202413429

(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 202413429 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：112121603 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 06 月 09 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/30 (2006.01)* *C12N15/13 (2006.01)*
C12N15/63 (2006.01) *A61K39/395 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/06/09 俄羅斯聯邦 RU2022115671

(71)申請人：俄羅斯聯邦商拜奧卡德聯合股份公司 (俄羅斯聯邦) JOINT STOCK COMPANY "BIOCAD" (RU)
俄羅斯聯邦

(72)發明人：貝爾尼亞科娃 艾莉娜 BELIASNIKOVA, ALINA VALEREVNA (RU)；基特曼諾娃 奧爾加 KYTMANOVA, OLGA LEONIDOVNA (RU)；伊凡諾娃 阿斯塔西婭 IVANOVA, ANASTASIYA ANDREEVNA (RU)；菲琳娜 瓦倫蒂娜 FILINA, VALENTINA YUREVNA (RU)；薩維諾娃 阿麗娜 SAVINOVA, ALINA SERGEEVNA (RU)；摩羅佐 狄密崔 MOROZOV, DMITRY VALENTINOVICH (RU)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：39 項 圖式數：6 共 188 頁

(54)名稱

特異性結合ＢＣＭＡ的單克隆抗體或其抗原結合片段及其用途

(57)摘要

本發明涉及生物技術和醫藥領域，具體涉及特異性結合 BCMA 的單克隆抗體或其抗原結合片段。本發明還涉及編碼所述抗體的核酸、表達載體、宿主細胞及其生產方法、生產根據本發明的抗體的方法、包含根據本發明的抗體的藥物組合物、包含根據本發明的抗體和其他治療活性化合物的藥物組合物、用於治療 BCMA 介導的疾病或病症的方法、所述抗體或其藥物組合物用於治療 BCMA 介導的疾病或病症的用途、以及所述抗體和其他治療活性化合物用於治療 BCMA 介導的疾病或病症的用途。

The present invention relates to the field of biotechnology and medicine, in particular to a monoclonal antibody or antigen-binding fragment thereof that specifically binds to BCMA. The invention further relates to nucleic acids encoding said antibody, expression vectors, host cells and methods for producing same, methods for producing the antibodies according to the invention, pharmaceutical compositions comprising the antibody according to the invention, pharmaceutical compositions comprising the antibody according to the invention and other therapeutically active compounds, methods for treating BCMA-mediated diseases or disorders, uses of the antibodies or pharmaceutical compositions thereof for treating BCMA-mediated diseases or disorders, and uses of the antibodies and other therapeutically active compounds for treating BCMA-mediated diseases or disorders.

202415429

【發明摘要】

【中文發明名稱】

特異性結合BCMA的單克隆抗體或其抗原結合片段及其用途

【英文發明名稱】

MONOCLONAL ANTIBODY OR ANTIGEN-BINDING FRAGMENT THEREOF THAT SPECIFICALLY BINDS TO BCMA, AND USE THEREOF

【中文】

本發明涉及生物技術和醫藥領域，具體涉及特異性結合BCMA的單克隆抗體或其抗原結合片段。本發明還涉及編碼所述抗體的核酸、表達載體、宿主細胞及其生產方法、生產根據本發明的抗體的方法、包含根據本發明的抗體的藥物組合物、包含根據本發明的抗體和其他治療活性化合物的藥物組合物、用於治療BCMA介導的疾病或病症的方法、所述抗體或其藥物組合物用於治療BCMA介導的疾病或病症的用途、以及所述抗體和其他治療活性化合物用於治療BCMA介導的疾病或病症的用途。

【英文】

The present invention relates to the field of biotechnology and medicine, in particular to a monoclonal antibody or antigen-binding fragment thereof that specifically binds to BCMA. The invention further relates to nucleic acids encoding said antibody, expression vectors, host cells and methods for producing same, methods for producing the antibodies according to the invention, pharmaceutical compositions comprising the antibody according to the invention, pharmaceutical compositions comprising the antibody according to the invention and other therapeutically active compounds, methods for treating BCMA-mediated diseases or disorders, uses of the antibodies or pharmaceutical compositions thereof for treating BCMA-mediated diseases or disorders, and uses of the antibodies and other therapeutically active compounds for treating BCMA-mediated diseases or disorders.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

特異性結合BCMA的單克隆抗體或其抗原結合片段及其用途

【英文發明名稱】

MONOCLONAL ANTIBODY OR ANTIGEN-BINDING FRAGMENT THEREOF THAT SPECIFICALLY BINDS TO BCMA, AND USE THEREOF

【技術領域】

本發明涉及生物技術和醫藥領域，具體涉及特異性結合BCMA的單克隆抗體或其抗原結合片段。本發明還涉及編碼所述抗體的核酸、表達載體、宿主細胞及其生產方法、生產根據本發明的抗體的方法、包含根據本發明的抗體的藥物組合物、包含根據本發明的抗體和其他治療活性化合物的藥物組合物、用於治療BCMA介導的疾病或病症的方法、所述抗體或其藥物組合物用於治療BCMA介導的疾病或病症的用途、以及所述抗體和其他治療活性化合物用於治療BCMA介導的疾病或病症的用途。

【先前技術】

B細胞成熟抗原(BCMA、TNFRSF17和CD269)是腫瘤壞死因子(TNF)受體超家族的成員。其天然配體是B細胞激

活因子(BAFF；也稱為BLyS或TALL-1、TNFSF13B)和增殖誘導配體(APRIL、TNFSF13、CD256)，其參與調節體液免疫、B細胞發育和穩態的各個方面。然而，APRIL與BCMA的結合親和力(10^{-9}M)明顯高於BAFF (10^{-7}M) (Yu-Tzu Tai ET ALL, APRIL and BCMA promote human multiple myeloma growth and immunosuppression in the bone marrow microenvironment, Blood, 2016, 127, 25, pp. 3225-3236, https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-691162)。

BCMA在B細胞分化的後期：在漿母細胞和漿細胞(漿細胞，PC)上表達。在多發性骨髓瘤(MM)中，與正常細胞相比，惡性漿細胞中BCMA的表達顯著增加，並且BCMA的激活通過激活MEK/ERK、AKT、NFκB、JNK、p38和Elk-1支持漿細胞的生長和存活(Shih-Feng Cho ET ALL, Targeting B Cell Maturation Antigen (BCMA) in Multiple Myeloma: Potential Uses of BCMA-Based Immunotherapy, Front Immunol, 2018, 9, 1821, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6095983)。

BCMA是各種腫瘤疾病(例如白血病、淋巴瘤或多發性骨髓瘤)的免疫治療產品的有前景的靶標，因為與正常漿細胞相比，該抗原的特徵在於在惡性漿細胞上的豐度有限且表達增加。

專利文獻WO2012163805、WO2013072406、WO2014089335、WO2017143069描述了針對BCMA的多種抗體。

迄今為止，世界上只有一種抗BCMA抗體作為與藥品綴合的抗體的一部分已被批准用於治療用途(Belantamab mafodotin)。與上述相關，需要特異性結合BCMA的新型抗體。

【發明內容】

本發明組的作者已經開發了特異性結合BCMA並且具有與BCMA結合的高親和力參數的抗體。

定義和一般方法

除非本文另外定義，否則與本發明相關使用的所有技術和科學術語將具有與本領域技術人員通常理解的相同含義。

此外，除非上下文另有要求，否則單數術語應包括複數術語，並且複數術語應包括單數術語。通常，本文所述的細胞培養、分子生物學、免疫學、微生物學、遺傳學、分析化學、有機合成化學、醫學和藥物化學以及蛋白質和核酸的雜交和化學的現有分類和方法是本領域技術人員所熟知的並且在本領域廣泛使用。酶反應和純化方法根據製造商的指南進行，如本領域常見的或如本文所述。

本說明書中的術語“KD”是指親和常數(或平衡常數)，其由Kd與Ka的比率(即Kd/Ka)計算，並表示為摩爾濃度(M)。

“結合親和力”通常是指分子(例如抗體)的單個結合位

點與其結合配偶體(例如抗原)之間的非共價相互作用的總強度。除非另有說明，否則“結合親和力”是指反映結合對成員(例如抗體和抗原)之間1:1相互作用的內在(特徵性的、真實的)結合親和力。分子X對其結合配偶體Y的親和力通常可以用親和常數(KD)表示。優選的Kd值是約200nM、150nM、100nM、60nM、50nM、40nM、30nM、20nM、10nM、8nM、6nM、4nM、2nM、1nM或更小。親和力可以通過本領域已知的常用方法來測量，包括本說明書中描述的那些方法。低親和力抗體通常緩慢地結合抗原並且傾向於容易解離，而高親和力抗體通常更快地結合抗原並且傾向於保持結合更長時間。用於測量結合親和力的多種方法是本領域已知的，這些方法中的任何一種都可以用於本發明的目的。

術語“Kd”、“koff”或“kdis”是指結合分子與抗原之間的特定相互作用的解離速率常數。解離速率常數koff可以使用生物層干涉測量法來測量，例如使用Octet™系統。

術語“Ka”、“kon”或“結合速率”是指締合速率常數。

術語“R^2”是指決定係數。

術語“響應”是指抗體-抗原結合信號。

術語“體外”是指在身體之外的人工條件下的生物實體、生物過程或生物反應。例如，體外生長的細胞應理解為在身體之外的環境中生長的細胞，例如在試管、培養瓶或微量滴定板中。

術語“ED_{50}”(EC_{50})(50%有效劑量/濃度)是指產生50%生

物效應(其可以包括細胞毒性)的製劑的濃度。

如本說明書和所附申請專利範圍中所使用的，除非上下文另有規定，否則詞語“包括”和“包含”或其變體，例如“包括”、“包括”、“包含”或“含有”，應理解為暗示包括指定的整體或整體組，但不排除任何其他整體或整體組。

抗體

本發明涉及特異性結合BCMA(B細胞成熟抗原；也稱為TNFRSF17和CD269)的單克隆抗體或其抗原結合片段。

術語“單克隆抗體”或“mAb”是指作為個體克隆細胞群而合成和分離的抗體。

本發明的抗體是重組抗體。

術語“重組抗體”是指在包含編碼抗體的核苷酸序列的細胞或細胞系中表達的抗體，其中所述核苷酸序列與自然界中的細胞不相關。

一方面，本發明涉及特異性結合BCMA的分離的單克隆抗體或其抗原結合片段，包含：

(a) 重鏈可變結構域，包含：

(i) 具有胺基酸序列SX_1X_2MS的CDR1，其中

X_1=S或G；

X_2=A、L或V；

(ii) 具有胺基酸序列$X_3YNGGSDRAGX_4X_5DSVX_6G$的CDR2，其中

X_3=G或C；

X_4=F或Y；

X_5=A或T；

X_6=E或K；和

(iii) 具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3；

和

(b) 輕鏈可變結構域，包含：

(i) 具有胺基酸序列$X_7GX_8X_9SNIGX_{10}X_{11}X_{12}X_{13}VX_{14}$的CDR1，其中

X_7=S或T；

X_8=S、G或T；

X_9=S、T、I或R；

X_{10}=0或A；

X_{11}=S、H、N、G或T；

X_{12}=N、R或Y；

X_{13}=T、A、I或D；

X_{14}=N或H；

(ii) 具有胺基酸序列$X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}$RPS的CDR2，其中

X15=N、R、K、S或G；

X16=D、N、G、T或H；

X17=S、N或T；

X18=Q或N；

和

(iii) 具有胺基酸序列$X_{19}X_{20}$WD$X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}WX_{26}$的CDR3，其中

X_{19}=A或S；

X_{20}=A、S、T或V；

X_{21}=G、D、H或S；

X_{22}=S、D或R；

X_{23}=L或V；

X_{24}=N、T、R或S；

X_{25}=V、A、G或N；

X_{26}=M、V或L。

用於描述根據本說明書的各種抗體的術語“分離的”是指已從表達該抗體的細胞或細胞培養物中鑒定並分離和/或再生的抗體。來自自然環境的雜質(污染成分)是通常干擾多肽的診斷或治療用途的物質，並且可以包括酶、激素和其他蛋白質或非蛋白質溶質。分離的多肽通常通過至少一個純化步驟來製備。

本說明書中使用的術語“抗體”或“免疫球蛋白”(Ig)包括完整抗體。術語“抗體”是指包含通過二硫鍵互連的至少兩條重(H)鏈和兩條輕(L)鏈的糖蛋白。每條重鏈包含重鏈可變區(在本說明書中縮寫為VH)和重鏈恆定區。每條輕鏈由輕鏈可變區(在本說明書中縮寫為VL)和輕鏈恆定區組成。優選地，輕鏈是κ(κ)輕鏈，並且恆定結構域CL優選是Cκ(κ)。

根據本發明的抗體可以是任何類別(例如，IgA、IgD、IgE、IgG和IgM，優選IgG)或亞類(例如，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2，優選IgG1)。

VL和VH區可以進一步細分為稱為互補決定區(CDR)

的高變異區，散佈在更保守的區域(稱為框架區(FR))之間。每個VH和VL由3個CDR和4個FR組成，從氨基端到羧基端按以下順序排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重鏈和輕鏈的可變區含有與抗原相互作用的結合結構域。

抗體的恆定區可以介導免疫球蛋白與宿主組織或因子的結合，包括免疫系統的各種細胞(例如效應細胞)和經典補體系統的第一組分(C1q)。

本說明書中使用的術語抗體的“抗原結合部分”或“抗原結合片段”是指保留特異性結合抗原的能力的一種或多種抗體片段。已經表明，抗體的抗原結合功能可以由全長抗體的片段來執行。包括在術語抗體的“抗原結合部分”內的結合片段的實例包括(i)Fab片段，單價片段，由VL、VH、CL和CH1結構域組成；(ii)F(ab')2片段，包含通過鉸鏈區二硫橋連接的兩個Fab片段的二價片段；(iii)由VH和CH1結構域組成的Fd片段；(iv)由抗體單臂的VL和VH結構域組成的Fv片段；(v)dAb-片段(Ward et al., (1989) Nature 341:544-546)，其由VH/VHH結構域組成。此外，Fv片段的兩個區域VL和VH由不同的基因編碼，可以使用合成接頭使用重組方法將它們連接起來，該接頭能夠將它們作為單個蛋白鏈接收，其中VL和VH區配對形成單價分子(稱為單鏈Fv(scFv)；參見例如Bird et al. (1988) Science 242:423-426; 和Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883)。假定這樣的單鏈分子也包括在術語抗體的“抗原結

合部分”內。使用本領域技術人員已知的常規技術產生此類抗體片段，並且以與完整抗體相同的方式篩選這些片段。

本申請中使用的“Kabat編號方案”或“根據Kabat編號”是指對比抗體重鏈和輕鏈可變區中的其他胺基酸殘基更具可變性(即高變)的胺基酸殘基進行編號的系統(Kabat et al. Ann. N.Y. Acad. Sci., 190:382-93 (1971); Kabat et al. Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242 (1991))。

本發明的“特異性結合”靶抗原的抗體是指以足夠的親和力結合抗原的抗體，使得該抗體可以用作靶向表達該抗原的蛋白質或細胞或組織的診斷劑和/或治療劑，並與其他蛋白質發生輕微交叉反應。

術語“特異性結合”特定多肽或特定靶多肽上的表位可以例如通過分子對靶的Kd來描述，所述Kd為至少約200nM、或至少約150nM、或至少約100nM，或至少約60nM，或至少約50nM，或至少約40nM，或至少約30nM，或至少約20nM，或至少約10nM，或至少約8nM，或至少約6nM，或至少約4nM，或至少約2nM，或至少約1nM，或更大。

在一個實施方案中，術語“特異性結合”是指分子與特定多肽或特定多肽上的表位結合而基本上不與任何其他多肽或多肽上的表位結合的結合。

在本發明的一些實施方案中，分離的單克隆抗體或其

抗原結合片段包含重鏈可變結構域，其包含具有選自下組的胺基酸序列的CDR1：SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 3。

在本發明的一些實施方案中，分離的單克隆抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變結構域，其包含具有選自下組的胺基酸序列的CDR2：SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 6。

在本發明的一些實施方案中，分離的單克隆抗體或其抗原結合片段包含輕鏈可變結構域，其包含具有選自下組的胺基酸序列的CDR1：SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14或SEQ ID NO: 15。

在本發明的一些實施方案中，分離的單克隆抗體或其抗原結合片段包含輕鏈可變結構域，其包含具有選自下組的胺基酸序列的CDR2：SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23或SEQ ID NO: 24。

在本發明的一些實施方案中，分離的單克隆抗體或其抗原結合片段包含輕鏈可變結構域，其包含具有選自下組的胺基酸序列的CDR3：SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 34或SEQ ID NO: 35。

在本發明的一些實施方案中，分離的單克隆抗體或其

抗原結合片段包含重鏈可變結構域，所述重鏈可變結構域包含：

具有選自下組的胺基酸序列的CDR1：SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 3；

具有選自下組的胺基酸序列的CDR2：SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 6；

和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3。

在本發明的一些實施方案中，分離的單克隆抗體或其抗原結合片段包含：

(i) 重鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3；

(ii) 重鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3；

(iii) 重鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 3的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3；

(iv) 重鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3；

或者

(v) 重鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3。

在本發明的一些實施方案中，分離的單克隆抗體或其抗原結合片段包含輕鏈可變結構域，所述輕鏈可變結構域包含：

具有選自下組的胺基酸序列的CDR1：SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14或SEQ ID NO: 15；

具有選自下組的胺基酸序列的CDR2：SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23或SEQ ID NO: 24；

和

具有選自下組的胺基酸序列的CDR3：SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 34或SEQ ID NO: 35。

在本發明的一些實施方案中，分離的單克隆抗體或其抗原結合片段包含：

(i) 輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 16的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 25的胺基酸序列的CDR3；

(ii) 輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 9的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 17的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 26的胺基酸序列的CDR3；

(iii) 輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 18的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 27的胺基酸序列的CDR3；

(iv) 輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 11的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 19的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 28的胺基酸序列的CDR3；

(v) 輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 20的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 29的胺基酸序列的CDR3；

(vi) 輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 20的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 30的胺基酸序列的CDR3；

(vii) 輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 21的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 31的胺基酸序列的CDR3；

(viii) 輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 13的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 22的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 32的胺基酸序列的CDR3；

(ix) 輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 14的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 23的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 33的胺基酸序列的CDR3；

(x) 輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 24的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 34的胺基酸序列的CDR3；

或者

(xi) 輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 15的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 17的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 35的胺基酸序列的CDR3。

在本發明的一些實施方案中，分離的單克隆抗體或其抗原結合片段包含：

(a) 重鏈可變結構域，包含：

具有選自下組的胺基酸序列的CDR1：SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 3；

具有選自下組的胺基酸序列的CDR2：SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 6；

和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3；和

(b) 輕鏈可變結構域，包含：

具有選自下組的胺基酸序列的CDR1：SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14或SEQ ID NO: 15；

具有選自下組的胺基酸序列的CDR2：SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23或SEQ ID NO: 24；

和

具有選自下組的胺基酸序列的CDR3：SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 34或SEQ ID NO: 35。

在本發明的一些實施方案中，分離的單克隆抗體或其抗原結合片段包含：

(i) (a)重鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3；和

(b)輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 16的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 25的胺基酸序列的CDR3；

(ii) (a)重鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3；和

(b)輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 9的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 17的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 26的胺基酸序列的CDR3；

(iii) (a)重鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 3的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3；和

(b)輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 18的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 27的胺基酸序列的CDR3；

(iv) (a)重鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3；和

(b)輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 11的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 19的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 28的胺基酸序列的CDR3；

(v) (a)重鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3；和

(b)輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 20的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 29的胺基酸序列的CDR3；

(vi) (a)重鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3；和

(b)輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 20的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 30的胺基酸序列的CDR3；

(vii) (a)重鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3；和

(b)輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 21的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 31的胺基酸序列的CDR3；

(viii) (a)重鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3，和

(b)輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 13的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 22的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 32的胺基酸序列的CDR3；

