202400652

(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 202400652 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：112119159 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 05 月 23 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/28 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
A61P29/00 (2006.01) *G01N33/68 (2006.01)*

(30)優先權：2022/05/25 中國大陸 202210599888X
2022/10/26 中國大陸 2022113186107

(71)申請人：大陸商映恩生物製藥（蘇州）有限公司 (中國大陸) DUALITY BIOLOGICS (SUZHOU) CO., LTD. (CN)
中國大陸

(72)發明人：李曦 LI, XI (CN)；花海清 HUA, HAIQING (CN)；朱忠遠 ZHU, ZHONGYUAN (CN)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：7 共 263 頁

(54)名稱

抗ＢＤＣＡ２抗體及其用途

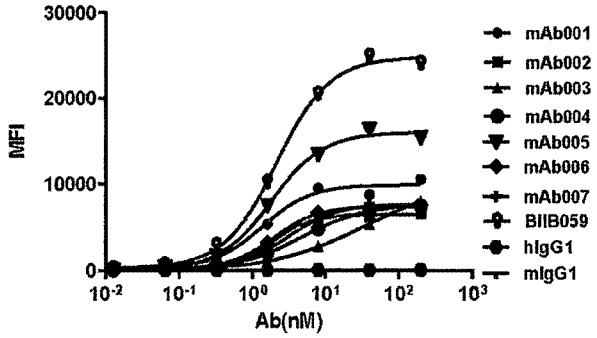
(57)摘要

本發明提供了與 BDCA2 特異性結合的抗體或其抗原結合片段和包含其的組成物。還提供了編碼本發明抗體或其抗原結合片段的核酸分子，用於表達本發明抗體或其抗原結合片段的載體和宿主細胞，以及本發明抗體或其抗原結合片段的治療和診斷方法和用途。

Provided are an antibody specificially binding to BDCA2, or antigen-binding fragments thereof, and compositions comprising the same. Also provided are nucleic acids encoding the antibody or antigen-binding fragments thereof of the present disclosure, vectors and host cells for expressing the antibody or antigen-binding fragments thereof of the disclosure, methods for diagnosis and treatment using the antibody or antigen-binding fragments thereof of the present disclosure and uses of the antibody or antigen-binding fragments thereof of the present disclosure.

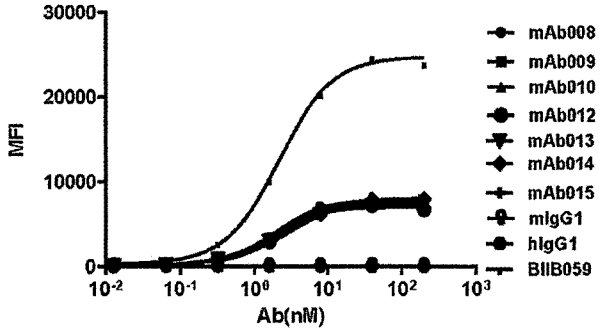
指定代表圖：

a. 經純化抗體與CHOK1-hBDCA2(1B2)的結合親和力



	mAb001	mAb002	mAb003	mAb004	mAb005	mAb006	mAb007	BIIB059
EC50	1.369	1.893	37.11	4.791	1.827	1.985	3.113	2.174

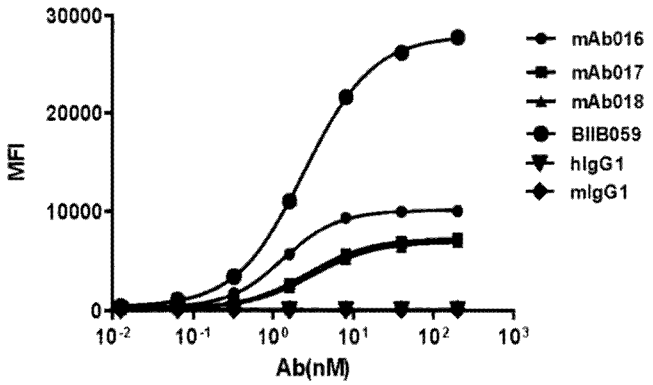
b. 經純化抗體與CHOK1-hBDCA2的結合親和力



	mAb008	mAb009	mAb010	mAb012	mAb013	mAb014	mAb015	BIIB059
EC50	1.941	2.091	1.866	2.055	2.192	2.573	2.979	2.174

