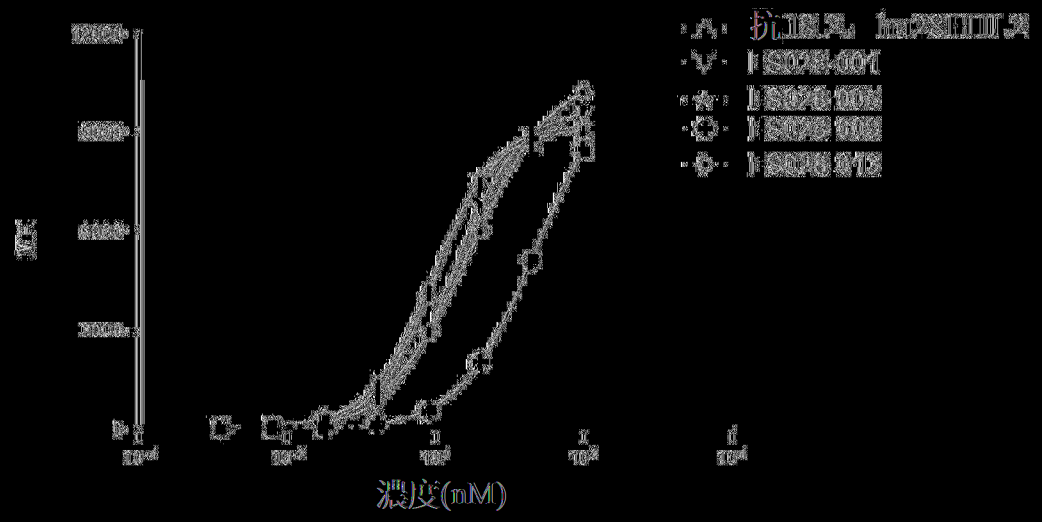

SIRPα Fab
抗密連蛋白 1B3 scFv

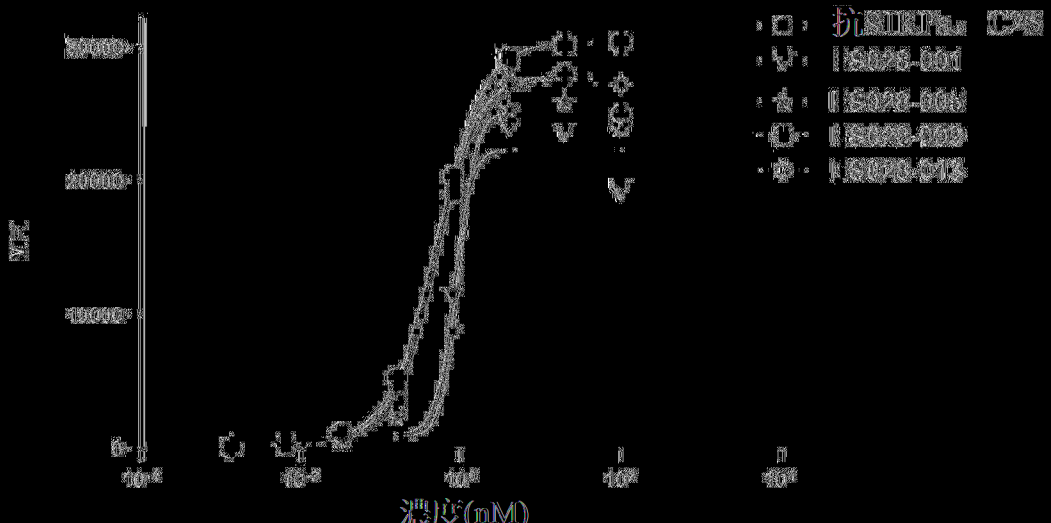
圖2D

FACS與Raji/hClaudin18.2細胞結合



|(圖3A)|

CHO-K1/SIRPa FACS結合



|(圖3B)|

圖 3.7
負極
正極
600-800
600-800
600-800

S10-B2055
S09-B2055
S08-B2055
S07-B2055
S06-B2055
S05-B2055
S04-B2055
S03-B2055
S02-B2055
S01-B2055
S00-B2055
S11-B2055
S12-B2055
S13-B2055
S14-B2055
S15-B2055
S16-B2055
S17-B2055
S18-B2055
S19-B2055
S20-B2055
S21-B2055
S22-B2055
S23-B2055
S24-B2055
S25-B2055
S26-B2055
S27-B2055
S28-B2055
S29-B2055
S30-B2055
S31-B2055
S32-B2055
S33-B2055
S34-B2055
S35-B2055
S36-B2055
S37-B2055
S38-B2055
S39-B2055
S40-B2055
S41-B2055
S42-B2055
S43-B2055
S44-B2055
S45-B2055
S46-B2055
S47-B2055
S48-B2055
S49-B2055
S50-B2055