(ix) (a)重鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3；和

(b)輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 20的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 30的胺基酸序列的CDR3；

(x) (a)重鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3；和

(b)輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 14的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 23的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 33的胺基酸序列的CDR3；

(xi) (a)重鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3；和

(b)輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 24的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 34的胺基酸序列的CDR3；

或者

(xii) (a)重鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3；和

(b)輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 15的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 17的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 35的胺基酸序列的CDR3。

在本發明的一些實施方案中，分離的單克隆抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變結構域，其包含選自下組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 37、SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 42或SEQ ID NO: 43。

在本發明的一些實施方案中，分離的單克隆抗體或其抗原結合片段包含輕鏈可變結構域，其包含選自下組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53或SEQ ID NO: 54。

在本發明的一些實施方案中，分離的單克隆抗體或其抗原結合片段包含：

(a)重鏈可變結構域，其包含選自下組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 37、SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 42或SEQ ID NO: 43；和

(b)輕鏈可變結構域，其包含選自下組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53或SEQ ID NO: 54。

在本發明的一些實施方案中，分離的單克隆抗體或其抗原結合片段包含：

(i) (a)包含SEQ ID NO: 36的胺基酸序列的重鏈可變結構域，和

(b)包含SEQ ID NO: 44的胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

(ii) (a)包含SEQ ID NO: 37的胺基酸序列的重鏈可變結構域，和

(b)包含SEQ ID NO: 45的胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

(iii) (a)包含SEQ ID NO: 38的胺基酸序列的重鏈可變結構域，和

(b)包含SEQ ID NO: 46的胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

(iv) (a)包含SEQ ID NO: 39的胺基酸序列的重鏈可變結構域，和

(b)包含SEQ ID NO: 47的胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

(v) (a)包含SEQ ID NO: 40的胺基酸序列的重鏈可變結構域，和

(b)包含SEQ ID NO: 48的胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

(vi) (a)包含SEQ ID NO: 41的胺基酸序列的重鏈可變結構域，和

(b)包含SEQ ID NO: 49的胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

(vii) (a)包含SEQ ID NO: 40的胺基酸序列的重鏈可變結構域，和

(b)包含SEQ ID NO: 50的胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

(viii) (a)包含SEQ ID NO: 40的胺基酸序列的重鏈可變結構域，和

(b)包含SEQ ID NO: 51的胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

(ix) (a)包含SEQ ID NO: 40的胺基酸序列的重鏈可變結構域，和

(b)包含SEQ ID NO: 49的胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

(x) (a)包含SEQ ID NO: 42的胺基酸序列的重鏈可變結構域，和

(b)包含SEQ ID NO: 52的胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

(xi) (a)包含SEQ ID NO: 43的胺基酸序列的重鏈可變結構域，和

(b)包含SEQ ID NO: 53的胺基酸序列的輕鏈可變結構域；

或

(xii) (a)包含SEQ ID NO: 40的胺基酸序列的重鏈可變結構域，和

(b)包含SEQ ID NO: 54的胺基酸序列的輕鏈可變結構

域。

在本發明的一些實施方案中，特異性結合BCMA的分離的單克隆抗體是全長IgG抗體。

在本發明的一些實施方案中，特異性結合BCMA的分離的單克隆抗體屬人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同種型。

在本發明的一些實施方案中，特異性結合BCMA的分離的單克隆抗體屬人IgG1同種型。

在本發明的一些實施方案中，分離的單克隆抗體包含根據抗體胺基酸的EU編號的CH2中的突變L234A和L235A(或根據Kabat的L247A和L248A) (Edelman G.M. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 63 (1969) pp. 78-85; Kabat, E.A., et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed., Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, (1991)。

在本發明的一些實施方案中，分離的單克隆抗體包含含有選自下組的胺基酸序列的重鏈：SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 61或SEQ ID NO: 62。

在本發明的一些實施方案中，分離的單克隆抗體包含含有選自下組的胺基酸序列的輕鏈：SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 72或SEQ ID NO: 73。

在本發明的一些實施方案中，分離的單克隆抗體包

含：

(i) (a)包含選自下組的胺基酸序列的重鏈：SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 61或SEQ ID NO: 62，和

(b)包含選自下組的胺基酸序列的輕鏈：SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 72或SEQ ID NO: 73。

在本發明的一些實施方案中，分離的單克隆抗體包含：

(i) (a)包含SEQ ID NO: 55的胺基酸序列的重鏈，和

(b)包含SEQ ID NO: 63的胺基酸序列的輕鏈；

(ii) (a)包含SEQ ID NO: 56的胺基酸序列的重鏈，和

(b)包含SEQ ID NO: 64的胺基酸序列的輕鏈；

(iii) (a)包含SEQ ID NO: 57的胺基酸序列的重鏈，和

(b)包含SEQ ID NO: 65的胺基酸序列的輕鏈；

(iv) (a)包含SEQ ID NO: 58的胺基酸序列的重鏈，和

(b)包含SEQ ID NO: 66的胺基酸序列的輕鏈；

(v) (a)包含SEQ ID NO: 59的胺基酸序列的重鏈，和

(b)包含SEQ ID NO: 67的胺基酸序列的輕鏈；

(vi) (a)包含SEQ ID NO: 60的胺基酸序列的重鏈，和

(b)包含SEQ ID NO: 68的胺基酸序列的輕鏈；

(vii) (a)包含SEQ ID NO: 59的胺基酸序列的重鏈，和

(b)包含SEQ ID NO: 69的胺基酸序列的輕鏈；

(viii) (a)包含SEQ ID NO: 59的胺基酸序列的重鏈，和

(b)包含SEQ ID NO: 70的胺基酸序列的輕鏈；

(ix) (a)包含SEQ ID NO: 59的胺基酸序列的重鏈，和

(b)包含SEQ ID NO: 68的胺基酸序列的輕鏈，

(x) (a)包含SEQ ID NO: 61的胺基酸序列的重鏈，和

(b)包含SEQ ID NO: 71的胺基酸序列的輕鏈；

(xi) (a)包含SEQ ID NO: 62的胺基酸序列的重鏈，和

(b)包含SEQ ID NO: 72的胺基酸序列的輕鏈；

或

(xii) (a)包含SEQ ID NO: 59的胺基酸序列的重鏈，和

(b)包含SEQ ID NO: 73的胺基酸序列的輕鏈。

在本發明的一些實施方案中，特異性結合BCMA的分離的單克隆抗體是抗體01-001。

抗體01-001包含：

(a)包含SEQ ID NO: 55的胺基酸序列的重鏈；和

(b)包含SEQ ID NO: 63的胺基酸序列的輕鏈。

抗體01-001包含：

(a)包含SEQ ID NO: 36的胺基酸序列的重鏈可變結構域；

(b)包含SEQ ID NO: 44的胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

抗體01-001包含：

(a) 重鏈可變結構域，包含：

(i)具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的CDR1(Kabat)，

(ii)具有SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的CDR2(Kabat)，

(iii)具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3(Kabat)，和

(b) 輕鏈可變結構域，包含：

(i)具有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列的CDR1(Kabat)，

(ii)具有SEQ ID NO: 16的胺基酸序列的CDR2 (Kabat)，

(iii)具有SEQ ID NO: 25的胺基酸序列的CDR3(Kabat)。

在本發明的一些實施方案中，特異性結合BCMA的分離的單克隆抗體是抗體01-006。

抗體01-006包含：

(a)包含SEQ ID NO: 56的胺基酸序列的重鏈；和

(b)包含SEQ ID NO: 64的胺基酸序列的輕鏈。

抗體01-006包含：

(a)包含SEQ ID NO: 37的胺基酸序列的重鏈可變結構域；

(b)包含SEQ ID NO: 45的胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

抗體01-006包含：

(a) 重鏈可變結構域，包含：

(i)具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1(Kabat)，

(ii)具有SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的CDR2(Kabat)，

(iii)具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3(Kabat)，

和

(b) 輕鏈可變結構域，包含：

(i)具有SEQ ID NO: 9的胺基酸序列的CDR1(Kabat)，

(ii)具有SEQ ID NO: 17的胺基酸序列的CDR2 (Kabat)，

(iii)具有SEQ ID NO: 26的胺基酸序列的CDR3(Kabat)。

在本發明的一些實施方案中，特異性結合BCMA的分離的單克隆抗體是抗體01-016。

抗體01-016包含：

(a)包含SEQ ID NO: 57的胺基酸序列的重鏈；和

(b)包含SEQ ID NO: 65的胺基酸序列的輕鏈。

抗體01-016包含：

(a)包含SEQ ID NO: 38的胺基酸序列的重鏈可變結構域；

(b)包含SEQ ID NO: 46的胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

抗體01-016包含：

(a) 重鏈可變結構域，包含：

(i)具有SEQ ID NO: 3的胺基酸序列的CDR1(Kabat)，

(ii)具有SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的CDR2(Kabat)，

(iii)具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3(Kabat)，

和

(b) 輕鏈可變結構域，包含：

(i)具有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列的CDR1 (Kabat)，

(ii)具有SEQ ID NO: 18的胺基酸序列的CDR2 (Kabat)，

(iii)具有SEQ ID NO: 27的胺基酸序列的CDR3(Kabat)。

在本發明的一些實施方案中，特異性結合BCMA的分離的單克隆抗體是抗體01-021。

抗體01-021包含：

(a)包含SEQ ID NO: 58的胺基酸序列的重鏈；和

(b)包含SEQ ID NO: 66的胺基酸序列的輕鏈。

抗體01-021包含：

(a)包含SEQ ID NO: 39的胺基酸序列的重鏈可變結構域；

(b)包含SEQ ID NO: 47的胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

抗體01-021包含：

(a) 重鏈可變結構域，包含：

(i)具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1(Kabat)，

(ii)具有SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的CDR2(Kabat)，

(iii)具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3(Kabat)，和

(b) 輕鏈可變結構域，包含：

(i)具有SEQ ID NO: 11的胺基酸序列的CDR1 (Kabat)，

(ii)具有SEQ ID NO: 19的胺基酸序列的CDR2 (Kabat)，

(iii)具有SEQ ID NO: 28的胺基酸序列的CDR3(Kabat)。

在本發明的一些實施方案中，特異性結合BCMA的分離的單克隆抗體是抗體01-022。

抗體01-022包含：

(a)包含SEQ ID NO: 59的胺基酸序列的重鏈；和

(b)包含SEQ ID NO: 67的胺基酸序列的輕鏈。

抗體01-022包含：

(a)包含SEQ ID NO: 40的胺基酸序列的重鏈可變結構域；

(b)包含SEQ ID NO: 48的胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

抗體01-022包含：

(a) 重鏈可變結構域，包含：

(i)具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1(Kabat)，

(ii)具有SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的CDR2(Kabat)，

(iii)具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3(Kabat)，和

(b) 輕鏈可變結構域，包含：

(i)具有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的CDR1 (Kabat)，

(ii)具有SEQ ID NO: 20的胺基酸序列的CDR2(Kabat)，

(iii)具有SEQ ID NO: 29的胺基酸序列的CDR3(Kabat)。

在本發明的一些實施方案中，特異性結合BCMA的分離的單克隆抗體是抗體01-024。

抗體01-024包含：

(a)包含SEQ ID NO: 60的胺基酸序列的重鏈；和

(b)包含SEQ ID NO: 68的胺基酸序列的輕鏈。

抗體01-024包含：

(a)包含SEQ ID NO: 41的胺基酸序列的重鏈可變結構

域；

(b)包含SEQ ID NO: 49的胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

抗體01-024包含：

(a) 重鏈可變結構域，包含：

(i)具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1(Kabat)，

(ii)具有SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的CDR2(Kabat)，

(iii)具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3(Kabat)，和

(b) 輕鏈可變結構域，包含：

(i)具有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的CDR1 (Kabat)，

(ii)具有SEQ ID NO: 20的胺基酸序列的CDR2(Kabat)，

(iii)具有SEQ ID NO: 30的胺基酸序列的CDR3(Kabat)。

在本發明的一些實施方案中，特異性結合BCMA的分離的單克隆抗體是抗體01-025。

抗體01-025包含：

(a)包含SEQ ID NO: 59的胺基酸序列的重鏈；和

(b)包含SEQ ID NO: 69的胺基酸序列的輕鏈。

抗體01-025包含：

(a)包含SEQ ID NO: 40的胺基酸序列的重鏈可變結構域；

(b)包含SEQ ID NO: 50的胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

抗體01-025包含：

(a) 重鏈可變結構域，包含：

(i)具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1(Kabat)，

(ii)具有SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的CDR2(Kabat)，

(iii)具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3(Kabat)，和

(b) 輕鏈可變結構域，包含：

(i)具有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列的CDR1 (Kabat)，

(ii)具有SEQ ID NO: 21的胺基酸序列的CDR2(Kabat)，

(iii)具有SEQ ID NO: 31的胺基酸序列的CDR3(Kabat)。

在本發明的一些實施方案中，特異性結合BCMA的分離的單克隆抗體是抗體01-026。

抗體01-026包含：

(a)包含SEQ ID NO: 59的胺基酸序列的重鏈；和

(b)包含SEQ ID NO: 70的胺基酸序列的輕鏈。

抗體01-026包含：

(a)包含SEQ ID NO: 40的胺基酸序列的重鏈可變結構域；

(b)包含SEQ ID NO: 51的胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

抗體01-026包含：

(a) 重鏈可變結構域，包含：

(i)具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1(Kabat)，

(ii)具有SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的CDR2(Kabat)，

(iii)具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3(Kabat)，

和

(b) 輕鏈可變結構域，包含：

(i)具有SEQ ID NO: 13的胺基酸序列的CDR1 (Kabat)，

(ii)具有SEQ ID NO: 22的胺基酸序列的CDR2(Kabat)，

(iii)具有SEQ ID NO: 32的胺基酸序列的CDR3(Kabat)。

在本發明的一些實施方案中，特異性結合BCMA的分離的單克隆抗體是抗體01-027。

抗體01-027包含：

(a)包含SEQ ID NO: 59的胺基酸序列的重鏈；和

(b)包含SEQ ID NO: 68的胺基酸序列的輕鏈。

抗體01-027包含：

(a)包含SEQ ID NO: 40的胺基酸序列的重鏈可變結構域；

(b)包含SEQ ID NO: 49的胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

抗體01-027包含：

(a) 重鏈可變結構域，包含：

(i)具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1(Kabat)，

(ii)具有SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的CDR2(Kabat)，

(iii)具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3(Kabat)，

和

(b) 輕鏈可變結構域，包含：

(i)具有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的CDR1 (Kabat)，

(ii)具有SEQ ID NO: 20的胺基酸序列的CDR2(Kabat)，

(iii)具有SEQ ID NO: 30的胺基酸序列的CDR3(Kabat)。

在本發明的一些實施方案中，特異性結合BCMA的分離的單克隆抗體是抗體01-030。

抗體01-030包含：

(a)包含SEQ ID NO: 61的胺基酸序列的重鏈；和

(b)包含SEQ ID NO: 71的胺基酸序列的輕鏈。

抗體01-030包含：

(a)包含SEQ ID NO: 42的胺基酸序列的重鏈可變結構域；

(b)包含SEQ ID NO: 52的胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

抗體01-030包含：

(a) 重鏈可變結構域，包含：

(i)具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1(Kabat)，

(ii)具有SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的CDR2(Kabat)，

(iii)具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3(Kabat)，和

(b) 輕鏈可變結構域，包含：

(i)具有SEQ ID NO: 14的胺基酸序列的CDR1 (Kabat)，

(ii)具有SEQ ID NO: 23的胺基酸序列的CDR2(Kabat)，

(iii)具有SEQ ID NO: 33的胺基酸序列的CDR3(Kabat)。

在本發明的一些實施方案中，特異性結合BCMA的分離的單克隆抗體是抗體01-033。

抗體01-033包含：

(a)包含SEQ ID NO: 62的胺基酸序列的重鏈；和

(b)包含SEQ ID NO: 72的胺基酸序列的輕鏈。

抗體01-033包含：

(a)包含SEQ ID NO: 43的胺基酸序列的重鏈可變結構域；

(b)包含SEQ ID NO: 53的胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

抗體01-033包含：

(a) 重鏈可變結構域，包含：

(i)具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1(Kabat)，

(ii)具有SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的CDR2(Kabat)，

(iii)具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3(Kabat)，和

(b) 輕鏈可變結構域，包含：

(i)具有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列的CDR1(Kabat)，

(ii)具有SEQ ID NO: 24的胺基酸序列的CDR2(Kabat)，

(iii)具有SEQ ID NO: 34的胺基酸序列的CDR3(Kabat)。

在本發明的一些實施方案中，特異性結合BCMA的分離的單克隆抗體是抗體01-037。

抗體01-037包含：

(a)包含SEQ ID NO: 59的胺基酸序列的重鏈；和

(b)包含SEQ ID NO: 73的胺基酸序列的輕鏈。

抗體01-037包含：

(a)包含SEQ ID NO: 40的胺基酸序列的重鏈可變結構

域；

(b)包含SEQ ID NO: 54的胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

抗體01-037包含：

(a) 重鏈可變結構域，包含：

(i)具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1(Kabat)，

(ii)具有SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的CDR2(Kabat)，

(iii)具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3(Kabat)，和

(b) 輕鏈可變結構域，包含：

(i)具有SEQ ID NO: 15的胺基酸序列的CDR1 (Kabat)，

(ii)具有SEQ ID NO: 17的胺基酸序列的CDR2 (Kabat)，

(iii)具有SEQ ID NO: 35的胺基酸序列的CDR3(Kabat)。

核酸分子

一方面，本發明涉及編碼與BCMA特異性結合的任何一種上述抗體或其抗原結合片段的核酸。

在任一所述實施方案中，核酸分子可以是分離的。

在本說明書中可互換使用的術語“核酸”、“核序列”、“核酸序列”、“多核苷酸”、“寡核苷酸”、“多核苷酸序列”和“核苷酸序列”是指核苷酸的精確序列，修飾或未修飾，決定核酸的片段或區域，含有或不含非天然核苷酸，以及是雙鏈DNA或RNA、單鏈DNA或RNA、或所述DNA的轉錄產物。

除非另有說明，否則術語核苷酸序列涵蓋其互補序列。因此，因此，具有特定序列的核酸應被理解為包括具有其互補序列的其互補鏈的核酸。

“分離的”核酸分子是從至少一種核酸分子-雜質中鑒定和分離的核酸分子。分離的核酸分子不同於其在自然條件下發現的形式或設定。因此，分離的核酸分子不同於自然條件下細胞中存在的核酸分子。

一方面，本發明涉及包含編碼選自SEQ ID NO: 1-73的胺基酸序列的核苷酸序列的核酸分子。核酸分子還可以包含所述核苷酸序列的任何組合。

如本領域技術人員所理解的，由於遺傳密碼的冗餘，多種不同的DNA序列可以編碼根據本發明的抗體其片段(VH、VL、CDR等)的輕鏈或重鏈的胺基酸序列。產生編碼同一胺基酸序列的這些替代DNA序列在本領域技術人員的技術範圍內。此類變體DNA序列在本發明的範圍內。

在本發明的一些實施方案中，分離的核酸是DNA。

本發明的核酸分子可以從產生特異性結合BCMA的單克隆抗體或其抗原結合片段的任何來源分離。在本發明的某些實施方案中，本發明的核酸分子可以通過化學合成的方式合成，而不是分離。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-001的重鏈可變結構域的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 74的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-001

的輕鏈可變結構域的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 82的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-001的重鏈的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 93的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-001的輕鏈的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 101的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-006的重鏈可變結構域的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 75的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-006的輕鏈可變結構域的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 83的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-006的重鏈的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 94的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-006的輕鏈的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 102的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-016的重鏈可變結構域的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 76的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-016

的輕鏈可變結構域的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 84的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-016的重鏈胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 95的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-016的輕鏈的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 103的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-021的重鏈可變結構域的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 77的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-021的輕鏈可變結構域的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 85的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-021的重鏈的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 96的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-021的輕鏈的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 104的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-022的重鏈可變結構域的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 78的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-022