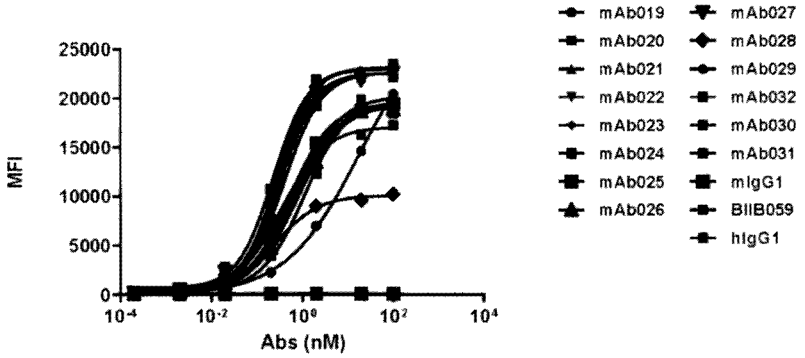
【圖1】

c. 經純化抗體與CHOK1-hBDCA2(1B2)的結合親和力



	mAb016	mAb017	mAb018	BIIB059
EC50	1.328	2.705	3.089	2.480

d. 經純化抗體與CHOK1-hBDCA2的結合親和力

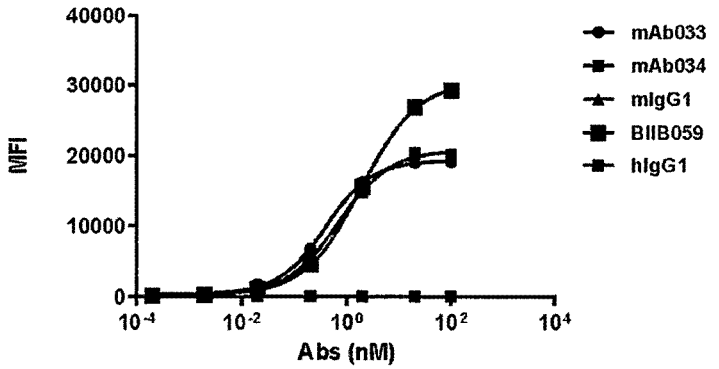


	mAb019	mAb020	mAb021	mAb022	mAb023	mAb024	mAb025
EC50	0.2710	0.7070	0.3284	0.7227	0.6618	0.3430	0.5204

	mAb026	mAb027	mAb028	mAb029	mAb030	mAb031	mAb032	BIIB059
EC50	0.7726	0.3020	0.2507	18.29	0.2928	0.3990	0.2249	1.090

【圖1】(續)

e. 經純化抗體與CHOK1-hBDCA2的結合親和力



	mAb033	mAb034	mIgG1	BIIB059	hIgG1
EC50	0.3882	0.7047	~175684	1.910	~4.327e-062

【圖1】(續)

202400652

【發明摘要】

【中文發明名稱】　抗BDCA2抗體及其用途

【英文發明名稱】　ANTI-BDCA2 ANTIBODY AND USES THEREOF

【中文】

本發明提供了與 BDCA2 特異性結合的抗體或其抗原結合片段和包含其的組成物。還提供了編碼本發明抗體或其抗原結合片段的核酸分子，用於表達本發明抗體或其抗原結合片段的載體和宿主細胞，以及本發明抗體或其抗原結合片段的治療和診斷方法和用途。

【英文】

Provided are an antibody specificially binding to BDCA2, or antigen-binding fragments thereof, and compositions comprising the same. Also provided are nucleic acids encoding the antibody or antigen-binding fragments thereof of the present disclosure, vectors and host cells for expressing the antibody or antigen-binding fragments thereof of the disclosure, methods for diagnosis and treatment using the antibody or antigen-binding fragments thereof of the present disclosure and uses of the antibody or antigen-binding fragments thereof of the present disclosure.