圖6A

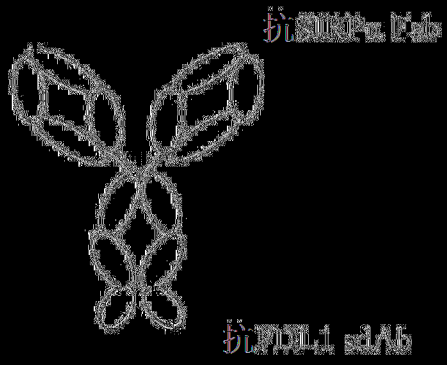


圖6B

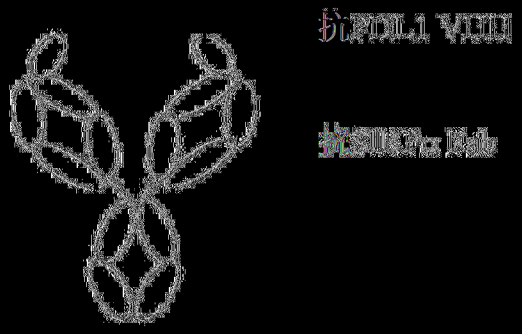


圖6C

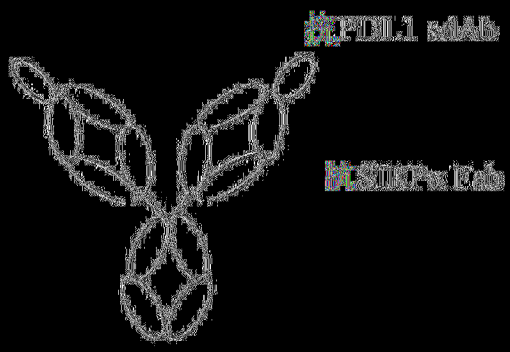

抗PDL1 scFv
抗SIRPα Fab

圖6D

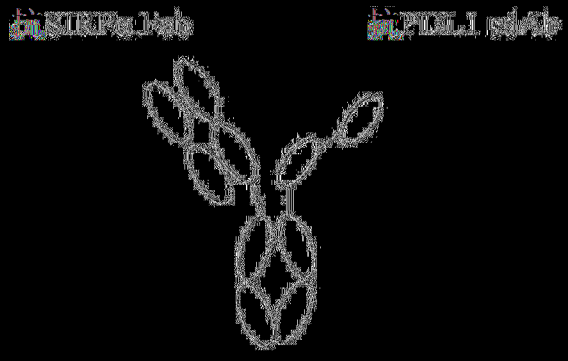

抗SIRPα Fab
抗PDL1 scFv
鉸鏈

圖6E

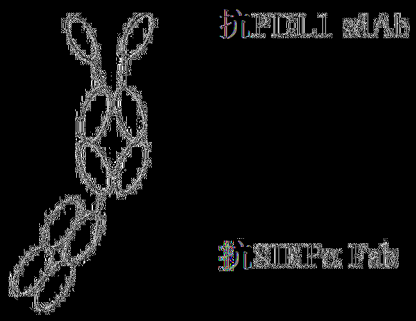
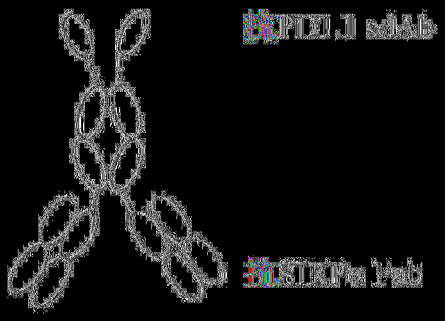
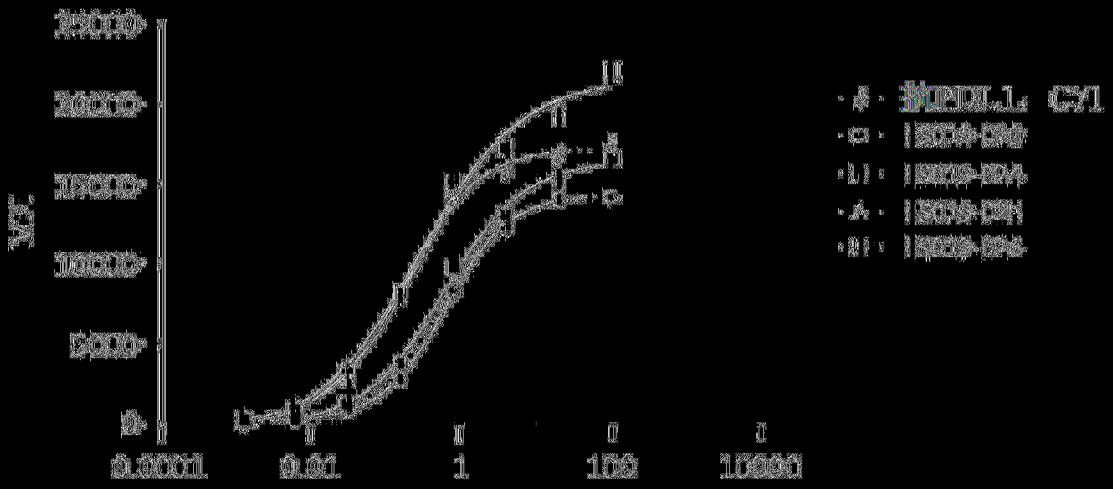

抗PDL1 scFv
抗SIRPα Fab

圖6F



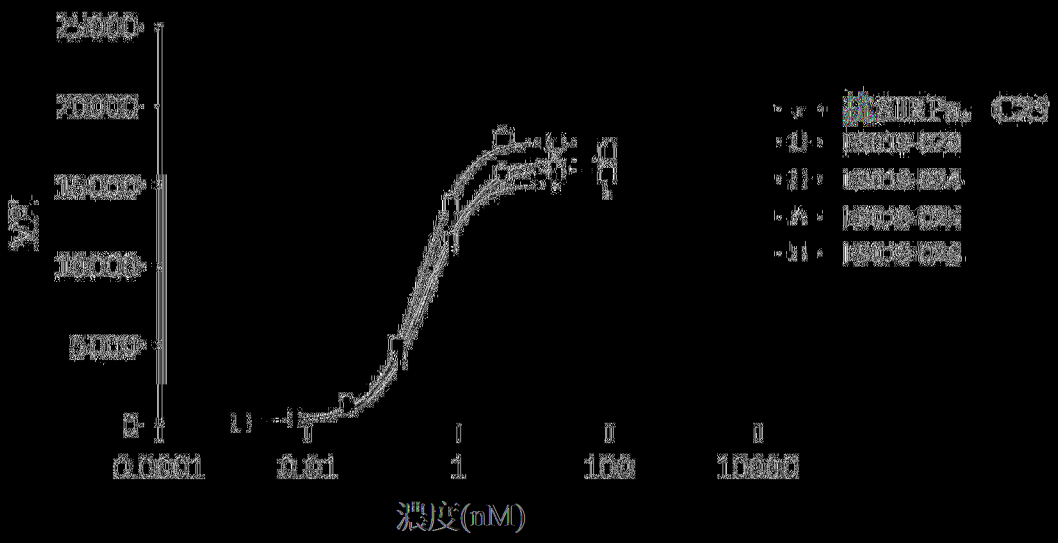
圖(圖6G)