的輕鏈可變結構域的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 86的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-022的重鏈的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 97的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-022的輕鏈的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 105的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-024的重鏈可變結構域的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 79的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-024的輕鏈可變結構域的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 87的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-024的重鏈的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 98的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-024的輕鏈的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 106的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-025的重鏈可變結構域的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 78的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-025

的輕鏈可變結構域的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 88的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-025的重鏈的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 97的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-025的輕鏈的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 107的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-026的重鏈可變結構域的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 78的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-026的輕鏈可變結構域的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 89的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-026的重鏈的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 97的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-026的輕鏈的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 108的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-027的重鏈可變結構域的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 78的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-027

的輕鏈可變結構域的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 87的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-027的重鏈的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 97的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-027的輕鏈的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 106的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-030的重鏈可變結構域的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 80的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-030的輕鏈可變結構域的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 90的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-030的重鏈的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 99的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-030的輕鏈的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 109的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-033的重鏈可變結構域的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 81的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-033

的輕鏈可變結構域的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 91的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-033的重鏈的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 100的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-033的輕鏈的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 110的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-037的重鏈可變結構域的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 78的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-037的輕鏈可變結構域的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 92的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-037的重鏈的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 97的核苷酸序列。

在本發明的一些實施方案中，核酸是編碼抗體01-037的輕鏈的胺基酸序列的核酸，並且包含具有SEQ ID NO: 111的核苷酸序列。

核酸分子可用於表達特異性結合BCMA的單克隆抗體或其抗原結合片段。

載體

一方面，本發明涉及表達載體，其包含上述任一種核酸分子，其編碼特異性結合BCMA的抗體或其部分(例如，重鏈和/或輕鏈結合結構域序列)的相應胺基酸序列。本發明涉及適合表達本文所述的任何一種核苷酸序列的載體。

本文使用的術語“載體”是指能夠轉運與其連接的另一核酸的核酸分子。

如本說明書中所使用的，術語“表達”被定義為由其啟動子驅動的特定核苷酸序列的轉錄和/或翻譯。

在本發明的一些實施方案中，載體是質粒，即其中可以插入另外的DNA區段的環狀雙鏈DNA片段。

在本發明的一些實施方案中，載體是病毒(表達)載體，其中可以將額外的DNA區段插入到病毒基因組中。

在本發明的一些實施方案中，載體能夠在它們被引入的宿主細胞中自主複製(例如，具有細菌複製起點位點的細菌載體和附加型載體)。在本發明的進一步的實施方案中，載體(例如非附加型載體)可以在引入宿主細胞後整合到宿主細胞的基因組中，並由此與宿主基因一起複製。此外，某些載體能夠指導它們可操作地連接的基因的表達。此類載體在本文中稱為“重組表達載體”(或簡稱為“表達載體”)。

在本發明的一些實施方案中，表達載體包括質粒、逆轉錄病毒、腺病毒、腺相關病毒(AAV)、植物病毒例如花椰菜花葉病毒、煙草花葉病毒、黏粒、YAC等。DNA分子可插入載體中，使得載體內的轉錄和翻譯控制序列發揮其調節DNA轉錄和翻譯的預期功能。可以選擇與所使用的表

達宿主細胞相容的表達載體和表達控制序列。

在本發明的一個實施方案中，可以將部分或完全編碼第一和第二結合結構域的序列(例如，重鏈和輕鏈序列，其中結合結構域包含重鏈和輕鏈序列)的DNA分子引入單獨的載體中。

在一個實施方案中，將上述DNA分子的任意組合引入同一表達載體中。

在本發明的一個實施方案中，可以通過標準方法將DNA分子引入表達載體中(例如，抗體和載體的基因片段上的互補限制性位點的連接，或者如果不存在限制性位點則平端連接)。

在本發明的一些實施方案中，合適的載體是包含限制性位點的載體，使得任何VH或VL序列可以容易地插入和表達，如上所述。多聚腺苷酸化和轉錄終止可能發生在編碼區下游的天然染色體位點。重組表達載體還可以編碼促進抗體鏈從宿主細胞分泌的信號肽。抗體鏈基因可以被克隆到載體中，使得信號肽符合讀框地連接至免疫球蛋白鏈的氨基末端。信號肽可以是免疫球蛋白信號肽或異源信號肽(即來自非免疫球蛋白蛋白質的信號肽)。

在本發明的一些實施方案中，載體可以包含表達控制序列。本說明書中使用的術語“表達控制序列”是指實現其所插入的編碼序列的表達和加工所必需的多核苷酸序列。本領域技術人員應當理解，表達載體的設計，包括表達控制序列的選擇，可以取決於諸如待轉化的宿主細胞類型的

選擇、所需的抗體表達水平等因素。表達控制序列包括適當的轉錄起始、終止、啟動子和增強子序列；有效的RNA加工信號，例如剪接和多聚腺苷酸化信號；穩定細胞質mRNA的序列；提高翻譯效率的序列(即Kozak共有序列)；增強蛋白質穩定性的序列；以及當需要時，增強蛋白質分泌的序列。這種表達控制序列的性質根據宿主生物體的不同而不同；在原核生物中，此類表達控制序列通常包括啟動子、核糖體結合位點以及轉錄終止序列；在真核生物中，此類表達控制序列通常包括啟動子和轉錄終止序列。用於哺乳動物的表達宿主細胞的優選表達控制序列包括確保哺乳動物細胞中高水平蛋白質表達的病毒元件，例如源自逆轉錄病毒LTR、巨細胞病毒(CMV)(例如CMV啟動子/增強子)、猿病毒40(SV40)(例如SV40啟動子/增強子)、腺病毒(例如主要晚期啟動子腺病毒(AdMLP))、多瘤病毒的啟動子和/或增強子和強哺乳動物啟動子例如TTR啟動子、天然免疫球蛋白啟動子或肌動蛋白啟動子。表達控制序列至少涵蓋其存在對於表達和加工很重要的所有組分。

在本發明的一些實施方案中，除了抗體鏈基因和表達控制序列之外，本發明的重組表達載體還可以攜帶另外的序列，例如調節載體在宿主細胞中的複製的序列(例如複製起點)和可選擇標記基因。可選擇標記基因有利於選擇已引入載體的宿主細胞。

宿主細胞

一方面，本發明涉及用於產生宿主細胞以產生特異性結合BCMA的任何上述抗體或其抗原結合片段的方法，並且包括用上述載體轉化細胞。

一方面，本發明涉及用於產生特異性結合BCMA的任何上述抗體或其抗原結合片段的宿主細胞，其包含上述核酸中的任一種。

本文使用的術語“宿主細胞”是指已導入重組表達載體的細胞。本發明涉及宿主細胞，其可以包含例如上述根據本發明的載體。本發明還涉及宿主細胞，其包含例如編碼重鏈或其抗原結合部分的核苷酸序列、編碼輕鏈或其抗原結合部分的核苷酸序列、或兩者。應當理解，“宿主細胞”不僅指特定的受試細胞，還指此類細胞的後代。由於突變或環境影響可能會在後代中發生修飾，因此此類後代實際上可能與親本細胞不同。然而，此類細胞仍包括在本文所用的術語“宿主細胞”的範圍內。

編碼根據本發明的特異性結合BCMA的單克隆抗體或其抗原結合片段的核酸分子和包含這些核酸分子的載體可用於轉染哺乳動物細胞、植物細胞、細菌細胞或酵母細胞。轉染可以通過任何已知的用於將多核苷酸引入宿主細胞的方法來進行。將異源多核苷酸引入哺乳動物細胞的方法是本領域熟知的，包括葡聚糖介導的轉染、陽離子聚合物-核酸複合物轉染、磷酸鈣沉澱、聚凝胺介導的轉染、原生質體融合、將多核苷酸封裝在脂質體中、和將DNA直接顯微注射到細胞核中。另外，可以通過病毒(表達)載體

將核酸分子引入哺乳動物細胞中。

用作轉化宿主的哺乳動物細胞系是本領域熟知的並且包括多種可用的永生化細胞系。這些包括例如中國倉鼠卵巢(CHO)細胞、NS0細胞、SP2細胞、HEK-293T細胞、FreeStyle 293細胞(Invitrogen)、NIH-3T3細胞、HeLa細胞、幼倉鼠腎(BHK)細胞、非洲綠猴腎細胞(COS)、人肝細胞癌細胞(例如Hep G2)、A549、SK-HEP1、HUH7、Hep-RG細胞和許多其他細胞系。通過確定哪些細胞系具有高表達水平並提供所產生的蛋白質的必要特徵來選擇細胞系。可以使用的其他細胞系是昆蟲細胞系，例如Sf9或Sf21細胞。當將編碼特異性結合BCMA的單克隆抗體或其抗原結合片段的重組表達載體引入哺乳動物宿主細胞中時，如下產生抗體或其片段：將宿主細胞培養足以允許抗體或其片段在宿主細胞中表達的時間段，或更優選地，將抗體或其片段分泌到宿主細胞生長的培養基中。可以使用標準蛋白質純化技術從培養基中分離特異性結合BCMA的單克隆抗體或其抗原結合片段。植物宿主細胞包括例如，煙草(Nicotiana)、擬南芥(Arabidopsis)、浮萍、玉米、小麥、馬鈴薯等。細菌宿主細胞包括埃希氏菌屬(Escherichia)和鏈黴菌屬(Streptomyces)物種。酵母宿主細胞包括粟酒裂殖酵母(Schizosaccharomyces pombe)、釀酒酵母(Saccharomyces cerevisiae)和巴斯德畢赤酵母(Pichia pastoris)。

此外，可以使用許多已知技術來增強來自生產細胞系

的特異性結合BCMA的單克隆抗體或其抗原結合片段的生產水平。例如，谷氨醯胺合成酶基因表達系統(GS系統)是在某些條件下增強表達的常用方法。

來自不同細胞系的與BCMA特異性結合的單克隆抗體或其抗原結合片段可能具有彼此不同的糖基化譜。然而，由本文描述的核酸分子編碼的或包含本文提供的胺基酸序列的與BCMA特異性結合的單克隆抗體或其抗原結合片段是本發明的一部分，無論結合分子的糖基化如何，並且一般而言，無論是否存在翻譯後修飾。

上述宿主細胞不涉及使用人胚胎產生的宿主細胞。

上述宿主細胞不涉及通過修飾人種系細胞的遺傳完整性而產生的宿主細胞。

產生抗體的方法

一方面，本發明涉及產生特異性結合BCMA的抗體或其抗原結合片段的方法，包括在足以產生所述抗體或其片段的條件下在生長培養基中培養上述宿主細胞，如果需要的話，然後分離並純化所得抗體或其片段。

藥物組合物

本發明的另一個方面是藥物組合物，其包含特異性結合BCMA的根據本發明的單克隆抗體或其抗原結合片段作為活性成分(或作為唯一的活性成分)。

一方面，本發明涉及一種用於治療BCMA介導的疾病或

病症的藥物組合物，其包含治療有效量的任何上述抗體或其抗原結合片段以及一種或多種藥學上可接受的賦形劑。

“藥物組合物”意指包含根據本發明的抗體和至少一種選自藥學上可接受的和藥理學上相容的填充劑、溶劑、稀釋劑、載劑、助劑、分配劑和感應劑、遞送劑的組分的組合物。

術語“藥學上可接受的”是指適合於在哺乳動物、優選在人類中施用的一種或多種相容的液體或固體組分。

術語“賦形劑”在本文中用於描述除了根據本發明的抗體之外的任何成分。這些是無機或有機性質的物質，用於藥品生產/製造，以便賦予藥品必要的理化性質。

在一些實施方案中，組合物旨在改善、預防或治療可能由BCMA介導的疾病或病症。

術語“BCMA介導的疾病或病症”是指與BCMA直接或間接相關的任何疾病或病症，包括疾病或病症的病因學、發展、進展、持續性或病理學。

“治療”、“治療法”和“療法”是指減輕或消除生物病症和/或其至少一種伴隨症狀的方法。此外，本文提及的“治療”包括提及治癒性、姑息性和預防性治療。

術語“病症”是指將受益於根據本發明的治療的任何病況。該術語的定義包括慢性和急性病症或疾病，包括使哺乳動物易患所討論的病症的那些病理狀況。

“治療有效量”是指在治療期間施用的治療劑的量，其將在一定程度上緩解所治療的疾病的一種或多種症狀。治

療有效量可根據多種因素而變化，例如所治療的具體病況、患者的年齡、性別和體重，以及特異性結合BCMA的單克隆抗體或其抗原結合片段是否作為獨立單獨治療施用或與一種或多種另外的藥物或治療組合施用。

一方面，治療的受試者或患者是哺乳動物，優選人類受試者。所述受試者可以是任何年齡的雄性或雌性。

本發明的藥物組合物及其製備方法對於本領域技術人員來說無疑是顯而易見的。藥物組合物應當優選地按照GMP(良好生產規範)要求來製造。

在藥物組合物的一些實施方案中，其可以包含緩衝液組合物、張度劑(滲壓劑或滲透劑)、穩定劑和/或增溶劑。

根據本發明的藥物組合物是穩定的組合物。

如果活性劑在儲存溫度(例如2-8℃)的指定保質期內保持其物理穩定性和/或化學穩定性和/或生物活性，則藥物組合物是“穩定的”。優選地，活性劑保留物理和化學穩定性以及生物活性。儲存期限根據加速或自然老化條件下的穩定性試驗結果進行調整。

根據本發明的藥物組合物適合作為無菌製劑進行腸胃外施用，旨在通過皮膚或黏膜屏障的破裂、通過注射、輸注和植入繞過胃腸道而在受試者體內施用。特別地，考慮腸胃外施用尤其包括皮下、腹膜內、肌內、靜脈內、動脈內、鞘內、心室內、尿道內、顱內、滑膜內、透皮注射或輸注；和腎透析輸注技術。也可以採用腫瘤內遞送，例如腫瘤內注射。還考慮了區域灌注。

在一些實施方案中，藥物組合物靜脈內施用。

在一些實施方案中，靜脈內施用通過使用輸注、延長輸注或長時間持續輸注來進行。

在一些實施方案中，藥物組合物皮下施用。

在一些實施方案中，通過使用皮下注射進行皮下施用。

在一些實施方案中，藥物組合物是可注射劑型。

在一些實施方案中，可注射劑型是輸注溶液。

在一些實施方案中，可注射劑型是用於皮下施用的溶液。

可注射製劑可以不受限制地以單位劑量形式製造，例如安瓿、小瓶、塑料容器、預填充注射器、自動注射裝置。

在一些實施方案中，藥物組合物是以乾燥形式提供的藥物組合物，即粉末或顆粒形式，用於在施用之前用合適的溶劑(例如，無菌無熱原水)重構。這種藥物製劑可以通過例如凍幹來製備，即本領域已知的冷凍乾燥方法，並且其涉及冷凍產品，然後從冷凍材料中除去溶劑。

在一些實施方案中，藥物組合物是用於製備輸注溶液的凍幹物。

在一些實施方案中，藥物組合物是用於製備皮下施用溶液的凍幹物。

在一些實施方案中，藥物組合物是用於製備輸注溶液的濃縮物。

在一些實施方案中，藥物組合物是用於製備皮下施用

溶液的濃縮物。

一方面，本發明涉及藥物組合物，其包含特異性結合BCMA的根據本發明的單克隆抗體或其抗原結合片段和至少一種其他治療活性化合物。

一方面，本發明涉及用於治療BCMA介導的疾病或病症的藥物組合物，其包含任何上述抗體或其抗原結合片段和至少一種其他治療活性化合物。

一方面，本發明涉及藥物組合物，其包含任何上述抗體或其抗原結合片段以及進一步至少一種其他治療活性化合物。

一方面，本發明涉及用於治療BCMA介導的疾病或病症的藥物組合物，其包含任何上述抗體或其抗原結合片段以及進一步至少一種其他治療活性化合物。

一方面，本發明涉及用於治療BCMA介導的疾病或病症的藥物組合物，其包含任何上述抗體或其抗原結合片段和至少一種其他治療活性化合物，所述其他治療活性化合物是抗體、小分子、激素治療劑或其組合。

在藥物組合物的一些實施方案中，BCMA介導的疾病或病症選自：多發性骨髓瘤、慢性淋巴細胞白血病、B細胞急性淋巴細胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤。

特異性結合BCMA的單克隆抗體或其抗原結合片段的治療用途

一方面，特異性結合BCMA的抗體或其抗原結合片段用於治療由BCMA活性介導的病症。

一方面，治療的受試者或患者是哺乳動物，優選人類受試者。所述受試者可以是任何年齡的雄性或雌性。

一方面，本發明涉及用於治療BCMA介導的疾病或病症的方法，包括以治療有效量向需要這種治療的受試者施用任何上述抗體或其抗原結合片段或所述藥物組合物。

一方面，本發明涉及用於治療BCMA介導的疾病或病症的方法，包括以治療有效量向需要這種治療的受試者施用任何上述抗體或其抗原結合片段以及至少一種其他治療活性化合物。

在治療方法的一些實施方案中，BCMA介導的疾病或病症選自：多發性骨髓瘤、慢性淋巴細胞白血病、B細胞急性淋巴細胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤。

在治療方法的一些實施方案中，其他治療活性化合物是小分子、激素治療劑或其任何組合。

一方面，本發明涉及上述抗體或其抗原結合片段或上述藥物組合物用於在需要這種治療的受試者中治療BCMA介導的疾病或病症的用途。

一方面，本發明涉及上述抗體或其抗原結合片段和至少一種其他治療活性化合物用於治療BCMA介導的疾病或病症的用途。

在用途的一些實施方案中，BCMA介導的疾病或病症選自：多發性骨髓瘤、慢性淋巴細胞白血病、B細胞急性

淋巴細胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤。

在用途的一些實施方案中，其他治療活性化合物是小分子、激素治療劑或其任何組合。

本文使用的涉及特異性結合BCMA的抗體或其抗原結合片段與一種或多種其他治療劑的用途或方法預期意指、提及並包括以下：

1) 同時施用特異性結合BCMA的抗體或其抗原結合片段和治療劑的此類組合至需要治療的患者，此時此類組分一起配製成基本同時釋放所述組分至所述患者的單一劑型，

2) 同時施用特異性結合BCMA的抗體或其抗原結合片段和治療劑的此類組合至需要治療的患者，此時此類組分彼此分開配製成基本同時被所述患者服用的單獨劑型，由此所述組分基本同時釋放至所述患者，

3) 序貫施用特異性結合BCMA的抗體或其抗原結合片段和治療劑的此類組合至需要治療的患者，此時此類組分彼此分開配製成在每次施用之間以明顯的時間間隔被所述患者在連續的時間服用的單獨劑型，由此所述組分在明顯不同時間釋放至所述患者；和

4) 序貫施用特異性結合BCMA的抗體或其抗原結合片段和治療劑的此類組合至需要治療的患者，此時此類組分一起配製成以受控方式釋放所述組分的單一劑型，由此它們在相同和/或不同的時間同時、連續或共同釋放至所述患者，其中每個部分可通過相同或不同的途徑施用。

特異性結合BCMA的抗體或其抗原結合片段可在沒有

其它治療性治療的情況下，即作為獨立療法施用。

在治療方法或用途的一些實施方案中，特異性結合BCMA的抗體或抗原結合片段可以與蛋白酶體抑制劑組合施用。

在治療方法或用途的一些實施方案中，特異性結合BCMA的抗體或抗原結合片段可以與抗腫瘤免疫調節劑(例如來那度胺、泊馬度胺)組合施用。

在治療方法或用途的一些實施方案中，特異性結合BCMA的抗體或抗原結合片段可以與細胞抑制化療(環磷醯胺、依託泊苷等)組合施用。

在治療方法或用途的一些實施方案中，特異性結合BCMA的抗體或抗原結合片段可以與酪氨酸激酶抑制劑組合施用。

在治療方法或用途的一些實施方案中，特異性結合BCMA的抗體或抗原結合片段可以與BCL2抑制劑產品組合施用。

在治療方法或用途的一些實施方案中，特異性結合BCMA的抗體或抗原結合片段可以與輸出蛋白1拮抗劑產品組合施用。

在治療方法或用途的一些實施方案中，特異性結合BCMA的抗體或抗原結合片段可以與糖皮質激素組合施用。

在治療方法或用途的一些實施方案中，特異性結合BCMA的抗體或抗原結合片段可以與抗腫瘤單克隆抗體(例

如，達雷木單抗)組合施用。

在治療方法或用途的一些實施方案中，特異性結合BCMA的抗體或抗原結合片段可以與靶向療法組合施用。

在治療方法或用途的一些實施方案中，特異性結合BCMA的抗體或抗原結合片段可以與對細胞因子(例如IL15SA、IL2)激動的單克隆抗體組合施用。

在治療方法或用途的一些實施方案中，特異性結合BCMA的抗體或抗原結合片段可以與拮抗細胞因子(例如抗IL6R、抗TNF)的單克隆抗體組合施用。

在治療方法或用途的一些實施方案中，特異性結合BCMA的抗體或抗原結合片段可以與G-CSF(粒細胞集落刺激因子)產品組合施用。

在治療方法或用途的一些實施方案中，特異性結合BCMA的抗體或抗原結合片段可以與造血幹細胞移植複合施用。

在治療方法或用途的一些實施方案中，特異性結合BCMA的抗體或抗原結合片段可以與放射療法複合施用。

在治療方法或用途的一些實施方案中，根據本發明的特異性結合BCMA的單克隆抗體或其抗原結合片段的合適劑量將在0.1至200mg/kg的範圍內。

【圖式簡單說明】

[圖1]是帶有可變結構域的遺傳序列的表達載體的圖譜。

[圖 2]是帶有可變結構域的遺傳序列的表達載體的圖譜。

對於圖 1 至 2

名稱	定義
HpelB/LpelB/leader	信號前導肽
VH	抗體重鏈可變結構域基因
VK/VL	抗體輕鏈可變結構域基因
CK	CK (kappa) 輕鏈恆定結構域基因
CH1	人IgG1重鏈的第一恆定結構域基因
6xHis	組氨酸序列
Myc	Myc標簽
STOP-LC, STOP-HC, STOP	終止密碼子
START	起始密碼子
ori	複製起點。在大腸桿菌細胞中起作用
AmpR	β-內醯胺酶基因，賦予氨苄青黴素抗性。能夠在大腸桿菌細胞培養物中進行選擇
KmR	卡那黴素抗性基因
lacI	乳糖阻遏子
linker	接頭
RBS	核糖體結合位點
T7 promoter	T7啟動子
T7 terminator	T7終止子
AmpR promoter	AmpR啟動子
lacI operator	乳糖操縱子操縱基因
lacI promoter	乳糖操縱子啟動子
Rop	調節蛋白Rop
f1_ori	噬菌體f1 DNA複製起點
Bom	在接合質粒存在的情況下負責質粒轉移的區域。

[圖3]是帶有抗體重鏈的遺傳序列的載體圖譜。

[圖4]是帶有抗體輕鏈的遺傳序列的載體圖譜。

對於圖3至4

名稱	定義
CMV-promotor	真核CMV啟動子
Leader	鼠IgK信號前導肽
VH	抗體重鏈可變結構域基因
VL	抗體輕鏈可變結構域基因
CK	CK(kappa)輕鏈恆定結構域基因
CH1	人IgG1重鏈的CH1恆定結構域
CH2LALA	具有L234A和L235A突變的人IgG1重鏈的CH2結構域
CH3	人IgG1重鏈的CH3恆定結構域
STOP	終止密碼子
PolyA	多聚腺苷酸化信號
EBV origin	EB病毒複製的真核起點
Hinge	人IgG1鉸鏈區
AmpR	β-內醯胺酶基因，賦予氨苄青黴素抗性，能夠在大腸桿菌細胞培養物中進行選擇
CMV_enhancer	巨細胞病毒增強子
Kozak	Kozak共有序列
START	起始密碼子
AmpR promoter	β-內醯胺酶基因啟動子
Ori	高拷貝細菌複製起點

[圖5]是在蛋白A吸附劑上進行第一階段純化後，在變性非還原條件下，候選物01、06、016、021和022在7.5%聚丙烯醯胺凝膠中的電泳圖。

M是分子量標記。

1-候選物01。

2-候選物06。

3-候選物016。

4-候選物021。

5-候選物022。

[圖6]是在蛋白A吸附劑上進行第一階段純化後，在變性非還原條件下，候選物024、025、026、027、030、033和037在7.5%聚丙烯醯胺凝膠中的電泳圖。

M是分子量標記。

1-候選物024。

2-候選物025。

3-候選物026。

4-候選物027。

5-候選物030。

6-候選物033。

7-候選物037。

【實施方式】

實施例

提供以下實施例是為了更好地理解本發明。這些實施例僅用於說明的目的並且不應被解釋為以任何方式限制本發明的範圍。

本說明書中引用的所有出版物、專利和專利申請均通過引用併入本文。儘管為了清楚理解的目的已經通過說明

和示例的方式對前述發明進行了一些詳細的描述，但是根據本發明的教導，對於本領域普通技術人員顯而易見的是，可以進行某些改變和修改，而不脫離所附實施方案的精神或範圍。

材料和一般方法

關於人免疫球蛋白輕鏈和重鏈的核苷酸序列的一般信息參見：Kabat, E.A., et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed., Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)。抗體鏈的胺基酸根據EU編號進行編號(Edelman, G.M., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 63 (1969) 78-85; Kabat, E.A., et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed., Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, (1991)。

重組DNA技術

使用標準方法操作DNA，如Sambrook, J. et al, Molecular cloning: A laboratory manual; Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 1989所述。根據製造商的方案使用分子生物學試劑。

基因合成

所需的基因區段是由化學合成產生的寡核苷酸製備

的。側翼為單一限制性位點的300-1400 bp長的基因區段通過寡核苷酸的退火和連接(包括PCR擴增)進行組裝，然後通過限制性位點進行克隆。通過DNA測序確認了亞克隆基因片段的DNA序列。

DNA序列測定

DNA序列通過桑格測序確定。

DNA和蛋白質序列分析和序列數據管理

Unipro's UGENE suite version 1.29和SnapGene Viewer用於序列創建、繪圖、分析、注釋和說明。

表達載體

為了表達本申請材料中描述的抗體，應用了旨在用於在原核細胞(大腸桿菌)中表達抗體、在真核細胞(例如，在CHO細胞中)中瞬時表達的表達質粒的變體。除了抗體表達盒之外，載體還含有：允許所述質粒在大腸桿菌中複製的複製起點、賦予大腸桿菌對各種抗生素(例如氨苄青黴素、卡那黴素)抗性的基因。

包含如下所述的所述抗體鏈的融合基因通過PCR和/或基因合成產生，並使用已知的重組方法和技術通過連接相應的核酸區段(例如使用相應載體中的獨特限制性位點)來組裝。通過DNA測序驗證亞克隆的核酸序列。對於瞬時轉染，通過從轉化的大腸桿菌培養物中製備質粒來製備更大量的質粒。

實施例1. 在哺乳動物細胞懸浮培養物中生產重組抗原

將人BCMA受體的胞外結構域序列(SEQ https://www.uniprot.org/ uniprot/Q02223 (1-54 aa))克隆到pEE質粒中，用於在哺乳動物細胞中使用TEV-Fc、Avi-His、Avi-His-TEV-HSA標簽通過SalI/NotI限制性位點生成蛋白質。在大腸桿菌細胞中培養所需量的質粒並使用Qiagen試劑盒進行純化。

抗原是在從中國倉鼠卵巢(CHO-T)細胞獲得的已建立細胞系中產生的。在定軌培養箱搖床上的燒瓶中進行懸浮培養。為了表達靶抗原，使用線性聚乙烯亞胺轉染細胞。轉染後9天，通過0.5/0.22μm深床過濾器過濾將培養液與細胞分離。

從培養液中分離出抗原BCMA-TEV-Fc，並使用帶有蛋白A親和層析吸附劑的柱進行純化。將澄清的培養液通過用磷酸鹽緩衝鹽水(PBS，pH 7.4)平衡的柱。使用0.1 M甘氨酸緩衝液(pH 2.5)洗脫結合的抗原。然後將所得靶蛋白透析到PBS(pH 7.4)中，添加DTT，將混合物通過0.22 μm Millex GP過濾，轉移到試管中並儲存在-70°C下。從培養液中分離出BCMA-Avi-His、BCMA-Avi-His-TEV-HSA抗原，並使用Ni-NTA親和層析柱進行純化。將澄清的培養液通過用磷酸鹽緩衝鹽水(PBS，pH 7.4)平衡的柱。用補充有500 mM咪唑(pH 7.4)的PBS洗脫結合的抗原。然後將蛋白質透析到PBS中。此後，將蛋白質施加到凝膠過濾柱

上。所得蛋白質通過0.22 μm Millex GP過濾，轉移至試管中並儲存於-70℃。

實施例2. 抗體01-001、01-006、01-016、01-021、01-022、01-024、01-025、01-026、01-027、01-030、01-033、01-037的可變結構域基因克隆到表達質粒

根據標準方案，使用限制性連接方法將抗體的可變結構域基因克隆到表達質粒pLL(圖1)和pET22(圖2)中。

隨後，將包含抗體片段的表達載體轉化至大腸桿菌BL21-DE3和BL21-Gold菌株中，以使用自動化平臺通過ELISA對來自展示文庫的可變抗體片段與抗原的親和力進行比較分析。

實施例3. 特異性結合人BCMA的抗體01-001、01-006、01-016、01-021、01-022、01-024、01-025、01-026、01-027、01-030、01-033、01-037的Fab和scFv的產生和初步分析

Fab和scFv根據標準技術生成：分別用含有scFv和Fab基因的表達載體轉化大腸桿菌BL21-DE3和BL21-Gold細菌細胞，隨後添加誘導劑觸發lac操縱子的轉錄，從而同時培養所得轉化體，引起scFv和Fab的表達，並將其輸出到周質空間。然後進行ELISA以驗證scFv和Fab與濃度為0.2 μg/ml的底物固定抗原hBCMA-Avi-His/0.1 M $NaHCO_3$(pH 9.0)的結合(抗原在4℃下固定過夜)。所有進一步的步驟均

在室溫下根據標準ELISA方案使用基於機器人系統的高通量自動化平臺進行。每個步驟後用300 µl/孔 1x PBST進行清洗，重複3次。板上的非特異性結合位點用含1%脫脂牛奶的1x PBST封閉；洗滌後添加分析物(60µl/孔的大腸桿菌上清液)。使用過氧化物酶綴合的山羊抗Myc標簽抗體(1:20000)檢測免疫複合物。通過添加50 µl底物溶液15分鐘對底物顯色混合物進行染色。使用25µl 1%H_2SO_4終止反應。顏色信號在450nm波長下測量。抗體結合水平與產生的信號成比例。在ELISA中針對非特異性結合測試顏色信號超過對照抗體信號的克隆。

因此，抗體01-001、01-006、01-016、01-021、01-022、01-024、01-025、01-026、01-027、01-030、01-033、01-037的所有測試的Fab和scFv表現出與hBCMA-Avi-His的特異性結合。

實施例4. 抗體01-001、01-006、01-016、01-021、01-022、01-024、01-025、01-026、01-027、01-030、01-033、01-037的Fab和scFv與其他抗原的非特異性結合的分析

ELISA還用於分析所討論的scFv和Fab與不同抗原的非特異性結合。如上所述進行分析，不同之處在於使用0.1M $NaHCO_3$(pH 9.0)中的hCD16-Avi-His-FLAG、cynoIL4R-Fc作為固定抗原(抗原在4℃下固定過夜)。hBCMA-Avi-His、恆河猴BCMA用作特異性結合的對照(抗原在4℃下固定過

夜)。所有後續步驟均使用高通量自動化平臺根據標準ELISA方案進行。

抗體01-001、01-006、01-016、01-021、01-022、01-024、01-025、01-026、01-027、01-030、01-033、01-037的所有測試Fab和scFv表現出與hBCMA-Avi-His、恆河猴BCMA的特異性結合，並且不表現出與hCD16-Avi-His-FLAG和cynoIL4R-Fc的非特異性相互作用。

實施例5. 抗體01-001、01-006、01-016、01-021、01-022、01-024、01-025、01-026、01-027、01-030、01-033、01-037的Fab和scFv在ForteBio上的解離速率方面的分析

使用FAB2G生物傳感器(ForteBio)在ForteBio Octet RED 384系統上測量Fab。在(5 ±3)℃的溫度條件下將Fab樣品從上清液加載到傳感器上16-18小時。加載後，將傳感器轉移至含有500 mM NaCl的動力學緩衝溶液中(4.3mM Na_2HPO_4；500mM NaCl，1.5mM KH_2PO_4 ；2.7mM KCl；添加的Tween20的體積分數為0.1%；添加的BSA質量分數為0.1%；pH7.4)，給定的緩衝溶液用於準備涉及Fab樣品的所有後續實驗步驟。測量在30℃下進行。傳感器在動力學緩衝溶液中平衡至少10分鐘，然後記錄基線(60秒)。基線記錄後，將帶有固定Fab的傳感器浸入含有分析物溶液(重組人抗原BCMA-Avi-His-TEV-HSA)的孔中，其中抗原-Fab複合物結合300秒。人BCMA濃度為391.2 nM (30

μg/ml)。然後檢測動力學緩衝溶液中的複合物解離600秒。為了檢查分析物和傳感器(陰性對照)之間的非特異性相互作用，我們使用了不含候選Fab的傳感器。在加載步驟中，將陰性對照傳感器浸入不含Fab的上清液中，所有其他步驟與加載Fab樣品的傳感器所用的步驟類似。

scFv在Forte Bio Octert RED 384系統上使用SAX生物傳感器(ForteBio)進行測量。為了進行測量，人BCMA以抗原/生物素摩爾比1:1.5進行生物素化。相互作用動力學分析在30℃下進行。使用動力學緩衝溶液(4.3m M Na_2HPO_4；136.9mM NaCl，1.5mM KH_2PO_4；2.7mM KCl；添加的Tween20的體積分數為0.1%；添加的BSA的質量分數為0.1%；pH7.4)進行分析。將生物素化的人BCMA加載到傳感器上600秒，動力學緩衝溶液中抗原溶液的濃度為20μg/ml。記錄基線120秒。基線記錄後，將帶有固定抗原的傳感器浸入含有分析物溶液(候選scFv)的孔中，其中抗原-scFv複合物結合150秒(對於結合步驟，scFv樣品用動力學緩衝溶液稀釋至濃度為1200nM)。然後檢測動力學緩衝溶液中抗原-scFv複合物的解離600秒。參考信號與候選傳感圖的記錄同時記錄，並在處理傳感圖時被減去。參考信號是在結合步驟中浸入無分析物的動力學緩衝溶液中的傳感器的信號，所有其他步驟與記錄測試信號的傳感器類似。未加載抗原的傳感器用於驗證分析物(候選scFv)和傳感器之間的非特異性相互作用。在加載步驟中，將陰性對照傳感器浸入無抗原的鈉動力學緩衝溶液中，並且所有其

他步驟與用於加載抗原的傳感器的步驟類似。

使用Octet Data Analysis(版本9.0)軟件並使用1:1相互作用模型分析結合曲線。抗體01-001、01-006、01-016、01-021、01-022、01-024、01-025、01-026、01-027、01-030、01-033、01-037的Fab和scFv的分析結果如表1所示。這些Fab和scFv進一步用於產生全長抗體。

表1-ForteBio Octet RED384上抗體01-001、01-006、01-016、01-021、01-022、01-024、01-025、01-026、01-027、01-030、01-033、01-037的Fab和scFv與人BCMA的相互作用動力學分析結果。

候選物	響應*, nm	KD, M	Kon, 1/Ms	Kdis, 1/s	R^2
01-001 (Fab)	0.8314	104E-08	3.54E+04	3.67E-04	0.9919
01-006 (Fab)	0.2955	5.04E-09	4.45E+04	2.24E-04	0.9718
01-016 (Fab)	0.5322	8.46E-09	4.31E+04	3.65E-04	0.9876
01-021 (Fab)	0.641	3.93E-09	6.78E+04	2.66E-04	0.9765
01-022 (scFv)	0.1622	1.44E-08	7.11E+04	1.03E-03	0.9403
01-024 (scFv)	0.1739	1.50E-09	3.80E+05	5.70E-04	0.8803
01-025 (scFv)	0.1833	1.55E-08	8.26E+04	1.28E-03	0.9721
01-026 (scFv)	0.1148	5.96E-08	4.17E+04	2.48E-03	0.9843
01-027 (scFv)	0.1712	3.38E-09	2.84E+05	9.60E-04	0.8347
01-030 (scFv)	0.1721	8.42E-09	1.12E+05	9.39E-04	0.9351
01-033 (scFv)	0.1502	6.67E-09	1.12E+05	7.46E-04	0.9493
01-037 (scFv)	0.1931	1.34E-08	7.07E+04	9.49E-04	0.9486
Fab的陰性對照**	0.0368				
scFv的陰性對照***	≤0.0272				

*響應-結合步驟結束時達到的信號水平；

**Fab的陰性對照-與人BCMA相互作用時未加載的FAB2G傳感器的信號；

***scFv的陰性對照-帶有scFv樣品溶液的未加載SAX傳感器的信號；對scFv形式的所有樣品進行測量，觀察到的最高值為0.0272nm。

實施例6. 用於合成全長抗體的基因構建體的產生

通過標準技術進行克隆。我們用包含限制性位點的引物，產生了包含抗體01-001、01-006、01-016、01-021、01-022、01-024、01-025、01-026、01-027、01-030、01-033、01-037的重鏈和輕鏈可變結構域基因的PCR產物。重鏈可變結構域通過Sal1/Nhe1限制性位點克隆到載體pEE-HCLALA IgG1中(圖3)。輕鏈可變結構域通過 Sal1/BsiW1限制性位點克隆到載體pEE-CK中(圖4)。所得基因構建體被轉移以在CHO-T細胞系中瞬時產生蛋白質。

實施例7.全長抗體的產生

全長抗體01-001、01-006、01-016、01-021、01-022、01-024、01-025、01-026、01-027、01-030、01-033、01-037是在從中國倉鼠卵巢細胞(CHO-T)獲得的已建立細胞系中使用瞬時轉染以兩次重複產生的。使用無血清培養基在定軌振盪生物反應器中進行懸浮培養。對於瞬時表達，使用線性聚乙烯亞胺以2-2.2×10^6個細胞/ml的濃度轉染細胞。DNA/PEI比例為1:7。培養第10天，將細胞懸液在2000g下離心15分鐘，並通過0.22μm過濾器過濾。

使用機器人工作站通過親和層析柱純化抗體。用含有50mM NaPB(磷酸鈉緩衝液)、150mM NaCl (pH 7.5)的緩衝液平衡柱，施加過濾後的含有抗體的培養液，然後用8倍體積的含有50mM NaPB的緩衝液，150 mM NaCl和4體積的50 mM NaPB (pH 7.5)洗滌柱。使用6倍柱體積的50 mM

NaPB、100 mM NaCl (pH 3)溶液洗脫蛋白質。所得樣品用25 µl 1M磷酸鹽緩衝液(pH 8)中和。

使用聚丙烯醯胺凝膠電泳和尺寸排阻HPLC來監測候選物的純度。在變性非還原條件下在7.5%聚丙烯醯胺凝膠中進行電泳。蛋白質純度由每泳道10 µg蛋白質上樣下的條帶染色強度確定。電泳圖如圖5和圖6所示。尺寸排阻HPLC在柱上進行，流動相為0.05M NaH_2PO_4、0.3 M NaCl pH=7.0。