FACS與Raji/hPD-L1細胞結合



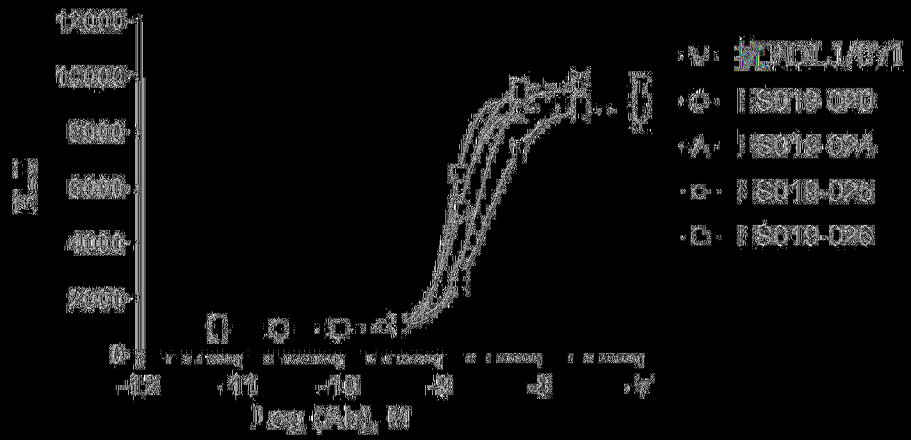
圖(圖7A)

CHO-K1/SIRPα細胞FACS結合



[圖7B]

使用螢光素酶報導基因之
PD-1/PD-L1阻斷活性分析



[圖8]

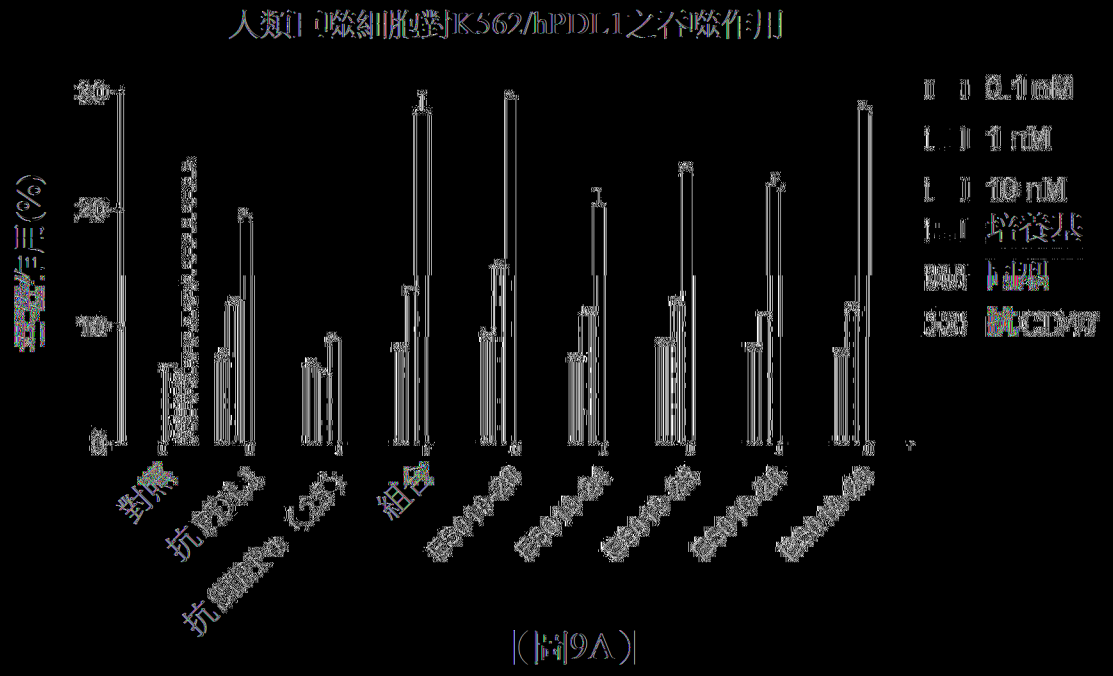

人類T 啖細胞對K562/hPDL1之不啖作用
0.1 nM
1 nM
10 nM
抗體藥
阿斯
抗CD47
對照
組合

圖9A

人類T 啖細胞對K562之不啖作用
0.1 nM
1 nM
10 nM
抗體藥
阿斯
抗CD47
對照
組合

圖9B

人類三溶自污染之形態作三
(%)目三以溶ヒ
0
20
40
60
80
100
其他
污染
重金屬
殘留物
Cr-Cu-Ni-Zn
Cr-Cu-Ni-Zn
Cr-Cu-Ni-Zn
Cr-Cu-Ni-Zn
Cr-Cu-Ni-Zn
Cr-Cu-Ni-Zn
圖例