實施例8. Forte Bio上全長抗體01-001、01-006、01-016、01-021、01-022、01-024、01-025、01-026、01-027、01-030、01-033、01-037與人BCMA的親和力的測定

研究抗體01-001、01-006、01-016、01-021、01-022、01-024、01-025、01-026、01-027、01-030、01-033、01-037與人BCMA的親和力的實驗在ForteBio Octet RED 384系統上進行。將濃度為20 µg/ml的抗體固定到蛋白A生物傳感器(ForteBio)的表面。分析在30℃下使用動力學緩衝溶液(4.3 mM Na_2HPO_4 ；136.9 mM NaCl，1.5 mM KH_2PO_4 ；2.7 mM KCl；添加的Tween 20的體積分數為0.1%；添加的BSA的質量分數為0.1%；pH 7.4)進行。在動力學緩衝溶液中設定基線後，將帶有固定抗體的傳感器浸入含有分析物(BCMA)溶液的孔中，複合物在其中發生300秒的結合。對於每種測試抗體，記錄濃度為10 µg/ml (130.4 nM)的人BCMA溶液的傳感圖和不含BCMA的動力學

緩衝溶液的參考信號(參考傳感圖)。然後檢測緩衝溶液中複合物的解離600秒。為了驗證分析物與傳感器(陰性對照)之間的非特異性相互作用，我們使用未加載抗體的傳感器。在加載步驟中，將陰性對照傳感器浸入不含抗體的乙酸鈉緩衝液中，並且所有其他步驟與加載抗體的傳感器所用的步驟類似。

減去參考信號後，使用Octet Data Analysis(版本 9.0)軟件和使用1:1相互作用模型對結合曲線進行分析(表2)。

表2-抗體/人BCMA相互作用的動力學常數。

抗體	響應*, nm	KD, M	Kon, 1/Ms	Kdis, 1/s	R^2
01-001	1.0255	1.89E-09	8.37E+04	1.58E-04	0.9954
01-006	0.4332	5.16E-09	9.83E+04	5.08E-04	0.9851
01-016	1.0352	3.44E-09	8.05E+04	2.77E-04	0.9951
01-021	1.3325	2.15E-09	1.02E+05	2.18E-04	0.9924
01-022	0.6207	3.08E-09	1.05E+05	3.25E-04	0.9877
01-024	0.6046	5.34E-10	1.83E+05	9.77E-05	0.9973
01-025	0.5664	3.97E-09	8.15E+04	3.24E-04	0.9936
01-026	0.4853	6.20E-09	6.92E+04	4.29E-04	0.9936
01-027	0.6213	5.92E-10	1.80E+05	1.07E-04	0.9974
01-030	1.1529	1.82E-09	9.54E+04	1.73E-04	0.9946
01-033	1.0012	1.09E-09	9.95E+04	1.09E-04	0.9944
01-037	0.4618	2.91E-09	9.29E+04	2.70E-04	0.9842
陰性對照**	-0.0142				

*響應-結合步驟結束時達到的信號水平；

**陰性對照-驗證分析物(人BCMA)與未加載抗體的傳感器之間的非特異性相互作用。

因此，所有測試抗BCMA抗體特異性結合人BCMA並

且具有相對於人BCMA的高結合親和力參數(表3)。

實施例13. 在Forte Bio系統上驗證全長抗體01-001、01-006、01-016、01-021、01-022、01-024、01-025、01-026、01-027、01-030、01-033、01-037與恆河猴BCMA之間的相互作用。

本實驗旨在確認抗體01-001、01-006、01-016、01-021、01-022、01-024、01-025、01-026、01-027、01-030、01-033、01-037與恆河猴BCMA之間的相互作用。使用AR2G生物傳感器(ForteBio)在ForteBio Octet RED384系統上驗證了抗體與恆河猴BCMA之間的相互作用。實驗包括以下步驟：激活傳感器、將蛋白質加載到傳感器上、淬滅未反應的激活基團、記錄基線、記錄分析物結合、記錄解離。測量在30℃下進行。傳感器在包含20 mM EDC和10 mM sNHS的水溶液中激活300秒。將恆河猴BCMA在pH 5.0的10 mM 乙酸鈉緩衝溶液中加載到生物傳感器表面，持續300s。加載蛋白濃度為10μg/ml。將傳感器表面上未反應的活性中心在pH 8.5的1M乙醇胺水溶液中猝滅300秒(通過添加鹽酸調節pH值)。為了驗證分析物與傳感器(陰性對照)之間的非特異性相互作用，我們使用了無抗原傳感器(在加載步驟中，將傳感器浸入pH 5.0 的10 mM乙酸鈉緩衝溶液中；所有其他步驟與用於加載抗原的傳感器類似)。實驗的基線和所有後續步驟均在動力學緩衝溶液(4.3 mM Na_2HPO_4；136.9 mM NaCl，1.5 mM KH_2PO_4；2.7 mM

KCl；添加的Tween 20的體積分數為0.1%；添加的BSA的質量分數為0.1%；pH 7.4)進行。在結合步驟(步驟持續時間為300秒)，將恆河猴BCMA加載傳感器浸入含有在動力學緩衝溶液中製備的分析物(測試抗體)溶液的孔中。分析物濃度為2.5μg/ml。在解離步驟中，將傳感器浸入含有動力學緩衝液的孔中，其中記錄基線。

使用Octet Data Analysis(版本9.0)軟件並使用1:1相互作用模型處理結合曲線。處理結果如表4所示(kdis值<1.0E-07(1/s)和相應的KD值<1.0E-12(M)意味著，在所應用的測量和處理技術的框架內，給定的樣品顯示超出了描述傳感圖的模型曲線的解離速率常數的靈敏度極限)。通過使用二價分析物(抗體)，所得動力學常數值具有估計性質，並且只能用於比較樣品。所有抗BCMA抗體均在結合步驟中表現出與恆河猴BCMA結合的信號，並在解離步驟中表現出緩慢的信號衰減，從而證實了與該抗原相互作用時的高親合力。因此，所有測試的抗BCMA抗體均特異性結合恆河猴BCMA(表3)。

表3 -抗體-恆河猴BCMA結合傳感圖的處理結果。

抗體	響應*, nm	KD, M	Kon, 1/Ms	Kdis, 1/s	R^2
01-001	1.7867	<1.0E-12	3.06E+05	<1.0E-07	0.9595
01-006	1.4718	2.83E-11	4.85E+05	1.37E-05	0.9998
01-016	1.8205	<1.0E-12	3.23E+05	<1.0E-07	0.9611
01-021	1.8126	<1.0E-12	3.54E+05	<1.0E-07	0.9489
01-022	1.8809	<1.0E-12	3.31E+05	<1.0E-07	0.9534
01-024	1.8102	7.32E-12	4.96E+05	3.63E-06	0.9997
01-025	1.2699	4.02E-12	5.92E+05	2.38E-06	0.9992
01-026	1.4956	<1.0E-12	4.91E+05	<1.0E-07	0.9994
01-027	0.6259	<1.0E-12	1.10E+06	<1.0E-07	0.9897
01-030	1.1718	<1.0E-12	8.22E+05	<1.0E-07	0.9928
01-033	1.3062	<1.0E-12	5.55E+05	<1.0E-07	0.9993
01-037	1.5779	<1.0E-12	5.27E+05	<1.0E-07	0.9997
陰性對照**	≤0.0150				

鑒於使用二價分析物(抗體)，常數KD、Kon和Kdis的給定值只能用於比較候選物；並且常數Kdis的值<1.0E-07 (1/s)以及相應的KD <1.0E-12 (M)的值意味著，在所應用的測量和處理技術的框架內，給定的樣品顯示超出描述傳感圖的模型曲線的解離速率常數的靈敏度極限；

*響應——結合步驟結束時達到的信號水平；

**陰性對照——驗證分析物(抗體)與未加載抗原的傳感器之間的非特異性相互作用；對所有抗體樣品進行測量，觀察到的最高值為0.0150 nm。

實施例14. 在Forte Bio系統上抗體01-001、01-006、01-016、01-021、01-022、01-024、01-025、01-026、01-027、01-030、01-033、01-037對APRIL與人BCMA之間相互作用的抑制的驗證。

該研究在使用AR2G生物傳感器(ForteBio)的ForteBio Octet RED 384系統上進行。實驗包括以下主要步驟：將人APRIL/TNFSF13抗原加載到傳感器上，驗證APRIL/TNFSF13

抗原與人BCMA和測試抗體的混合物(預混物)的結合。將不含抗體的人BCMA溶液用作陽性對照。通過比較預混物信號(響應)和陽性對照信號來確定相互作用的抑制。

傳感器在包含20 mM EDC和10 mM sNHS的水溶液中激活300秒。將APRIL/TNFSF13抗原在pH5.0的10 mM乙酸鈉緩衝液中加載到生物傳感器表面，持續900秒。APRIL/TNFSF13蛋白加載濃度為10 μg/ml。為了驗證分析物與傳感器之間的非特異性相互作用，我們使用了無抗原傳感器(在加載步驟中，將傳感器浸入pH 5.0的乙酸鈉緩衝液中；所有其他步驟與加載抗原的傳感器所使用的步驟類似)。將傳感器表面上未反應的活性中心在pH 8.5的1M乙醇胺水溶液(通過添加鹽酸調節pH)中猝滅300s。猝滅步驟之後的所有實驗步驟均在動力學緩衝液中進行：(4.3 mM Na_2HPO_4；136.9 mM NaCl，1.5 mM KH_2PO_4；2.7 mM KCl；添加的吐溫20的體積分數為0.1%；添加BSA(牛血清白蛋白)的質量分數為0.1%；pH 7.4)。在結合步驟(步驟持續時間為300秒)，將加載蛋白的傳感器浸入含有分析物溶液的孔中。在動力學緩衝溶液中包含710 nM測試抗體和71 nM人BCMA的溶液用作結合步驟中的分析物。將含有濃度為71 nM的人BCMA的溶液(分析物)用作陽性對照。測量在30℃下進行。參考傳感器經歷了與用於記錄分析物傳感圖的傳感器一樣的所有步驟，除了結合步驟-在結合步驟中，傳感器浸入沒有分析物的動力學緩衝液中(並行測量參考傳感器信號，且記錄主要傳感圖)。在處理傳感圖

時，從分析信號中減去參考信號。

使用ForteBio Octet Data Analysisn 9.0軟件處理傳感圖。實驗結果如表4所示。測試抗體01-001、01-006、01-016、01-021、01-022、01-024、01-025、01-026、01-027、01-030、01-033、01-037抑制加載到傳感器上的APRIL/TNFSF13與人BCMA的結合。

表4-抗體抑制APRIL/TNFSF13與人BCMA之間相互作用的驗證結果。

抗體	加載到傳感器上的蛋白質	分析物(抗體+人BCMA 預混物)	響應*，nm	注釋
01-001	APRIL/TNFSF13	710 nM 01-001和71 nM BCMA	-0.0081	01-001抑制BCMA與APRIL/TNFSF13的結合
01-006	APRIL/TNFSF13	710 nM 01-006和71 nM BCMA	0.0464	01-006抑制BCMA與APRIL/TNFSF13的結合
01-016	APRIL/TNFSF13	710 nM 01-016和71 nM BCMA	-0.0062	01-016抑制BCMA與APRIL/TNFSF13的結合
01-021	APRIL/TNFSF13	710 nM 01-021和71 nM BCMA	-0.0015	01-021抑制BCMA與APRIL/TNFSF13的結合
01-022	APRIL/TNFSF13	710 nM 01-022和71 nM BCMA	0.013	01-022抑制BCMA與APRIL/TNFSF13的結合
01-024	APRIL/TNFSF13	710 nM 01-024和71 nM BCMA	0.0151	01-024抑制BCMA與APRIL/TNFSF13的結合
01-025	APRIL/TNFSF13	710 nM 01-025和71 nM BCMA	0.0259	01-025抑制BCMA與APRIL/TNFSF13的結合

01-026	APRIL/TNFSF13	710 nM 01-026和71 nM BCMA	0.0111	01-026抑制BCMA與APRIL/TNFSF13的結合
01-027	APRIL/TNFSF13	710 nM 01-027和71 nM BCMA	0.017	01-027抑制BCMA與APRIL/TNFSF13的結合
01-030	APRIL/TNFSF13	710 nM 01-030和71 nM BCMA	-0.0066	01-030抑制BCMA與APRIL/TNFSF13的結合
01-033	APRIL/TNFSF13	710 nM 01-033和71 nM BCMA	-0.0078	01-033抑制BCMA與APRIL/TNFSF13的結合
01-037	APRIL/TNFSF13	710 nM 01-037和71 nM BCMA	0.0304	01-037抑制BCMA與APRIL/TNFSF13的結合
陽性對照***	APRIL/TNFSF13	71 nM BCMA	0.6588	陽性對照，證明BCMA與APRIL/TNFSF13結合，而不抑制抗體
陰性對照**	未加載傳感器	71 nM BCMA	-0.0461	證明不存在分析物(71 nM BCMA)與不含APRIL/TNFSF13抗原的傳感器的結合
*響應 - 結合步驟結束時達到的信號水平； **陰性對照 - 驗證BCMA(抗體)與不含抗原的傳感器之間的非特異性相互作用； ***陽性對照 - 人BCMA與APRIL/TNFSF13的結合信號(響應)，無抑制抗體。				

實施例15. 通過流式細胞術分析抗BCMA抗體01-001、01-006、01-016、01-021、01-022、01-024、01-025、01-026、01-027、01-030、001-033、01-037與RPMI8226細胞表面上的人BCMA的結合。

通過流式細胞術對其表面穩定表達BCMA受體的

RPMI8226細胞系(多發性骨髓瘤)評價抗BCMA抗體01-001、01-006、01-016、01-021、01-022、01-024、01-025、01-026、01-027、01-030、01-033、01-037與細胞表面上的人BCMA結合的能力。

將孔中的25,000個細胞在染色緩衝液(PBS+NaN_3 +5% BSA)中於+4℃孵育30分鐘，並連續稀釋測試抗體。此後，用冷(+4℃)染色緩衝液洗滌細胞2次，並通過用藻紅蛋白標記的抗人Fc二抗在+4℃下染色30分鐘來檢測結合的抗體。未引入抗體且僅具有二抗的孔用作對照。此後，用冷(+4℃)染色緩衝液洗滌細胞2次，並重懸於150μl冷(+4℃)染色緩衝液中。然後在流式細胞儀上分析樣品。我們進行前向和側向散射(FSC和SSC)門控來區分目標細胞群；此後，我們進行前向散射高度和前向散射面積(FSC-H和FSC-A)門控，以識別群體中的單個(單一)細胞。

通過繪製四參數logistic回歸模型計算EC_{50}的半有效濃度，數據如表5所示。

表5-抗BCMA抗體與RPMI8226細胞表面結合時的ED_{50}。

抗體	EC_{50} (μg/ml)
01-001	0.59
01-006	0.45
01-016	1.05
01-021	0.49
01-022	0.76
01-024	0.22
01-025	0.70
01-026	1.75
01-027	0.25
01-030	0.33
01-033	0.39
01-037	0.79

結論：所得數據顯示所有測試的抗體均與多發性骨髓瘤細胞表面的BCMA靶標結合。

實施例16. 通過流式細胞術分析BCMA陰性K562細胞表面上的抗BCMA抗體01-001、01-006、01-016、01-021、01-022、01-024、01-025、01-026、01-027、01-030、01-033、01-037的非特異性結合。

通過流式細胞術對K562細胞系(慢性髓性白血病)評估抗BCMA抗體01-001、01-006、01-016、01-021、01-022、01-024、01-025、01-026、01-027、01-030、01-033、01-037的非特異性結合的存在，所述K562細胞系的特徵在於其表面上不存在BCMA表達。

將孔中的25,000個K562細胞與稀釋的測試抗體一起在染色緩衝液(PBS+NaN_3+5%BSA)中在+4℃下孵育30分鐘。此後，用冷(+4℃)染色緩衝液洗滌細胞2次，並通過用藻紅蛋白標記的抗人Fc二抗在+4℃下染色30分鐘來檢測結合的抗體。未引入抗體且僅具有二抗的孔用作對照。此後，用冷(+4℃)染色緩衝液洗滌細胞2次，並重懸於150μl冷(+4℃)染色緩衝液中。然後在流式細胞儀上分析樣品。我們進行前向和側向散射(FSC和SSC)門控來區分目標細胞群；此後，我們進行前向散射高度和前向散射面積(FSC-H和FSC-A)門控，以識別群體中的單個(單一)細胞。

RPMI8226用作測試抗體與BCMA的細胞表面結合的陽性對照。樣品製備與上述K562類似進行。

通過比較K562和RPMI8226細胞系變體中相同濃度抗體的熒光信號水平來評估抗體的非特異性結合，數據顯示在表6中。

表6-抗BCMA抗體與K562(BCMA陰性系)和RPMI8226(BCMA陽性系)的細胞表面結合數據。

抗體	螢光信號水平(樣品/背景)	
	RPMI8226 ($BCMA^+$)	K562 ($BCMA^-$)
01-001	10.66	0.97
01-006	9.61	1.04
01-016	7.87	0.85
01-021	9.99	1.00
01-022	9.57	1.05
01-024	19.91	1.53
01-025	15.02	1.23
01-026	12.10	1.34
01-027	19.11	1.53
01-030	16.46	1.13
01-033	14.66	1.13
01-037	11.68	1.21

結論：結果顯示所有測試的抗體均未表現出與BCMA陰性細胞系的非特異性結合。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing  dtdVersion="V1_3" fileName="895407-中文序列表（本所製作
).xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0"
productionDate="2023-09-26">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>112121603</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2023-06-09</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>BCD-248</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>RU</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>RU2022115671</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-06-09</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">俄羅斯聯邦商拜奧卡德聯合股份公司
</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>Joint Stock Company &amp;quot;BIOCAD&amp;quot;</ApplicantNameLatin>
 <InventorName languageCode="zh">貝爾尼亞科娃  艾莉娜</InventorName>
 <InventorNameLatin>Beliasnikova, Alina Valerevna</InventorNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">特異性結合BCMA的單克隆抗體或其抗原結合片段及
其用途</InventionTitle>
 <InventionTitle languageCode="en">Monoclonal antibody or antigen-binding
fragment thereof that specifically binds to BCMA, and use thereof
                          </InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>111</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q2">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SSAMS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q4">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SGLMS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
 <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q6">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SSVMS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q8">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GYNGGSDRAGFADSVEG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q10">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GYNGGSDRAGYTDSVKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q12">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>CYNGGSDRAGYTDSVKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q14">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YIANSGTYYWDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q16">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SGSSSNIGSNTVN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q18">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SGSTSNIGHRTVN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q20">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SGSSSNIGNNAVN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q22">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SGSSSNIGSNIVN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q24">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SGGISNIGSNIVN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q26">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>TGSSSNIGAGYDVH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q28">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SGSISNIGSNTVN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q30">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SGTRSNIGTNTVN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
 <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q32">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>NDSQRPS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q34">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RNNQRPS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q36">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KNNQRPS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q38">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SNNQRPS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q40">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SGNQRPS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q42">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>STNQRPS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="22">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q44">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GNTNRPS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="23">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q46">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>NHNQRPS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="24">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q48">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SDNQRPS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q50">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AAWDGSLNVWM</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q52">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AAWDDSLTAWV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="27">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q54">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AAWDGSLNAWM</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="28">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q56">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SAWDHSLNAWV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
 <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q58">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ASWDDSLNGWV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="30">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q60">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SSWDSDLRNWV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="31">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q62">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AAWDDRVSAWL</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="32">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q64">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AAWDDSLNGWV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q66">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ATWDDSLSAWL</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q68">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AAWDGSLNAWL</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="35">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q70">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>AVWDDRVSAWL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="36">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q72">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTLSSSAMSWVRQAPGKGFEWVSGYNGGSDRAGFAD
SVEGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCARYIANSGTYYWDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="37">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q74">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCSASGFTFSSGLMSWVRQAPGKGFEWVSGYNGGSDRAGYTD
SVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCARYIANSGTYYWDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="38">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q76">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFSSSVMSWVRQAPGKGFEWVSGYNGGSDRAGFAD
SVEGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCARYIANSGTYYWDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="39">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q78">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSGLMSWVRQAPGKGFEWVSGYNGGSDRAGFAD
SVEGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCARYIANSGTYYWDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="40">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q80">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGGGLVQSGGSLRVSCAASGFTFSSGLMSWVRQAPGKGFEWVSGYNGGSDRAGYTD
SVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCARYIANSGTYYWDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="41">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q82">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGGGLVQSGGSLRVSCAASGFTFSSGLMSWVRQAPGKGFEWVSCYNGGSDRAGYTD
SVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCARYIANSGTYYWDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="42">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q84">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGGGLVQPGGSLRVSCAASGFSFSSGLMSWVRQAPGKGFEWVSGYNGGSDRAGFAD
SVEGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCARYIANSGTYYWDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="43">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q86">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSGLMSWVRQAPGGFEWVSGYNGGSDRAGFADS
VEGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCARYIANSGTYYWDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="44">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q88">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYNDSQRPSGVPDQ
FSGSKSGTSASLAISGLQSDNEADYYCAAWDGSLNVWMFGGGTKVTVL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="45">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q90">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QAVLTQPPSVSGTPGQRVTISCSGSTSNIGHRTVNWYQQFPGAAPKLLIYRNNQRPSGVPAR
FSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYHCAAWDDSLTAWVFGGGTQLTVL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="46">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q92">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QPVLTQPPSVSEAPRQRVTISCSGSSSNIGNNAVNWYQQLPGKAPKLLIFKNNQRPSGVPDR
FSGSKSGTSASLVISGLQSEDEADYYCAAWDGSLNAWMFGGGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="47">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q94">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNIVNWYQQFPGTAPKLLIFSNNQRPSGVPDR
LSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCSAWDHSLNAWVFGGGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="48">
  <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q96">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QAVLTQPPSASGTPGQRVSISCSGGISNIGSNIVNWYQHLPGTAPKLLIYSGNQRPSGVPDR
FSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCASWDDSLNGWVFGGGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="49">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q98">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QAVLTQPPSASGTPGQRVSISCSGGISNIGSNIVNWYQHLPGTAPKLLIYSGNQRPSGVPDR
FSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCSSWDSDLRNWVFGGGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="50">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q100">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QPVLTQPPSVSEAPRQRVTISCSGSSSNIGNNAVNWYQQLPGKAPKLLIYSTNQRPSGVPDR
FSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDRVSAWLFGGGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="51">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q102">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLVIYGNTNRPSGVPD
RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGWVFGGGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="52">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q104">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSALTQPPSASGTPGQRVTISCSGSISNIGSNTVNWYQHLPGTAPKLLIYNHNQRPSGVPDR
FSGSTSGTSASLAISGLQSEDEADYFCATWDDSLSAWLFGGGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="53">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q106">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSDNQRPSGVPER
FSGSKSGTSASLAISGLLSEDEADYYCAAWDGSLNAWLFGGGTKVTVL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="54">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

<INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q108">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SYVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGTRSNIGTNTVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDR
FSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAVWDDRVSAWLFGGGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="55">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>451</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..451</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q110">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTLSSSAMSWVRQAPGKGFEWVSGYNGGSDRAGFAD
SVEGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCARYIANSGTYYWDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG

TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_s
equence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="56">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>451</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..451</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q112">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCSASGFTFSSGLMSWVRQAPGKGFEWVSGYNGGSDRAGYTD
SVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCARYIANSGTYYWDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_s
equence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="57">
  <INSDSeq>

```
    <INSDSeq_length>451</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..451</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q114">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFSSSVMSWVRQAPGKGFEWVSGYNGGSDRAGFAD
SVEGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCARYIANSGTYYWDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_s
equence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="58">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>451</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..451</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q116">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSGLMSWVRQAPGKGFEWVSGYNGGSDRAGFAD
SVEGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCARYIANSGTYYWDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_s
equence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="59">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>451</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..451</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q118">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGGGLVQSGGSLRVSCAASGFTFSSGLMSWVRQAPGKGFEWVSGYNGGSDRAGYTD
SVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCARYIANSGTYYWDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_s
equence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="60">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>451</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..451</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q120">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGGGLVQSGGSLRVSCAASGFTFSSGLMSWVRQAPGKGFEWVSCYNGGSDRAGYTD
SVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCARYIANSGTYYWDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_s
equence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="61">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>451</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..451</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q122">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGGGLVQPGGSLRVSCAASGFSFSSGLMSWVRQAPGKGFEWVSGYNGGSDRAGFAD
SVEGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCARYIANSGTYYWDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_s
equence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="62">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>450</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..450</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q124">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSGLMSWVRQAPGGFEWVSGYNGGSDRAGFADS
VEGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCARYIANSGTYYWDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_se
quence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="63">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q126">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYNDSQRPSGVPDQ
FSGSKSGTSASLAISGLQSDNEADYYCAAWDGSLNVWMFGGGTKVTVLRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="64">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q128">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QAVLTQPPSVSGTPGQRVTISCSGSTSNIGHRTVNWYQQFPGAAPKLLIYRNNQRPSGVPAR
FSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYHCAAWDDSLTAWVFGGGTQLTVLRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="65">
  <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q130">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QPVLTQPPSVSEAPRQRVTISCSGSSSNIGNNAVNWYQQLPGKAPKLLIFKNNQRPSGVPDR
FSGSKSGTSASLVISGLQSEDEADYYCAAWDGSLNAWMFGGGTKLTVLRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="66">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q132">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNIVNWYQQFPGTAPKLLIFSNNQRPSGVPDR
LSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCSAWDHSLNAWVFGGGTKLTVLRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="67">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q134">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QAVLTQPPSASGTPGQRVSISCSGGISNIGSNIVNWYQHLPGTAPKLLIYSGNQRPSGVPDR
FSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCASWDDSLNGWVFGGGTKLTVLRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="68">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q136">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QAVLTQPPSASGTPGQRVSISCSGGISNIGSNIVNWYQHLPGTAPKLLIYSGNQRPSGVPDR
FSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCSSWDSDLRNWVFGGGTKLTVLRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="69">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q138">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QPVLTQPPSVSEAPRQRVTISCSGSSSNIGNNAVNWYQQLPGKAPKLLIYSTNQRPSGVPDR
FSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDRVSAWLFGGGTKLTVLRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="70">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>218</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..218</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q140">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLVIYGNTNRPSGVPD
RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGWVFGGGTKLTVLRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</IN
```

SDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="71">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q142">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSALTQPPSASGTPGQRVTISCSGSISNIGSNTVNWYQHLPGTAPKLLIYNHNQRPSGVPDR
FSGSTSGTSASLAISGLQSEDEADYFCATWDDSLSAWLFGGGTKLTVLRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INS
DSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="72">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q144">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSDNQRPSGVPER
FSGSKSGTSASLAISGLLSEDEADYYCAAWDGSLNAWLFGGGTKVTVLRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="73">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q146">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>SYVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGTRSNIGTNTVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDR
FSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAVWDDRVSAWLFGGGTKLTVLRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INS
DSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="74">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>363</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..363</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q223">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaagtgcagctggtgcagtctgggggaggcttggtgcagcctgggggtctctgagactctc
ctgtgcagtctctggattcaccttgagtagcagtgccatgagctgggtccgccaggctccaggaaaggggttcgagtggg
tctcaggctataatggtggtagtgatagggcaggctttgcagactccgtggagggccgattcaccatctccagagacaac
gccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgaaacctgaggacacggccgtgtattactgtgcaagatatatagc
gaatagcggtacttactactgggactactggggccaggggaccctggtcaccgtgtcgagt</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="75">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>363</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..363</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q224">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaagtgcagctggtgcagtctgggggaggcttggtgcagcctgggggtctctgagactctc
ctgttcagcatctggattcaccttcagtagcggtctcatgagctgggtccgccaggctccaggaaaggggttcgagtggg
tctcaggctataatggtggtagtgatagggcaggctatacagactccgtgaagggccgattcaccatctccagagacaac
gccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgaaacctgaggacacggccgtgtattactgtgcaagatatatagc
aaatagcggtacttactactgggactactggggccaggggaccctggtcaccgtgtcgagt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="76">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>363</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..363</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q225">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaggtgcagctggtgcagtctgggggaggcttggtgcagcctgggggtctctgagactctc
ctgtgcagtctctggattcaccttcagtagcagtgtcatgagctgggtccgccaggctccaggaaaggggttcgagtggg
tctcaggctataatggtggtagtgatagggcaggctttgcagactccgtggagggccgattcaccatctccagagacaac
gccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgaaacctgaggacacggccgtgtattactgtgcaagatatatagc
aaatagcggtacttactactgggactactggggccaggggaccctggtcaccgtgtcgagt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="77">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>363</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..363</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q226">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caggtgcagctggtgcagtctgggggaggcttggtgcagcctgggggtctctgagactctc
ctgtgcagcctctggattcaccttcagtagcggtctcatgagctgggtccgccaggctccaggaaaggggttcgagtggg
tctcaggctataatggtggtagtgatagggcaggctttgcagactccgtggagggccgattcaccatctccagagacaac
gccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgaaacctgaggacacggccgtgtattactgtgcaagatatatagc
aaatagcggtacttactactgggactactggggccaggggaccctggtcaccgtgtcgagt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="78">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>363</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..363</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q227">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaagtgcagctggtgcagtctgggggagggttggtgcagtctggggggtctctgagagtctc
ctgtgcagcctctggattcaccttcagtagcggtctcatgagctgggtccgccaggctccaggaaaggggttcgagtggg
tctcaggctataatggtggtagtgatagggcaggctacacagactccgtgaagggccgattcaccatctccagagacaac
gccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgaaacctgaggacacggccgtgtattactgtgcaagatatatagc
gaatagcggtacttactactgggactactggggccaggggaccacggtcaccgtctcgagt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="79">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>363</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..363</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q228">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaagtgcagctggtgcagtctgggggagggttggtgcagtctgggggtctctgagagtctc
ctgtgcagcctctggattcaccttcagtagcggtctcatgagctgggtccgccaggctccaggaaaggggttcgagtggg
tctcatgctataatggtggtagtgatagggcaggctacacagactccgtgaagggccgattcaccatctccagagacaac
gccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgaaacctgaggacacggccgtgtattactgtgcaagatatatagc
gaatagcggtacttactactgggactactggggccaggggaccacggtcaccgtctcgagt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="80">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>363</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..363</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q229">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>gaggtgcagctggtgcagtctgggggaggcttggtgcagcctgggggtctctgagagtctc
ctgtgcagcctctggattcagcttcagtagcggtctcatgagctgggtccgccaggctccaggaaaggggttcgagtggg
tctcaggctataatggtggtagtgatagggcaggctttgcagactccgtggagggccgattcaccatctccagagacaac
gccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgaaacctgaggacacggccgtgtattactgtgcaagatatatagc
aaatagcggtacttactactgggactactggggccaggggaccctggtcaccgtctcgagt</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="81">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>363</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..363</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q230">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaggtgcagctggtgcagtctgggggaggcttggtgcagcctgggggtctctgagactctc
ctgtgcagcctctggattcaccttcagtagcggtctcatgagctgggtccgccaggctccaggaaaggggttcgagtggg
tctcaggctataatggtggtagtgatagggcaggctttgcagacgccgtggagggccgattcaccatctccagagacaac
gccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgaaacctgaggacacggccgtgtattactgtgcaagatatatagc
aaatagcggtacttactactgggactactggggccaggggaccacggtcaccgtctcgagt</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="82">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q231">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cagcctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctc
ttgttctggaagcagctccaatatcgggagtaatactgtcaattggtatcagcaactcccaggaacggcccccaaactcc
tcatctataatgatagtcagcggccctcaggggtccctgaccaattctctgggtccaagtctggcacctcagcctccctg
gccatcagtgggctccagtctgacaatgaggctgattattactgtgcagcatgggatggcagcctgaatgtctggatgtt
cggcggagggaccaaggtcaccgtccta</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="83">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q232">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caggctgtgctgactcagccccctcagtgtctgggacccccggacagagggtcaccatctc
ttgttctggaagcacctccaacatcggacataggactgtaaactggtatcagcaatttccaggagcggcccccaaactcc
tcatctataggaataatcagcggccctcaggggtccctgcccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctg
gccatcagtgggctccagtctgaggatgaggctgattatcactgtgcagcatgggatgacagcctgactgcttgggtgtt
cggcggagggacccagctcaccgtttta</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="84">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q233">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cagcctgtgctgactcagccaccctcggtgtctgaagcccccaggcagagggtcaccatctc
ctgttctggaagcagctccaacatcggaaataatgctgtaaactggtaccagcagctcccaggaaaggctcccaaactcc
tcatctttaagaataatcagcggccctcaggggtccctgaccggttctctggctccaagtctggcacctcagcctccctg
gtcatcagtgggctccagtctgaggatgaggctgattactactgtgcagcatgggatggcagcctgaatgcttggatgtt
cggcgggggaccaagctgaccgtccta</INSDSeq_sequence>
```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="85">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q234">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cagtctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctc
ttgttctggaagcagctccaacatcggaagtaatattgtaaactggtaccagcagttcccaggaacggcccccaaactcc
tcatttttagtaataatcagcggccctcaggggtccctgaccgattatctggctccaagtctggcacctcagcctccctg
gccatcagtgggctccagtctgaggatgaggctgattattactgttcagcatgggatcacagcctgaatgcctgggtgtt
cggcggagggaccaagctgaccgtccta</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="86">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q235">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcagcatctc
ttgttctggaggcatctccaacatcggaagtaatattgtaaactggtaccaacacctcccaggaacggcccccaaactcc
tcatatatagtggtaatcaacggccctcaggagtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctg
gccatcagtgggctccagtctgaggatgaggctgattattactgtgcatcgtgggatgacagcctgaatggctgggtatt
cggcggagggaccaagctgaccgtccta</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="87">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q236">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcagcatctc
ttgttctggaggcatctccaacatcggaagtaatattgtaaactggtaccaacacctcccaggaacggcccccaaactcc
tcatatatagtggtaatcaacggccctcaggagtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctg
gccatcagtggactccagtccgaggatgaggctgactattactgctcatcatgggacagcgacctcaggaattgggtgtt
cggcgggggaccaagctgaccgtccta</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="88">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q237">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cagcctgtgctgactcagccaccctcggtgtctgaagcccccaggcagagggtcaccatctc
ctgttctggaagcagctccaacatcggaaataatgctgtaaactggtaccagcagctcccaggaaaggctcccaaactcc
tcatctatagtactaatcagcggccctcaggggtccctgaccgattctctggttccaagtctggcacctcagcctccctg
gccatcagtgggctccagtctgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagagtgagtgcttggctgtt
tggcggagggaccaagctgaccgtccta</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="89">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>333</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..333</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q238">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cagtctgtgttgacgcagccgccctcagtgtctggggccccagggcagagggtcaccatctc
ctgcactgggagcagctccaacatcggggcaggttatgatgtacactggtaccagcaacttccaggaacagcccccaaac
tcgtcatctatggtaacaccaatcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctcc
ctggccatcagtgggctccagtctgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgaatggttgggt
attcggcggaggcaccaagctgaccgtccta</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="90">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q239">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cagtctgccctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctc
ttgttctggaagcatctccaacatcggaagtaatactgtaaactggtaccagcatctcccaggaacggcccccaaactcc
tcatctataatcataatcagcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccacgtctggcacgtcagcctccctg
gccatcagtgggctccagtctgaggatgaggctgattatttctgtgcaacatgggatgacagcctgagtgcttggctgtt
cggcggagggaccaagctgaccgtccta</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="91">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q240">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cagtctgtgctgacgcagccgccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctc
ttgttctggaagcagctccaacatcggaagtaatactgtgaactggtaccagcagctcccaggaacggcccccaaactcc
tcatctatagtgataatcagcggccctcaggtgtccctgaacgcttctctggctccaagtctggcacctcagcctccctg
gccatcagtggcctcctgtctgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatggcagcctgaatgcttggctatt
cggcggtgggaccaaggtcaccgtccta</INSDSeq_sequence>
```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="92">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q241">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tcctatgtgctgacacagccaccctcagcgtctgggacccccggacagagggtcaccatctc
ttgttctgggaccaggtccaacatcggaactaatactgttaactggtaccagcagctcccaggaacggcccccaaactcc
tcatctatagaaataatcagcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctg
gccatcagtgggctccagtctgaggatgaggctgattactactgtgcagtatgggatgacagagtgagtgcttggctgtt
tggcggagggaccaagctgaccgtccta</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="93">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1353</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1353</INSDFeature_location>

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q242">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaagtgcagctggtgcagtctgggggaggcttggtgcagcctgggggtctctgagactctc
ctgtgcagtctctggattcaccttgagtagcagtgccatgagctgggtccgccaggctccaggaaaggggttcgagtggg
tctcaggctataatggtggtagtgatagggcaggctttgcagactccgtggagggccgattcaccatctccagagacaac
gccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgaaacctgaggacacggccgtgtattactgtgcaagatatatagc
gaatagcggtacttactactgggactactggggccaggggaccctggtcaccgtgtcgagtgctagcaccaagggcccat
cggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttc
cccgaacccgtgaccgtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccagctgtccttcagtcctc
aggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatc
acaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccca
gcacctgaagccgcaggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccc
tgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggagg
tgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcac
caggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctc
caaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaac
tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtg
gcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgt
ccccgggtaaa</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="94">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>1353</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..1353</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q243">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaagtgcagctggtgcagtctgggggaggcttggtgcagcctgggggtctctgagactctc
ctgttcagcatctggattcaccttcagtagcggtctcatgagctgggtccgccaggctccaggaaaggggttcgagtggg
tctcaggctataatggtggtagtgatagggcaggctatacagactccgtgaagggccgattcaccatctccagagacaac
gccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgaaacctgaggacacggccgtgtattactgtgcaagatatatagc
aaatagcggtacttactactgggactactggggccaggggaccctggtcaccgtgtcgagtgctagcaccaagggcccat
cggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttc
cccgaacccgtgaccgtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccagctgtccttcagtcctc
aggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatc
acaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccca
gcacctgaagccgcaggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccc
tgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggagg
tgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcac
caggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctc
caaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaac
tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtg
gcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgt
ccccgggtaaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="95">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1353</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..1353</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q244">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaggtgcagctggtgcagtctgggggaggcttggtgcagcctgggggtctctgagactctc
ctgtgcagtctctggattcaccttcagtagcagtgtcatgagctgggtccgccaggctccaggaaaggggttcgagtggg
tctcaggctataatggtggtagtgatagggcaggctttgcagactccgtggagggccgattcaccatctccagagacaac
gccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgaaacctgaggacacggccgtgtattactgtgcaagatatatagc
aaatagcggtacttactactgggactactggggccaggggaccctggtcaccgtgtcgagtgctagcaccaagggcccat
cggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttc
cccgaacccgtgaccgtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccagctgtccttcagtcctc
aggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatc
acaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccca
gcacctgaagccgcaggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccc
tgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggagg
tgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcac
caggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctc
caaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaac
tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtg
gcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgt
ccccgggtaaa</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="96">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>1353</INSDSeq_length>
```

<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1353</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q245">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caggtgcagctggtgcagtctgggggaggcttggtgcagcctgggggtctctgagactctc
ctgtgcagcctctggattcaccttcagtagcggtctcatgagctgggtccgccaggctccaggaaaggggttcgagtggg
tctcaggctataatggtggtagtgatagggcaggctttgcagactccgtggagggccgattcaccatctccagagacaac
gccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgaaacctgaggacacggccgtgtattactgtgcaagatatatagc
aaatagcggtacttactactgggactactggggccaggggaccctggtcaccgtgtcgagtgctagcaccaagggcccat
cggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttc
cccgaacccgtgaccgtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccagctgtccttcagtcctc
aggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatc
acaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccca
gcacctgaagccgcaggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccc
tgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggagg
tgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcac
caggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctc
caaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaac
tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtg
gcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgt
ccccgggtaaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="97">