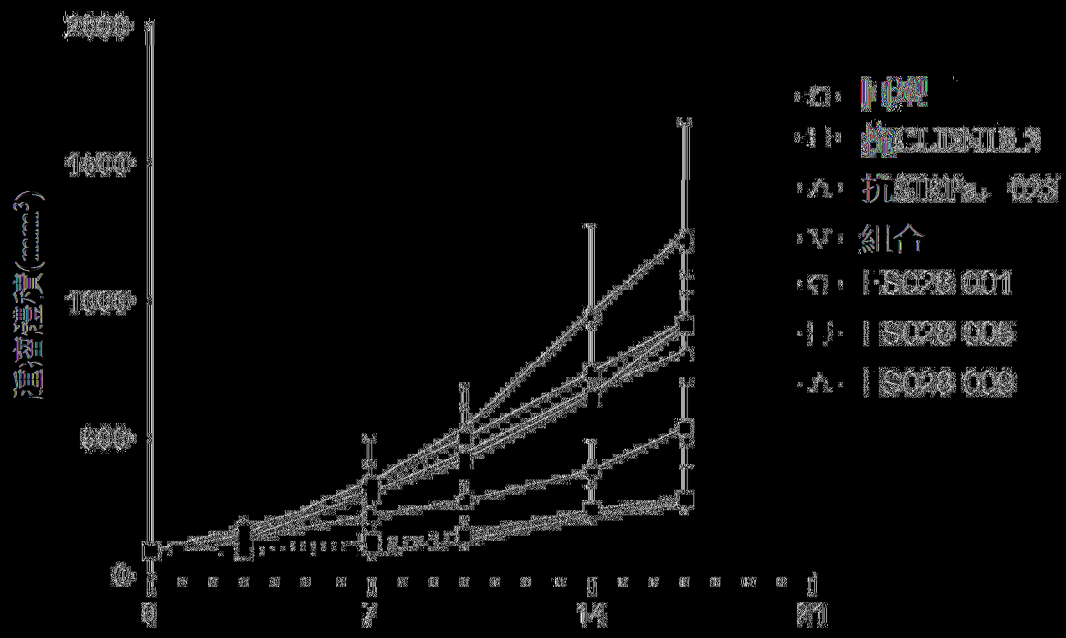

腫瘤體積(mm3)
2000
1500
1000
500
0
0
7
14
21
處理開始之後的天數
對照
SCLIDKIF5
抗SIGLEC15抗體-藥物結合
組合
SG28.001
SG28.005
SG28.009

圖10

Ab*=0.03
Ab*=2.24
Ab*=0.45
Ab*=0.08
Gray Scale Gloss
Gray Scale Gloss
Gray Scale Gloss
Gray Scale
Gray Scale
Gray Scale

Ab 0.6mM
Ab 0.4mM
Ab 0.2mM
Ab 0mM
對照組
Leo-cadherin-Fc-cross
Leo-cadherin-Fc-cross
Leo-cadherin-Fc-cross
Leo-cadherin-Fc-cross
細胞
細胞核
細胞質
%[細胞]/%[細胞核]之表達比

編號	名稱	數量	單位	備註
01	螺絲	12	個	
02	墊圈	24	個	
03	螺帽	12	個	
04	支架	2	組	
05	外殼	1	個	
06	電路板	1	片	
07	連接線	3	條	
08	感測器	1	個	
09	指示燈	2	個	
10	開關	1	個	

組合	人類CD47/SIRPα V1相互作用阻斷		人類CD47/SIRPα V2相互作用阻斷	
	抑制率(%)	標準差	抑制率(%)	標準差
1	82.4	3.1	79.6	3.5
2	91.7	2.4	88.3	2.9
3	76.2	4.0	73.5	4.2
4	95.1	1.8	92.7	2.1
5	88.9	2.7	85.4	3.0
6	79.3	3.6	76.8	3.9
7	93.5	2.0	90.1	2.4
8	85.6	3.2	82.0	3.6
9	97.2	1.5	94.8	1.9
10	74.8	4.5	71.9	4.8
11	90.4	2.2	87.2	2.6
12	83.1	3.4	80.5	3.7