```
<INSDSeq>
 <INSDSeq_length>1353</INSDSeq_length>
 <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
 <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
 <INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>1..1353</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q246">
     <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
 </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaagtgcagctggtgcagtctgggggagggttggtgcagtctggggggtctctgagagtctc
ctgtgcagcctctggattcaccttcagtagcggtctcatgagctgggtccgccaggctccaggaaaggggttcgagtggg
tctcaggctataatggtggtagtgatagggcaggctacacagactccgtgaagggccgattcaccatctccagagacaac
gccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgaaacctgaggacacggccgtgtattactgtgcaagatatatagc
gaatagcggtacttactactgggactactggggccaggggaccacggtcaccgtctcgagtgctagcaccaagggcccat
cggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttc
cccgaacccgtgaccgtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccagctgtccttcagtcctc
aggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatc
acaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccca
gcacctgaagccgcaggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccc
tgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggagg
tgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcac
caggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctc
caaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaac
tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtg
gcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgt
ccccgggtaaa</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="98">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1353</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1353</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q247">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaagtgcagctggtgcagtctgggggagggttggtgcagtctgggggtctctgagagtctc
ctgtgcagcctctggattcaccttcagtagcggtctcatgagctgggtccgccaggctccaggaaaggggttcgagtggg
tctcatgctataatggtggtagtgatagggcaggctacacagactccgtgaagggccgattcaccatctccagagacaac
gccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgaaacctgaggacacggccgtgtattactgtgcaagatatatagc
gaatagcggtacttactactgggactactggggccaggggaccacggtcaccgtctcgagtgctagcaccaagggcccat
cggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttc
cccgaacccgtgaccgtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccagctgtccttcagtcctc
aggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatc
acaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccca
gcacctgaagccgcaggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccc
tgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggagg
tgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcac
caggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctc
caaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaac
tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtg
gcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgt
ccccgggtaaa</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="99">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1353</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1353</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q248">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaggtgcagctggtgcagtctgggggaggcttggtgcagcctgggggtctctgagagtctc
ctgtgcagcctctggattcagcttcagtagcggtctcatgagctgggtccgccaggctccaggaaaggggttcgagtggg
tctcaggctataatggtggtagtgatagggcaggctttgcagactccgtggagggccgattcaccatctccagagacaac
gccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgaaacctgaggacacggccgtgtattactgtgcaagatatatagc
aaatagcggtacttactactgggactactggggccaggggaccctggtcaccgtctcgagtgctagcaccaagggcccat
cggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttc
cccgaacccgtgaccgtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccagctgtccttcagtcctc
aggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatc
acaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccca
gcacctgaagccgcaggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccc
tgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggagg
tgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcac
caggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctc
caaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaac
tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtg
gcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgt
```

ccccgggtaaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="100">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1353</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1353</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q249">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaggtgcagctggtgcagtctgggggaggcttggtgcagcctgggggtctctgagactctc
ctgtgcagcctctggattcaccttcagtagcggtctcatgagctgggtccgccaggctccaggaaaggggttcgagtggg
tctcaggctataatggtggtagtgatagggcaggctttgcagacgccgtggagggccgattcaccatctccagagacaac
gccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgaaacctgaggacacggccgtgtattactgtgcaagatatatagc
aaatagcggtacttactactgggactactggggccaggggaccacggtcaccgtctcgagtgctagcaccaagggcccat
cggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttc
cccgaacccgtgaccgtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccagctgtccttcagtcctc
aggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatc
acaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccca
gcacctgaagccgcaggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccc
tgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggagg
tgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcac
caggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctc
caaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaac
tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtg

gcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgt
ccccgggtaaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="101">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>651</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..651</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q250">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cagcctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctc
ttgttctggaagcagctccaatatcgggagtaatactgtcaattggtatcagcaactcccaggaacggcccccaaactcc
tcatctataatgatagtcagcggccctcaggggtccctgaccaattctctgggtccaagtctggcacctcagcctccctg
gccatcagtgggctccagtctgacaatgaggctgattattactgtgcagcatgggatggcagcctgaatgtctggatgtt
cggcggagggaccaaggtcaccgtcctacgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagt
tgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggat
aacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcac
cctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccg
tcacaaagagcttcaacaggggagagtgt</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="102">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>651</INSDSeq_length>

<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..651</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q251">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caggctgtgctgactcagccccctcagtgtctgggacccccggacagagggtcaccatctc
ttgttctggaagcacctccaacatcggacataggactgtaaactggtatcagcaatttccaggagcggcccccaaactcc
tcatctataggaataatcagcggccctcaggggtccctgcccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctg
gccatcagtgggctccagtctgaggatgaggctgattatcactgtgcagcatgggatgacagcctgactgcttgggtgtt
cggcggagggacccagctcaccgttttacgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagt
tgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggat
aacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcac
cctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccg
tcacaaagagcttcaacaggggagagtgt</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="103">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>651</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..651</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q252">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cagcctgtgctgactcagccaccctcggtgtctgaagcccccaggcagagggtcaccatctc
ctgttctggaagcagctccaacatcggaaataatgctgtaaactggtaccagcagctcccaggaaaggctcccaaactcc
tcatctttaagaataatcagcggccctcaggggtccctgaccggttctctggctccaagtctggcacctcagcctccctg
gtcatcagtgggctccagtctgaggatgaggctgattactactgtgcagcatgggatggcagcctgaatgcttggatgtt
cggcgggggaccaagctgaccgtcctacgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagt
tgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggat
aacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcac
cctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccg
tcacaaagagcttcaacaggggagagtgt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="104">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>651</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..651</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q253">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cagtctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctc
ttgttctggaagcagctccaacatcggaagtaatattgtaaactggtaccagcagttcccaggaacggcccccaaactcc
tcatttttagtaataatcagcggccctcaggggtccctgaccgattatctggctccaagtctggcacctcagcctccctg
gccatcagtgggctccagtctgaggatgaggctgattattactgttcagcatgggatcacagcctgaatgcctgggtgtt
cggcggagggaccaagctgaccgtcctacgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagt
tgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggat
aacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcac
cctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccg
tcacaaagagcttcaacaggggagagtgt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="105">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>651</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..651</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q254">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcagcatctc
ttgttctggaggcatctccaacatcggaagtaatattgtaaactggtaccaacacctcccaggaacggcccccaaactcc
tcatatatagtggtaatcaacggccctcaggagtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctg
gccatcagtgggctccagtctgaggatgaggctgattattactgtgcatcgtgggatgacagcctgaatggctgggtatt
```

cggcggagggaccaagctgaccgtcctacgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagt
tgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggat
aacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcac
cctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccg
tcacaaagagcttcaacaggggagagtgt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="106">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>651</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..651</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q255">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcagcatctc
ttgttctggaggcatctccaacatcggaagtaatattgtaaactggtaccaacacctcccaggaacggcccccaaactcc
tcatatatagtggtaatcaacggccctcaggagtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctg
gccatcagtggactccagtccgaggatgaggctgactattactgctcatcatgggacagcgacctcaggaattgggtgtt
cggcgggggaccaagctgaccgtcctacgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagt
tgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggat
aacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcac
cctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccg
tcacaaagagcttcaacaggggagagtgt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber="107">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>651</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..651</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q256">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cagcctgtgctgactcagccaccctcggtgtctgaagcccccaggcagagggtcaccatctc
ctgttctggaagcagctccaacatcggaaataatgctgtaaactggtaccagcagctcccaggaaaggctcccaaactcc
tcatctatagtactaatcagcggccctcaggggtccctgaccgattctctggttccaagtctggcacctcagcctccctg
gccatcagtgggctccagtctgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagagtgagtgcttggctgtt
tggcggagggaccaagctgaccgtcctacgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagt
tgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggat
aacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcac
cctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccg
tcacaaagagcttcaacaggggagagtgt</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="108">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>654</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..654</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q257">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cagtctgtgttgacgcagccgccctcagtgtctggggccccagggcagagggtcaccatctc
ctgcactgggagcagctccaacatcggggcaggttatgatgtacactggtaccagcaacttccaggaacagcccccaaac
tcgtcatctatggtaacaccaatcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctcc
ctggccatcagtgggctccagtctgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgaatggttgggt
attcggcggaggcaccaagctgaccgtcctacgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagc
agttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtg
gataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcag
caccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgc
ccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="109">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>651</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..651</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>

```
      <INSDQualifier id="q258">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cagtctgccctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctc
ttgttctggaagcatctccaacatcggaagtaatactgtaaactggtaccagcatctcccaggaacggcccccaaactcc
tcatctataatcataatcagcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccacgtctggcacgtcagcctccctg
gccatcagtgggctccagtctgaggatgaggctgattatttctgtgcaacatgggatgacagcctgagtgcttggctgtt
cggcggagggaccaagctgaccgtcctacgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagt
tgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggat
aacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcac
cctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccg
tcacaaagagcttcaacaggggagagtgt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="110">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>651</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..651</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q259">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>cagtctgtgctgacgcagccgccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctc
ttgttctggaagcagctccaacatcggaagtaatactgtgaactggtaccagcagctcccaggaacggcccccaaactcc
tcatctatagtgataatcagcggccctcaggtgtccctgaacgcttctctggctccaagtctggcacctcagcctccctg
gccatcagtggcctcctgtctgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatggcagcctgaatgcttggctatt
cggcggtgggaccaaggtcaccgtcctacgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagt
tgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggat
aacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcac
cctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccg
tcacaaagagcttcaacaggggagagtgt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="111">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>651</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..651</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q260">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tcctatgtgctgacacagccaccctcagcgtctgggacccccggacagagggtcaccatctc
ttgttctgggaccaggtccaacatcggaactaatactgttaactggtaccagcagctcccaggaacggcccccaaactcc
tcatctatagaaataatcagcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctg
gccatcagtgggctccagtctgaggatgaggctgattactactgtgcagtatgggatgacagagtgagtgcttggctgtt
tggcggagggaccaagctgaccgtcctacgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagt
tgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggat
aacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcac
cctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccg

tcacaaagagcttcaacaggggagagtgt</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種與BCMA特異性結合的分離的單克隆抗體或其抗原結合片段，其包含：

(a) 重鏈可變結構域，其包含：

(i) 具有胺基酸序列SX_1X_2MS的CDR1，其中

X_1=S或G；

X_2=A、L或V；

(ii) 具有胺基酸序列$X_3YNGGSDRAGX_4X_5DSVX_6G$的CDR2，其中

X_3=G或C；

X_4=F或Y；

X_5=A或T；

X_6=E或K；和

(iii) 具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3；

和

(b) 輕鏈可變結構域，其包含：

(i) 具有胺基酸序列$X_7GX_8X_9SNIGX_{10}X_{11}X_{12}X_{13}VX_{14}$的CDR1，其中

X_7=S或T；

X_8=S、G或T；

X_9=S、T、I或R；

X_{10}=0或A；

X_{11}=S、H、N、G或T；

X_{12}=N、R或Y；

X_{13}=T、A、I或D；

X_{14}=N或H；

(ii) 具有胺基酸序列$X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}$RPS的CDR2，其中

X15=N、R、K、S或G；

X16=D、N、G、T或H；

X17=S、N或T；

X18=Q或N；

和

(iii) 具有胺基酸序列$X_{19}X_{20}$WD$X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}WX_{26}$的CDR3，其中

X_{19}=A或S；

X_{20}=A、S、T或V；

X_{21}=G、D、H或S；

X_{22}=S、D或R；

X_{23}=L或V；

X_{24}=N、T、R或S；

X_{25}=V、A、G或N；

X_{26}=M、V或L。

【請求項2】根據請求項1之分離的單克隆抗體或其抗原結合片段，其中該重鏈可變結構域包含具有選自下組的胺基酸序列的CDR1：SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 3。

【請求項3】根據請求項1之分離的單克隆抗體或其抗原結合片段，其中該重鏈可變結構域包含具有選自下組的

胺基酸序列的CDR2：SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 6。

【請求項4】根據請求項1之分離的單克隆抗體或其抗原結合片段，其中該輕鏈可變結構域包含具有選自下組的胺基酸序列的CDR1：SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14或SEQ ID NO: 15。

【請求項5】根據請求項1之分離的單克隆抗體或其抗原結合片段，其中該輕鏈可變結構域包含具有選自下組的胺基酸序列的CDR2：SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23或SEQ ID NO: 24。

【請求項6】根據請求項1之分離的單克隆抗體或其抗原結合片段，其中該輕鏈可變結構域包含具有選自下組的胺基酸序列的CDR3：SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 34或SEQ ID NO: 35。

【請求項7】根據請求項1之分離的單克隆抗體或其抗原結合片段，其包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含：

具有選自下組的胺基酸序列的CDR1：SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 3；

具有選自下組的胺基酸序列的CDR2：SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 6；和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3。

【請求項8】根據請求項7之分離的單克隆抗體或其抗原結合片段，包含：

(i) 重鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3；

(ii) 重鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3；

(iii) 重鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 3的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3；

(iv) 重鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3；或

(v) 重鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3。

【請求項9】根據請求項1之分離的單克隆抗體或其抗原結合片段，其包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含：

具有選自下組的胺基酸序列的CDR1：SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14或SEQ ID NO: 15；

具有選自下組的胺基酸序列的CDR2：SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23或SEQ ID NO: 24；和

具有選自下組的胺基酸序列的CDR3：SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 34或SEQ ID NO: 35。

【請求項10】根據請求項9之分離的單克隆抗體或其抗原結合片段，包含：

(i) 輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 16的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 25的胺基酸序列的CDR3；

(ii) 輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 9的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 17的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 26的胺基酸序列的CDR3；

(iii) 輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 18的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 27的胺基酸序列的CDR3；

(iv) 輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 11的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 19的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 28的胺基酸序列的CDR3；

(v) 輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 20的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 29的胺基酸序列的CDR39；

(vi) 輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 20的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 30的胺基酸序列的CDR3；

(vii) 輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 21的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 31的胺基酸序列的CDR3；

(viii) 輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 13的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 22的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 32的胺基酸序列的CDR3；

(ix) 輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 14的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 23的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 33的胺基酸序列的CDR3；

(x) 輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 24的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 34的胺基酸序列的CDR3；或

(xi) 輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 15的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 17的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 35的胺基酸序列的CDR3。

【請求項11】根據請求項1之分離的單克隆抗體或其抗原結合片段，包含：

(a) 重鏈可變結構域，包含：

具有選自下組的胺基酸序列的CDR1：SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 3；

具有選自下組的胺基酸序列的CDR2：SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 6；和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3；和

(b) 輕鏈可變結構域，包含：

具有選自下組的胺基酸序列的CDR1：SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14或SEQ ID NO: 15；

具有選自下組的胺基酸序列的CDR2：SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23或SEQ ID NO: 24；和

具有選自下組的胺基酸序列的CDR3：SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 34或SEQ ID NO: 35。

【請求項12】根據請求項11之分離的單克隆抗體或其抗原結合片段，包含：

(i) (a)重鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3；和

(b)輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 16的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 25的胺基酸序列的CDR3；

(ii) (a)重鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3；和

(b)輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 9的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 17的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 26的胺基酸序列的CDR3；

(iii) (a)重鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 3的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3；和

(b)輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 18的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 27的胺基酸序列的CDR3；

(iv) (a)重鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3；和

(b)輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 11的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 19的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 28的胺基酸序列的CDR3；

(v) (a)重鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3；和

(b)輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 20的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 29的胺基酸序列的CDR39；

(vi) (a)重鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3；和

(b)輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 20的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 30的胺基酸序列的CDR3；

(vii) (a)重鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3；和

(b)輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 21的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 31的胺基酸序列的CDR3；

(viii) (a)重鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3，和

(b)輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 13的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 22的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 32的胺基酸序列的CDR3；

(ix) (a)重鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3；和

(b)輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 20的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 30的胺基酸序列的CDR3；

(x) (a)重鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3；和

(b)輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 14的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 23的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 33的胺基酸序列的CDR3；

(xi) (a)重鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3；和

(b)輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 24的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 34的胺基酸序列的CDR3；或

(xii) (a)重鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的CDR3；和

(b)輕鏈可變結構域，包含：

具有SEQ ID NO: 15的胺基酸序列的CDR1，

具有SEQ ID NO: 17的胺基酸序列的CDR2和

具有SEQ ID NO: 35的胺基酸序列的CDR3。

【請求項13】根據請求項1之分離的單克隆抗體或其抗原結合片段，其中該重鏈可變結構域包含選自下組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 37、SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 42或SEQ ID NO: 43。

【請求項14】根據請求項1之分離的單克隆抗體或其抗原結合片段，其中該輕鏈可變結構域包含選自下組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 49、

SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53或SEQ ID NO: 54。

【請求項15】根據請求項1之分離的單克隆抗體或其抗原結合片段，其中：

(a)重鏈可變結構域包含選自下組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 37、SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 42或SEQ ID NO: 43；和

(b)輕鏈可變結構域包含選自下組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53或SEQ ID NO: 54。

【請求項16】根據請求項15之分離的單克隆抗體或其抗原結合片段，其中：

(i) (a)重鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 36的胺基酸序列，和

(b)輕鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 44的胺基酸序列；

(ii) (a)重鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 37的胺基酸序列，和

(b)輕鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 45的胺基酸序列；

(iii) (a)重鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 38的胺基酸

序列，和

(b)輕鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 46的胺基酸序列；

(iv) (a)重鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 39的胺基酸序列，和

(b)輕鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 47的胺基酸序列；

(v) (a)重鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 40的胺基酸序列，和

(b)輕鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 48的胺基酸序列；

(vi) (a)重鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 41的胺基酸序列，和

(b)輕鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 49的胺基酸序列；

(vii) (a)重鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 40的胺基酸序列，和

(b)輕鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 50的胺基酸序列；

(viii) (a)重鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 40的胺基酸序列，和

(b)輕鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 51的胺基酸序列；

(ix) (a)重鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 40的胺基酸

序列，和

(b)輕鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 49的胺基酸序列；

(x) (a)重鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 42的胺基酸序列，和

(b)輕鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 52的胺基酸序列；

(xi) (a)重鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 43的胺基酸序列，和

(b)輕鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 53的胺基酸序列；或

(xii) (a)重鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 40的胺基酸序列，和

(b)輕鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 54的胺基酸序列。

【請求項17】根據請求項1至16中任一項之分離的單克隆抗體，其中該特異性結合BCMA的抗體是全長IgG抗體。

【請求項18】根據請求項17之分離的單克隆抗體，其中該全長IgG抗體是人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同種型。

【請求項19】根據請求項18之分離的單克隆抗體，其中該抗體包含根據CH2區中胺基酸的EU編號的突變L234A和L235A。

【請求項20】根據請求項1之分離的單克隆抗體，其

包含含有選自下組的胺基酸序列的重鏈：SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 61或SEQ ID NO: 62。

【請求項21】根據請求項1之分離的單克隆抗體，其包含含有選自下組的胺基酸序列的輕鏈: SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 72或SEQ ID NO: 73。

【請求項22】根據請求項1之分離的單克隆抗體，包含：

(i) (a)包含選自下組的胺基酸序列的重鏈：SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 61或SEQ ID NO: 62，以及

(b)包含選自下組的胺基酸序列的輕鏈：SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 72或SEQ ID NO: 73。

【請求項23】根據請求項1之分離的單克隆抗體，包含：

(i) (a)包含SEQ ID NO: 55的胺基酸序列的重鏈，和

(b)包含SEQ ID NO: 63的胺基酸序列的輕鏈；

(ii) (a)包含SEQ ID NO: 56的胺基酸序列的重鏈，和

(b)包含SEQ ID NO: 64的胺基酸序列的輕鏈；

(iii) (a)包含SEQ ID NO: 57的胺基酸序列的重鏈，和

(b)包含SEQ ID NO: 65的胺基酸序列的輕鏈；

(iv) (a)包含SEQ ID NO: 58的胺基酸序列的重鏈，和

(b)包含SEQ ID NO: 66的胺基酸序列的輕鏈；

(v) (a)包含SEQ ID NO: 59的胺基酸序列的重鏈，和

(b)包含SEQ ID NO: 67的胺基酸序列的輕鏈；

(vi) (a)包含SEQ ID NO: 60的胺基酸序列的重鏈，和

(b)包含SEQ ID NO: 68的胺基酸序列的輕鏈；

(vii) (a)包含SEQ ID NO: 59的胺基酸序列的重鏈，和

(b)包含SEQ ID NO: 69的胺基酸序列的輕鏈；

(viii) (a)包含SEQ ID NO: 59的胺基酸序列的重鏈，和

(b)包含SEQ ID NO: 70的胺基酸序列的輕鏈；

(ix) (a)包含SEQ ID NO: 59的胺基酸序列的重鏈，和

(b)包含SEQ ID NO: 68的胺基酸序列的輕鏈，

(x) (a)包含SEQ ID NO: 61的胺基酸序列的重鏈，和

(b)包含SEQ ID NO: 71的胺基酸序列的輕鏈；

(xi) (a)包含SEQ ID NO: 62的胺基酸序列的重鏈，和

(b)包含SEQ ID NO: 72的胺基酸序列的輕鏈；或

(xii) (a)包含SEQ ID NO: 59的胺基酸序列的重鏈，和

(b)包含SEQ ID NO: 73的胺基酸序列的輕鏈。

【請求項24】一種分離的核酸，其編碼根據請求項1至23中任一項之抗體或其抗原結合片段。

【請求項25】根據請求項24之分離的核酸，其中該核酸是DNA。

【請求項26】一種表達載體，其包含根據請求項24至25中任一項之分離的核酸。

【請求項27】一種產生宿主細胞以產生根據請求項1至23中任一項之抗體或其抗原結合片段的方法，包括通過根據請求項26之表達載體進行細胞轉化。

【請求項28】一種用於產生根據請求項1至23中任一項之抗體或其抗原結合片段的宿主細胞，其包含根據請求項24至25中任一項之分離的核酸。

【請求項29】一種用於產生根據請求項1至23中任一項之抗體或其抗原結合片段的方法，包括在足以產生該抗體或其抗原結合片段的條件下在生長培養基中培養根據請求項28之宿主細胞，如有必要，隨後分離並純化所得抗體或其抗原結合片段。

【請求項30】一種藥物組合物，其包含根據請求項1至23中任一項之抗體或其抗原結合片段以及一種或多種藥學上可接受的賦形劑。

【請求項31】根據請求項30之藥物組合物，其包含根據請求項1至23中任一項之抗體或其抗原結合片段以及至少一種其他治療活性化合物。

【請求項32】根據請求項31之藥物組合物，其中該其他治療活性化合物是抗體、小分子、激素治療劑或其組合。

【請求項33】根據請求項30至32中任一項之藥物組合物，其用於治療BCMA介導的疾病或病症。

【請求項34】根據請求項30至32中任一項之藥物組合物，用於根據請求項32進行治療，其中該BCMA介導的疾病或病症選自：多發性骨髓瘤、慢性淋巴細胞白血病、B細胞急性淋巴細胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤。

【請求項35】根據請求項1至23中任一項之抗體或其抗原結合片段或根據請求項30至32中任一項之藥物組合物在製備用於治療BCMA介導的疾病或病症的藥物中的用途。

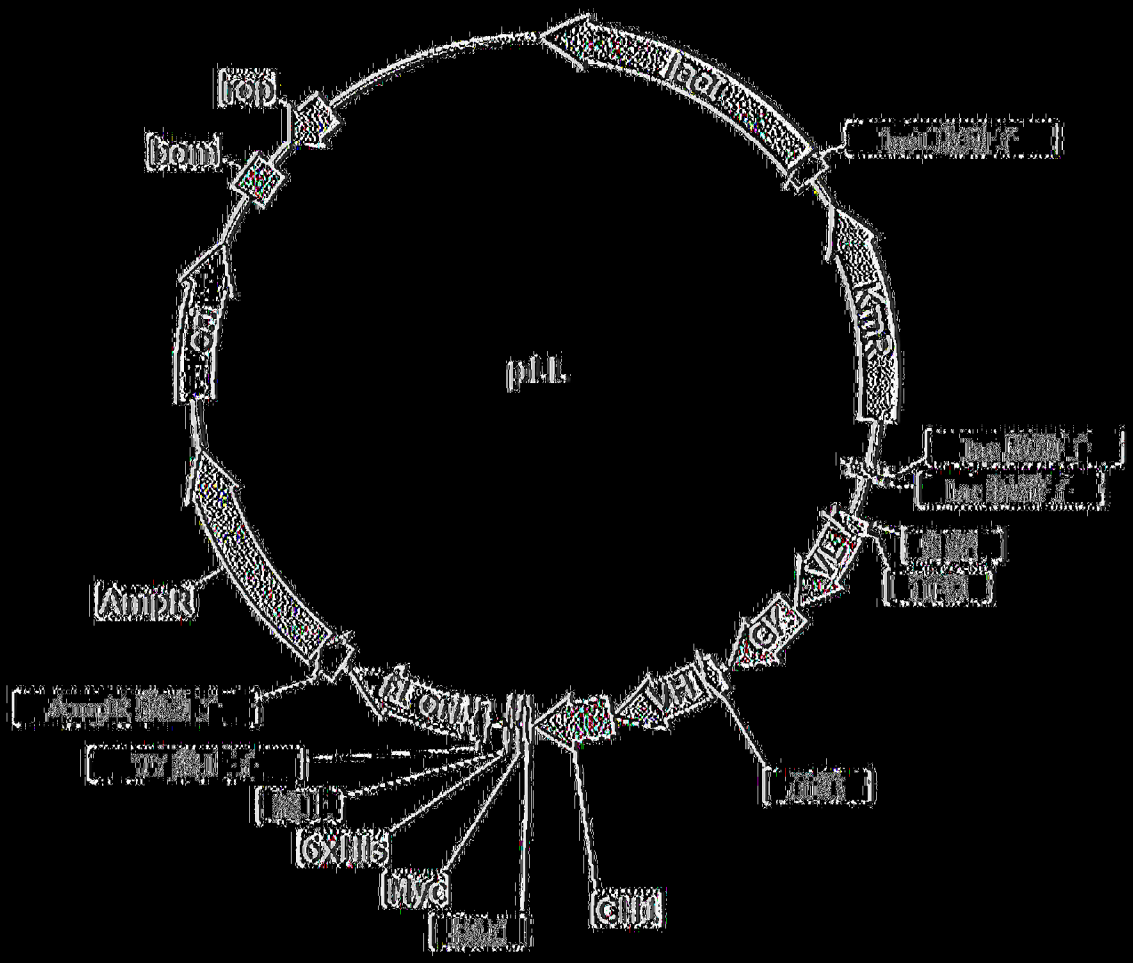
【請求項36】根據請求項35之用途，其中該BCMA介導的疾病或病症選自：多發性骨髓瘤、慢性淋巴細胞白血病、B細胞急性淋巴細胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤。

【請求項37】根據請求項1至23中任一項之抗體或其抗原結合片段和至少一種其他治療活性化合物用於治療BCMA介導的疾病或病症的用途。

【請求項38】根據請求項37之用途，其中該BCMA介導的疾病或病症選自：多發性骨髓瘤、慢性淋巴細胞白血病、B細胞急性淋巴細胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤。

【請求項39】根據請求項37之用途，其中該其他治療活性化合物是小分子、激素治療劑或其任何組合。

[(發明圖式)]



[(圖 1)]

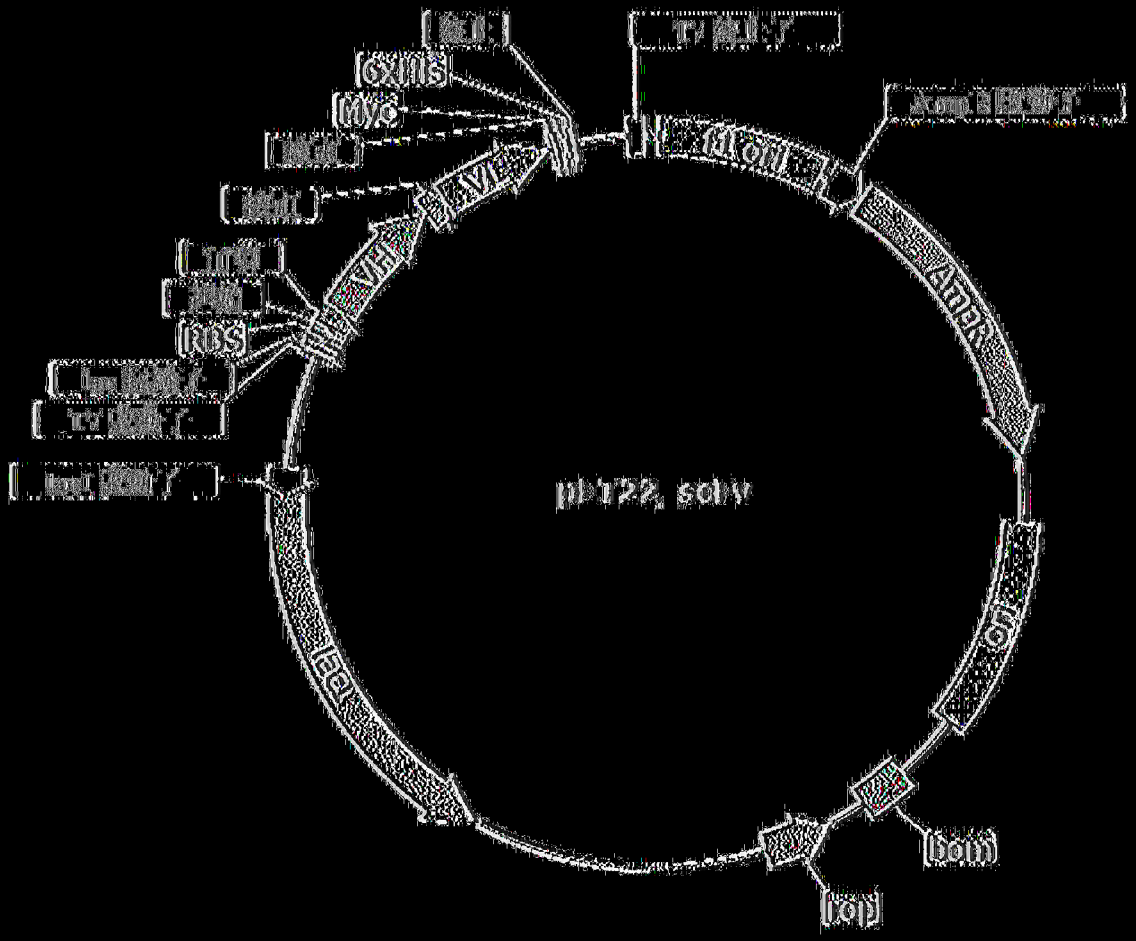
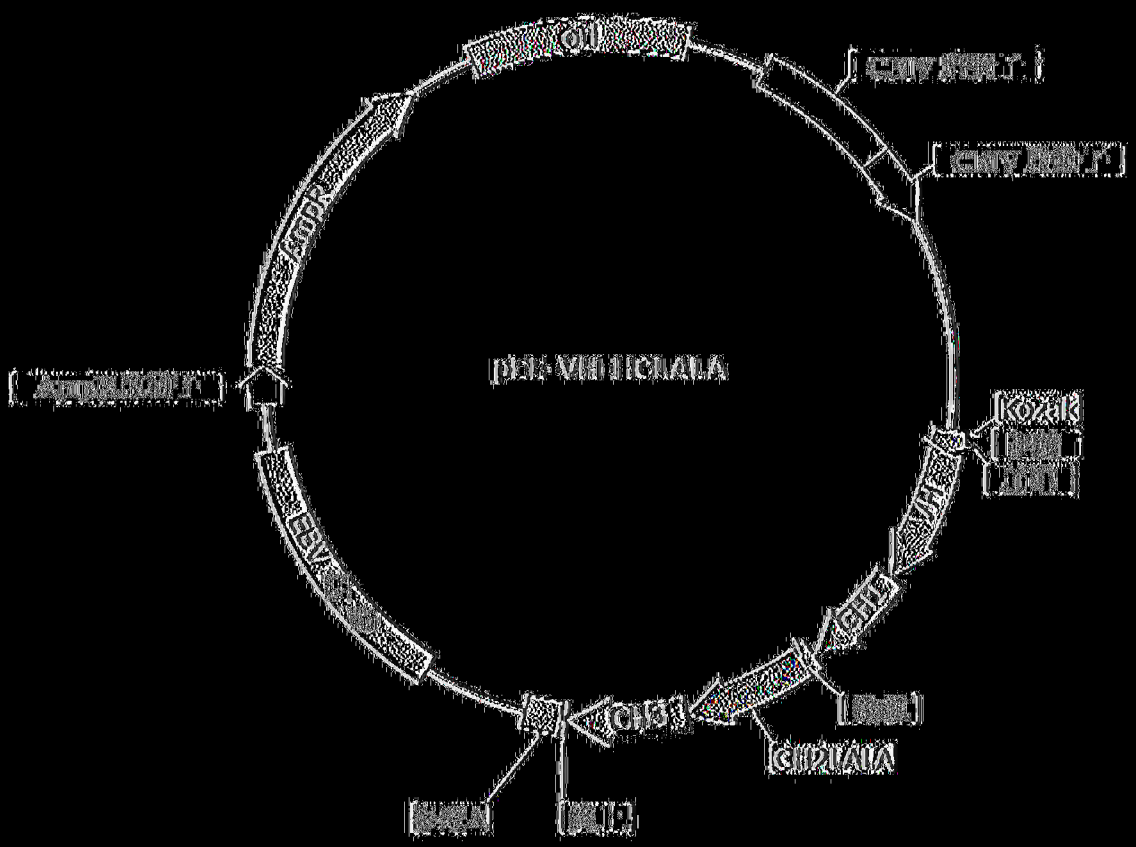
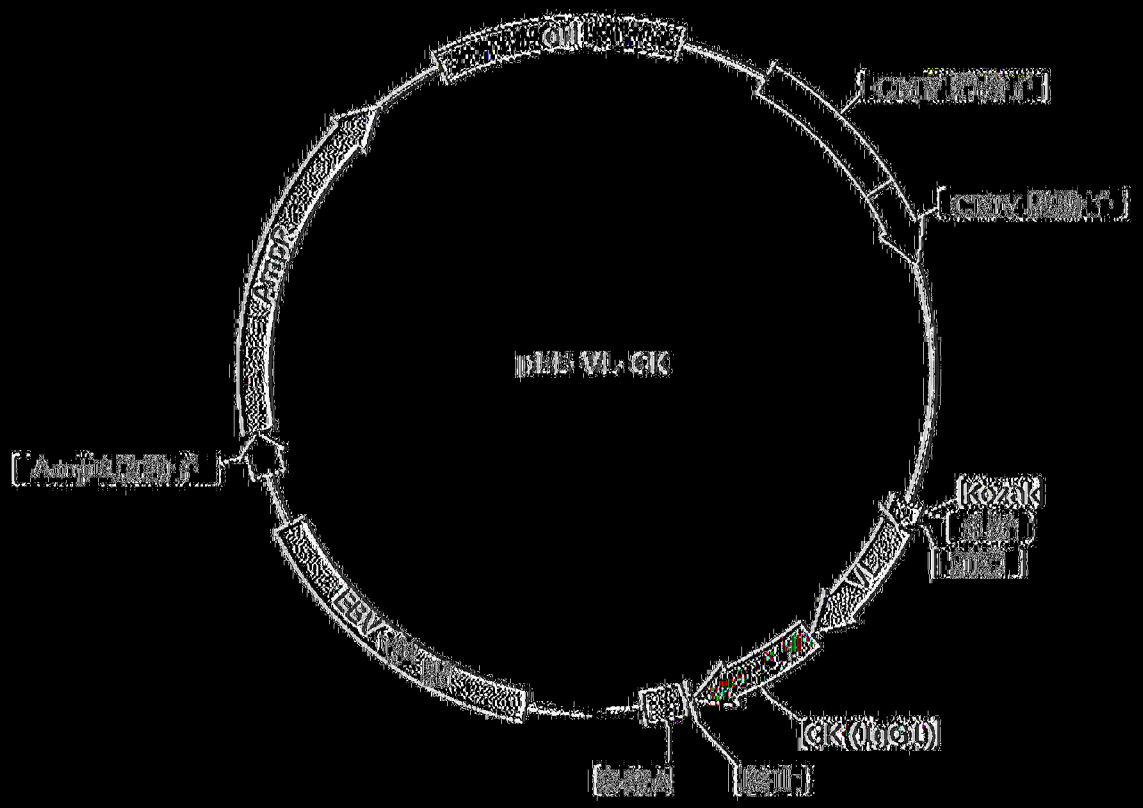


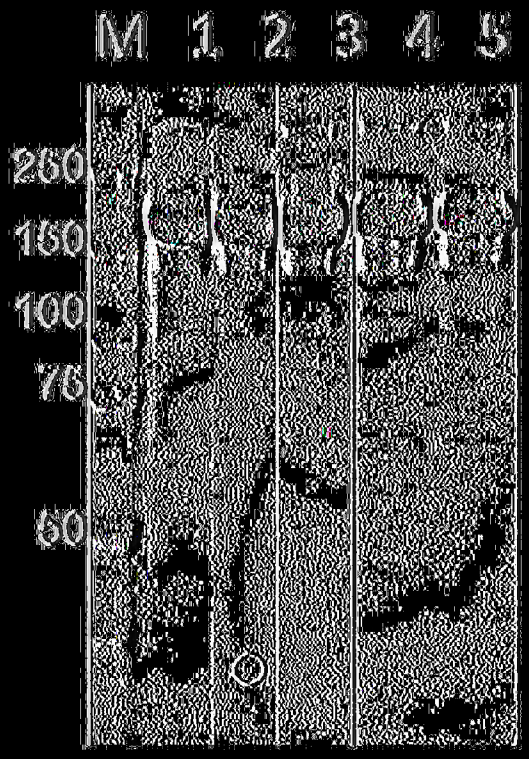
圖 2



（圖 3）



【圖 4】



【圖5】

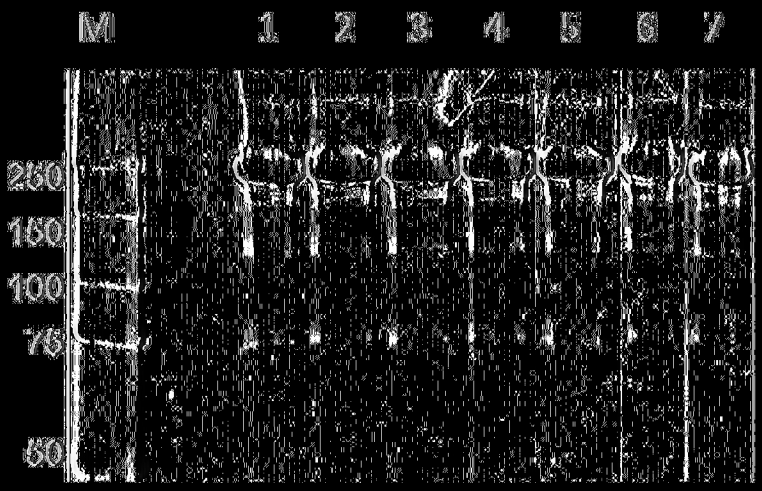


圖 6