N/A代表無可量測。

（下轉）

(一)
(二)
(三)
(四)
(五)
(六)
(七)
(八)
(九)
(十)
(十一)
(十二)
(十三)
(十四)
(十五)
(十六)
(十七)
(十八)
(十九)
(二十)
(二十一)
(二十二)
(二十三)
(二十四)
(二十五)
(二十六)
(二十七)
(二十八)
(二十九)
(三十)
(三十一)
(三十二)
(三十三)
(三十四)
(三十五)
(三十六)
(三十七)
(三十八)
(三十九)
(四十)
(四十一)
(四十二)
(四十三)
(四十四)
(四十五)
(四十六)
(四十七)
(四十八)
(四十九)
(五十)
(五十一)
(五十二)
(五十三)
(五十四)
(五十五)
(五十六)
(五十七)
(五十八)
(五十九)
(六十)
(六十一)
(六十二)
(六十三)
(六十四)
(六十五)
(六十六)
(六十七)
(六十八)
(六十九)
(七十)
(七十一)
(七十二)
(七十三)
(七十四)
(七十五)
(七十六)
(七十七)
(七十八)
(七十九)
(八十)
(八十一)
(八十二)
(八十三)
(八十四)
(八十五)
(八十六)
(八十七)
(八十八)
(八十九)
(九十)
(九十一)
(九十二)
(九十三)
(九十四)
(九十五)
(九十六)
(九十七)
(九十八)
(九十九)
(一百)
(一百一)
(一百二)
(一百三)
(一百四)
(一百五)
(一百六)
(一百七)
(一百八)
(一百九)
(一百十)
(一百十一)
(一百十二)
(一百十三)
(一百十四)
(一百十五)
(一百十六)
(一百十七)
(一百十八)
(一百十九)
(一百二十)
(一百二十一)
(一百二十二)
(一百二十三)
(一百二十四)
(一百二十五)
(一百二十六)
(一百二十七)
(一百二十八)
(一百二十九)
(一百三十)
(一百三十一)
(一百三十二)
(一百三十三)
(一百三十四)
(一百三十五)
(一百三十六)
(一百三十七)
(一百三十八)
(一百三十九)
(一百四十)
(一百四十一)
(一百四十二)
(一百四十三)
(一百四十四)
(一百四十五)
(一百四十六)
(一百四十七)
(一百四十八)
(一百四十九)
(一百五十)
(一百五十一)
(一百五十二)
(一百五十三)
(一百五十四)
(一百五十五)
(一百五十六)
(一百五十七)
(一百五十八)
(一百五十九)
(一百六十)
(一百六十一)
(一百六十二)
(一百六十三)
(一百六十四)
(一百六十五)
(一百六十六)
(一百六十七)
(一百六十八)
(一百六十九)
(一百七十)
(一百七十一)
(一百七十二)
(一百七十三)
(一百七十四)
(一百七十五)
(一百七十六)
(一百七十七)
(一百七十八)
(一百七十九)
(一百八十)
(一百八十一)
(一百八十二)
(一百八十三)
(一百八十四)
(一百八十五)
(一百八十六)
(一百八十七)
(一百八十八)
(一百八十九)
(一百九十)
(一百九十一)
(一百九十二)
(一百九十三)
(一百九十四)
(一百九十五)
(一百九十六)
(一百九十七)
(一百九十八)
(一百九十九)
(二百)
(二百一)
(二百二)
(二百三)
(二百四)
(二百五)
(二百六)
(二百七)
(二百八)
(二百九)
(二百十)
(二百十一)
(二百十二)
(二百十三)
(二百十四)
(二百十五)
(二百十六)
(二百十七)
(二百十八)
(二百十九)
(二百二十)
(二百二十一)
(二百二十二)
(二百二十三)
(二百二十四)
(二百二十五)
(二百二十六)
(二百二十七)
(二百二十八)
(二百二十九)
(二百三十)
(二百三十一)
(二百三十二)
(二百三十三)
(二百三十四)
(二百三十五)
(二百三十六)
(二百三十七)
(二百三十八)
(二百三十九)
(二百四十)
(二百四十一)
(二百四十二)
(二百四十三)
(二百四十四)
(二百四十五)
(二百四十六)
(二百四十七)
(二百四十八)
(二百四十九)
(二百五十)
(二百五十一)
(二百五十二)
(二百五十三)
(二百五十四)
(二百五十五)
(二百五十六)
(二百五十七)
(二百五十八)
(二百五十九)
(二百六十)
(二百六十一)
(二百六十二)
(二百六十三)
(二百六十四)
(二百六十五)
(二百六十六)
(二百六十七)
(二百六十八)
(二百六十九)
(二百七十)
(二百七十一)
(二百七十二)
(二百七十三)
(二百七十四)
(二百七十五)
(二百七十六)
(二百七十七)
(二百七十八)
(二百七十九)
(二百八十)
(二百八十一)
(二百八十二)
(二百八十三)
(二百八十四)
(二百八十五)
(二百八十六)
(二百八十七)
(二百八十八)
(二百八十九)
(二百九十)
(二百九十一)
(二百九十二)
(二百九十三)
(二百九十四)
(二百九十五)
(二百九十六)
(二百九十七)
(二百九十八)
(二百九十九)
(三百)
(三百一)
(三百二)
(三百三)
(三百四)
(三百五)
(三百六)
(三百七)
(三百八)
(三百九)
(三百十)
(三百十一)
(三百十二)
(三百十三)
(三百十四)
(三百十五)
(三百十六)
(三百十七)
(三百十八)
(三百十九)
(三百二十)
(三百二十一)
(三百二十二)
(三百二十三)
(三百二十四)
(三百二十五)
(三百二十六)
(三百二十七)
(三百二十八)
(三百二十九)
(三百三十)
(三百三十一)
(三百三十二)
(三百三十三)
(三百三十四)
(三百三十五)
(三百三十六)
(三百三十七)
(三百三十八)
(三百三十九)
(三百四十)
(三百四十一)
(三百四十二)
(三百四十三)
(三百四十四)
(三百四十五)
(三百四十六)
(三百四十七)
(三百四十八)
(三百四十九)
(三百五十)
(三百五十一)
(三百五十二)
(三百五十三)
(三百五十四)
(三百五十五)
(三百五十六)
(三百五十七)
(三百五十八)
(三百五十九)
(三百六十)
(三百六十一)
(三百六十二)
(三百六十三)
(三百六十四)
(三百六十五)
(三百六十六)
(三百六十七)
(三百六十八)
(三百六十九)
(三百七十)
(三百七十一)
(三百七十二)
(三百七十三)
(三百七十四)
(三百七十五)
(三百七十六)
(三百七十七)
(三百七十八)
(三百七十九)
(三百八十)
(三百八十一)
(三百八十二)
(三百八十三)
(三百八十四)
(三百八十五)
(三百八十六)
(三百八十七)
(三百八十八)
(三百八十九)
(三百九十)
(三百九十一)
(三百九十二)
(三百九十三)
(三百九十四)
(三百九十五)
(三百九十六)
(三百九十七)
(三百九十八)
(三百九十九)
(四百)
(四百一)
(四百二)
(四百三)
(四百四)
(四百五)
(四百六)
(四百七)
(四百八)
(四百九)
(四百十)
(四百十一)
(四百十二)
(四百十三)
(四百十四)
(四百十五)
(四百十六)
(四百十七)
(四百十八)
(四百十九)
(四百二十)
(四百二十一)
(四百二十二)
(四百二十三)
(四百二十四)
(四百二十五)
(四百二十六)
(四百二十七)
(四百二十八)
(四百二十九)
(四百三十)
(四百三十一)
(四百三十二)
(四百三十三)
(四百三十四)
(四百三十五)
(四百三十六)
(四百三十七)
(四百三十八)
(四百三十九)
(四百四十)
(四百四十一)
(四百四十二)
(四百四十三)
(四百四十四)
(四百四十五)
(四百四十六)
(四百四十七)
(四百四十八)
(四百四十九)
(四百五十)
(四百五十一)
(四百五十二)
(四百五十三)
(四百五十四)
(四百五十五)
(四百五十六)
(四百五十七)
(四百五十八)
(四百五十九)
(四百六十)
(四百六十一)
(四百六十二)
(四百六十三)
(四百六十四)
(四百六十五)
(四百六十六)
(四百六十七)
(四百六十八)
(四百六十九)
(四百七十)
(四百七十一)
(四百七十二)
(四百七十三)
(四百七十四)
(四百七十五)
(四百七十六)
(四百七十七)
(四百七十八)
(四百七十九)
(四百八十)
(四百八十一)
(四百八十二)
(四百八十三)
(四百八十四)
(四百八十五)
(四百八十六)
(四百八十七)
(四百八十八)
(四百八十九)
(四百九十)
(四百九十一)
(四百九十二)
(四百九十三)
(四百九十四)
(四百九十五)
(四百九十六)
(四百九十七)
(四百九十八)
(四百九十九)
(五百)
(五百一)
(五百二)
(五百三)
(五百四)
(五百五)
(五百六)
(五百七)
(五百八)
(五百九)
(五百十)
(五百十一)
(五百十二)
(五百十三)
(五百十四)
(五百十五)
(五百十六)
(五百十七)
(五百十八)
(五百十九)
(五百二十)
(五百二十一)
(五百二十二)
(五百二十三)
(五百二十四)
(五百二十五)
(五百二十六)
(五百二十七)
(五百二十八)
(五百二十九)
(五百三十)
(五百三十一)
(五百三十二)
(五百三十三)
(五百三十四)
(五百三十五)
(五百三十六)
(五百三十七)
(五百三十八)
(五百三十九)
(五百四十)
(五百四十一)
(五百四十二)
(五百四十三)
(五百四十四)
(五百四十五)
(五百四十六)
(五百四十七)
(五百四十八)
(五百四十九)
(五百五十)
(五百五十一)
(五百五十二)
(五百五十三)
(五百五十四)
(五百五十五)
(五百五十六)
(五百五十七)
(五百五十八)
(五百五十九)
(五百六十)
(五百六十一)
(五百六十二)
(五百六十三)
(五百六十四)
(五百六十五)
(五百六十六)
(五百六十七)
(五百六十八)
(五百六十九)
(五百七十)
(五百七十一)
(五百七十二)
(五百七十三)
(五百七十四)
(五百七十五)
(五百七十六)
(五百七十七)
(五百七十八)
(五百七十九)
(五百八十)
(五百八十一)
(五百八十二)
(五百八十三)
(五百八十四)
(五百八十五)
(五百八十六)
(五百八十七)
(五百八十八)
(五百八十九)
(五百九十)
(五百九十一)
(五百九十二)
(五百九十三)
(五百九十四)
(五百九十五)
(五百九十六)
(五百九十七)
(五百九十八)
(五百九十九)
(六百)
(六百一)
(六百二)
(六百三)
(六百四)
(六百五)
(六百六)
(六百七)
(六百八)
(六百九)
(六百十)
(六百十一)
(六百十二)
(六百十三)
(六百十四)
(六百十五)
(六百十六)
(六百十七)
(六百十八)
(六百十九)
(六百二十)
(六百二十一)
(六百二十二)
(六百二十三)
(六百二十四)
(六百二十五)
(六百二十六)
(六百二十七)
(六百二十八)
(六百二十九)
(六百三十)
(六百三十一)
(六百三十二)
(六百三十三)
(六百三十四)
(六百三十五)
(六百三十六)
(六百三十七)
(六百三十八)
(六百三十九)
(六百四十)
(六百四十一)
(六百四十二)
(六百四十三)
(六百四十四)
(六百四十五)
(六百四十六)
(六百四十七)
(六百四十八)
(六百四十九)
(六百五十)
(六百五十一)
(六百五十二)
(六百五十三)
(六百五十四)
(六百五十五)
(六百五十六)
(六百五十七)
(六百五十八)
(六百五十九)
(六百六十)
(六百六十一)
(六百六十二)
(六百六十三)
(六百六十四)
(六百六十五)
(六百六十六)
(六百六十七)
(六百六十八)
(六百六十九)
(六百七十)
(六百七十一)
(六百七十二)
(六百七十三)
(六百七十四)
(六百七十五)
(六百七十六)
(六百七十七)
(六百七十八)
(六百七十九)
(六百八十)
(六百八十一)
(六百八十二)
(六百八十三)
(六百八十四)
(六百八十五)
(六百八十六)
(六百八十七)
(六百八十八)
(六百八十九)
(六百九十)
(六百九十一)
(六百九十二)
(六百九十三)
(六百九十四)
(六百九十五)
(六百九十六)
(六百九十七)
(六百九十八)
(六百九十九)
(七百)
(七百一)
(七百二)
(七百三)
(七百四)
(七百五)
(七百六)
(七百七)
(七百八)
(七百九)
(七百十)
(七百十一)
(七百十二)
(七百十三)
(七百十四)
(七百十五)
(七百十六)
(七百十七)
(七百十八)
(七百十九)
(七百二十)
(七百二十一)
(七百二十二)
(七百二十三)
(七百二十四)
(七百二十五)
(七百二十六)
(七百二十七)
(七百二十八)
(七百二十九)
(七百三十)
(七百三十一)
(七百三十二)
(七百三十三)
(七百三十四)
(七百三十五)
(七百三十六)
(七百三十七)
(七百三十八)
(七百三十九)
(七百四十)
(七百四十一)
(七百四十二)
(七百四十三)
(七百四十四)
(七百四十五)
(七百四十六)
(七百四十七)
(七百四十八)
(七百四十九)
(七百五十)
(七百五十一)
(七百五十二)
(七百五十三)
(七百五十四)
(七百五十五)
(七百五十六)
(七百五十七)
(七百五十八)
(七百五十九)
(七百六十)
(七百六十一)
(七百六十二)
(七百六十三)
(七百六十四)
(七百六十五)
(七百六十六)
(七百六十七)
(七百六十八)
(七百六十九)
(七百七十)
(七百七十一)
(七百七十二)
(七百七十三)
(七百七十四)
(七百七十五)
(七百七十六)
(七百七十七)
(七百七十八)
(七百七十九)
(七百八十)
(七百八十一)
(七百八十二)
(七百八十三)
(七百八十四)
(七百八十五)
(七百八十六)
(七百八十七)
(七百八十八)
(七百八十九)
(七百九十)
(七百九十一)
(七百九十二)
(七百九十三)
(七百九十四)
(七百九十五)
(七百九十六)
(七百九十七)
(七百九十八)
(七百九十九)
(八百)
(八百一)
(八百二)
(八百三)
(八百四)
(八百五)
(八百六)
(八百七)
(八百八)
(八百九)
(八百十)
(八百十一)
(八百十二)
(八百十三)
(八百十四)
(八百十五)
(八百十六)
(八百十七)
(八百十八)
(八百十九)
(八百二十)
(八百二十一)
(八百二十二)
(八百二十三)
(八百二十四)
(八百二十五)
(八百二十六)
(八百二十七)
(八百二十八)
(八百二十九)
(八百三十)
(八百三十一)
(八百三十二)
(八百三十三)
(八百三十四)
(八百三十五)
(八百三十六)
(八百三十七)
(八百三十八)
(八百三十九)
(八百四十)
(八百四十一)
(八百四十二)
(八百四十三)
(八百四十四)
(八百四十五)
(八百四十六)
(八百四十七)
(八百四十八)
(八百四十九)
(八百五十)
(八百五十一)
(八百五十二)
(八百五十三)
(八百五十四)
(八百五十五)
(八百五十六)
(八百五十七)
(八百五十八)
(八百五十九)
(八百六十)
(八百六十一)
(八百六十二)
(八百六十三)
(八百六十四)
(八百六十五)
(八百六十六)
(八百六十七)
(八百六十八)
(八百六十九)
(八百七十)
(八百七十一)
(八百七十二)
(八百七十三)
(八百七十四)
(八百七十五)
(八百七十六)
(八百七十七)
(八百七十八)
(八百七十九)
(八百八十)
(八百八十一)
(八百八十二)
(八百八十三)
(八百八十四)
(八百八十五)
(八百八十六)
(八百八十七)
(八百八十八)
(八百八十九)
(八百九十)
(八百九十一)
(八百九十二)
(八百九十三)
(八百九十四)
(八百九十五)
(八百九十六)
(八百九十七)
(八百九十八)
(八百九十九)
(九百)
(九百一)
(九百二)
(九百三)
(九百四)
(九百五)
(九百六)
(九百七)
(九百八)
(九百九)
(九百十)
(九百十一)
(九百十二)
(九百十三)
(九百十四)
(九百十五)
(九百十六)
(九百十七)
(九百十八)
(九百十九)
(九百二十)
(九百二十一)
(九百二十二)
(九百二十三)
(九百二十四)
(九百二十五)
(九百二十六)
(九百二十七)
(九百二十八)
(九百二十九)
(九百三十)
(九百三十一)
(九百三十二)
(九百三十三)
(九百三十四)
(九百三十五)
(九百三十六)
(九百三十七)
(九百三十八)
(九百三十九)
(九百四十)
(九百四十一)
(九百四十二)
(九百四十三)
(九百四十四)
(九百四十五)
(九百四十六)
(九百四十七)
(九百四十八)
(九百四十九)
(九百五十)
(九百五十一)
(九百五十二)
(九百五十三)
(九百五十四)
(九百五十五)
(九百五十六)
(九百五十七)
(九百五十八)
(九百五十九)
(九百六十)
(九百六十一)
(九百六十二)
(九百六十三)
(九百六十四)
(九百六十五)
(九百六十六)
(九百六十七)
(九百六十八)
(九百六十九)
(九百七十)
(九百七十一)
(九百七十二)
(九百七十三)
(九百七十四)
(九百七十五)
(九百七十六)
(九百七十七)
(九百七十八)
(九百七十九)
(九百八十)
(九百八十一)
(九百八十二)
(九百八十三)
(九百八十四)
(九百八十五)
(九百八十六)
(九百八十七)
(九百八十八)
(九百八十九)
(九百九十)
(九百九十一)
(九百九十二)
(九百九十三)
(九百九十四)
(九百九十五)
(九百九十六)
(九百九十七)
(九百九十八)
(九百九十九)
(一千)

編號	名稱	說明
1	第一神域	第一神域
2	第二神域	第二神域
3	第三神域	第三神域
4	第四神域	第四神域
5	第五神域	第五神域
6	第六神域	第六神域
7	第七神域	第七神域

組別	人類CD47/SIRPα v2突變蛋白質		人類CD47/SIRPα v1突變蛋白質	
	平均螢光強度	螢光強度變異係數(%)	平均螢光強度	螢光強度變異係數(%)
G1	1,000	10.0	1,000	10.0
G2	1,200	9.5	1,150	9.8
G3	1,450	8.8	1,320	9.1
G4	1,700	8.2	1,480	8.6
G5	1,950	7.9	1,610	8.3
G6	2,200	7.5	1,750	8.0

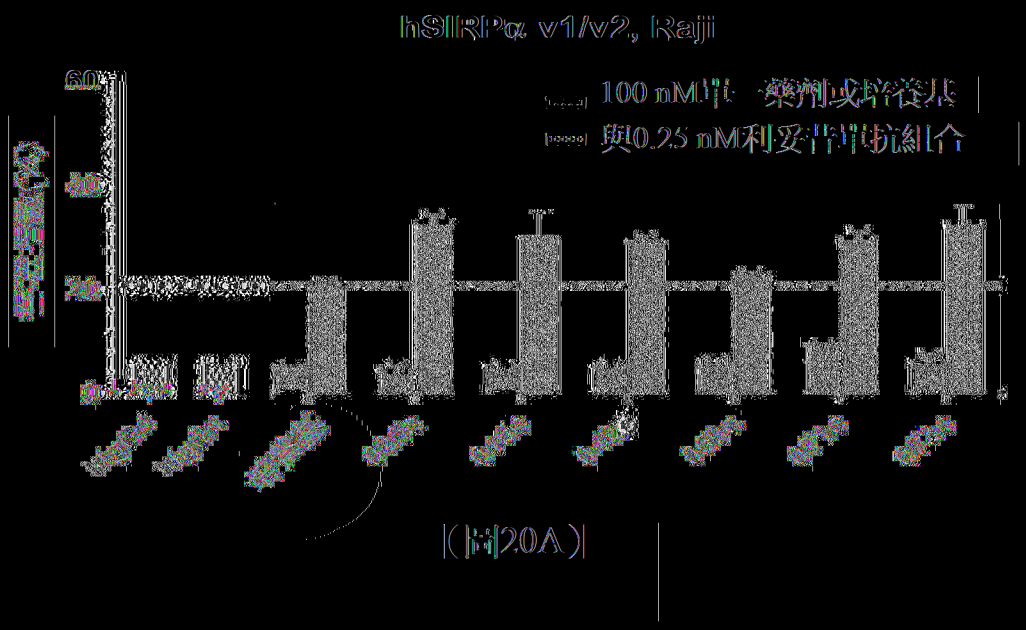
（下轉）

（表 7）

試験区	1	2	3	4	5	6	7	8
試験物質	対照	対照	対照	対照	対照	対照	対照	対照
濃度（%）	0	0	0	0	0	0	0	0
動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
死亡数	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡率（%）	0	0	0	0	0	0	0	0

實施例	比較例	實施例	比較例	實施例	比較例	實施例	比較例	實施例	比較例
1	1	2	2	3	3	4	4	5	5

圖 6-9


hSIRPα v1/v2, Raji
100 nM單一藥劑或控制組
與0.25 nM利妥昔單抗組合
60%
40%
20%
0%
[(I-1)20A)]

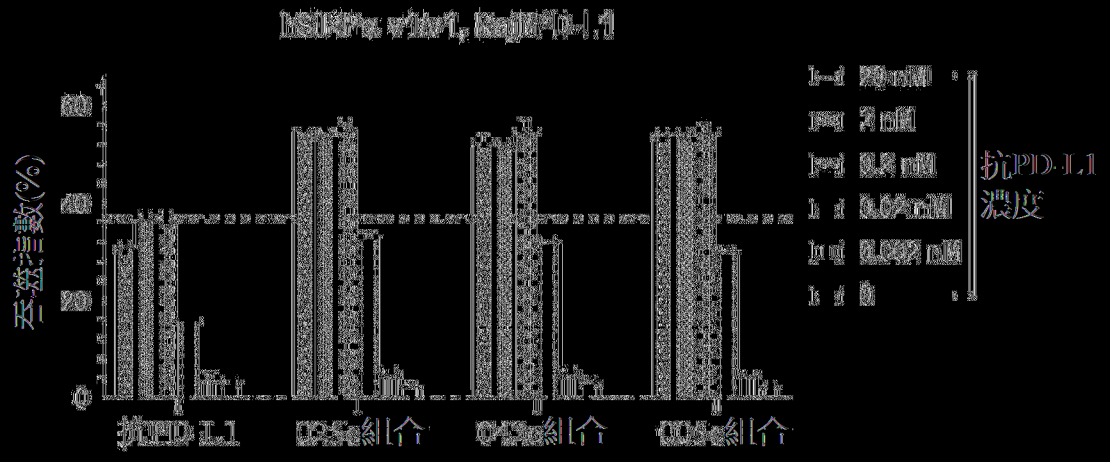

抗PD-L1
濃度
細胞殺傷(%)
0
20
40
60
0.25倍
0.5倍
0.75倍

圖2(B)

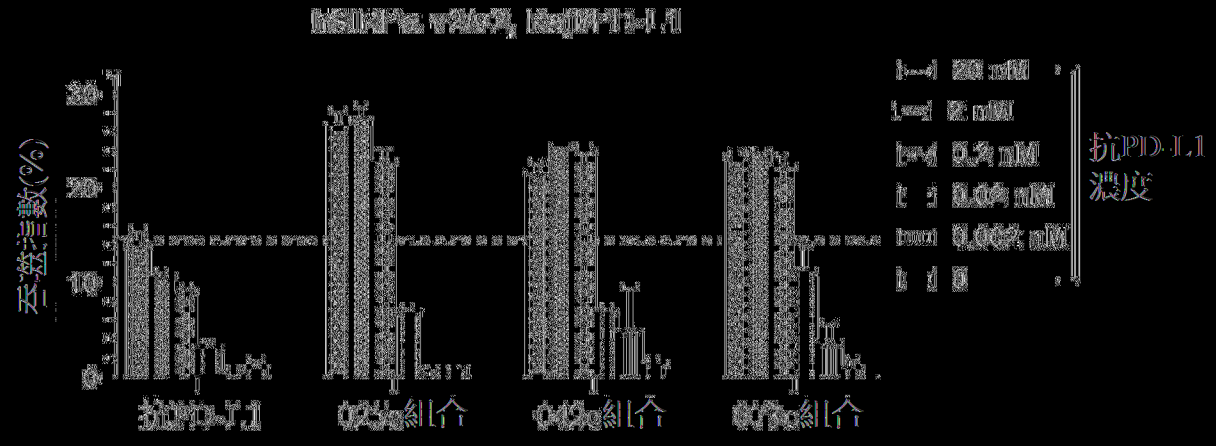

抗PD-L1
濃度
細胞殺傷(%)
0
10
20
30
0.25倍
0.5倍
0.75倍

圖2(C)

(%)率減差之前後
(%)率減差之前後

圖一