【指定代表圖】　圖1

【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】　抗BDCA2抗體及其用途

【英文發明名稱】　ANTI-BDCA2 ANTIBODY AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明關於單株抗體和/或工程化抗體領域，具體地，本發明提供了與 BDCA2 特異性結合的抗體或其抗原結合片段和包含其的組成物。還提供了編碼本發明抗體或其抗原結合片段的核酸分子，用於表達本發明抗體或其抗原結合片段的載體和宿主細胞，以及本發明抗體或其抗原結合片段的治療和診斷/檢測方法和用途。

【先前技術】

【0002】 隨著醫學研究的深入，已經發現多種疾病與免疫系統的功能失調相關，對於免疫系統的研究有助於進一步瞭解其發病機制並尋求效果更優的治療方案。

【0003】 免疫系統是由許多細胞類型組成的高度複雜的系統，包括但不限於 T 細胞、B 細胞、自然殺傷細胞、抗原呈遞細胞、樹突狀細胞、單核細胞和巨噬細胞。這些細胞擁有複雜而微妙的系統來控制其相互作用和響應。細胞利用激活和抑制機制以及反饋回路來保持反應的控制，並且盡可能防止不受控制的免疫反應(例如，自身免疫疾病)帶來的負面後果。在與免疫相關的多條信號通路之中，有大量信號分子及其相互作用的參與。

【0004】 血液樹突細胞抗原 2(Blood DC Antigen 2，BDCA2)是一種在人漿

細胞樣樹突細胞(plasmacytoid dendritic cell，pDC)上表達的 C 型凝集素(Dzioneketal.,J.Immunol.,165:6037-6046(2000))。BDCA2 由在其 C 端的單個胞外碳水化合物識別域(CRD)(其屬於 II 類 C 型凝集素組)、從第 45 位天冬醯胺殘基至第 213 位異亮胺酸殘基的跨膜區和在其 N 端的短胞質尾區(其不含信號基序)組成。BDCA2 藉由相關的跨膜銜接子 FcεRIγ 傳播胞內信號，並誘導 B 細胞受體(BCR)樣信號傳導級聯。

【發明內容】

【0005】 本發明提供了抗 BDCA2 抗體或其抗原結合片段，其具有針對人和食蟹猴 BDCA2 的高親和力和高特異性等優勢。本發明提供的抗 BDCA2 抗體或其抗原結合片段可作為獨立的療法或與其它療法/或其他藥劑聯合，用於諸如炎症性病症/疾病的治療。

【0006】 本文所述的抗 BDCA2 抗體抑制人漿細胞樣樹突細胞(pDC)產生和/或分泌炎性細胞因子和趨化因子。此外，本文所述的抗 BDCA2 抗體可以下調 pDC 的表面上 CD32a 和/或 CD62L 的水平。另外，本揭露的抗 BDCA2 抗體可介導 BDCA2 從 pDC 的表面的內吞。此外，本文描述的抗 BDCA2 抗體可用於藉由 ADCC 或 CDC 消耗 pDC 並且可用於治療或預防免疫病症，例如炎性病症和自身免疫性病症。

【0007】 在一個方面，本發明提供了一種抗 BDCA2 抗體或其抗原結合片段，其中該抗 BDCA2 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區和/或輕鏈可變區：

【0008】 該重鏈可變區包含：

【0009】 (Ⅰ)胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12 和 SEQ ID

NO:13 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；或與 SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12 和 SEQ ID NO:13 所示胺基酸序列分別具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；或

【0010】(Ⅱ)胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20 和 SEQ ID NO:21 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；或與 SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20 和 SEQ ID NO:21 所示胺基酸序列分別具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；或

【0011】(Ⅲ)胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26 和 SEQ ID NO:27 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；或與 SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26 和 SEQ ID NO:27 所示胺基酸序列分別具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；或

【0012】(Ⅳ)胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32 和 SEQ ID NO:33 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；或與 SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32 和 SEQ ID NO:33 所示胺基酸序列分別具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；或

【0013】(Ⅴ)胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39 和 SEQ ID NO:40 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；或與 SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39 和 SEQ ID NO:40 所示胺基酸序列分別具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；或

【0014】(Ⅵ)胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:46 和 SEQ ID NO:47 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；或與 SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:46 和 SEQ ID NO:47 所示胺基酸序列分別具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的 HCDR1、

HCDR2 和 HCDR3；或

【0015】 (Ⅶ) 胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:50 和 SEQ ID NO:47 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；或與 SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:50 和 SEQ ID NO:47 所示胺基酸序列分別具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；或

【0016】 (Ⅷ)胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:39 和 SEQ ID NO:53 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；或與 SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:39 和 SEQ ID NO:53 所示胺基酸序列分別具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；或

【0017】 (Ⅸ) 胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26 和 SEQ ID NO:37 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；或與 SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26 和 SEQ ID NO:37 所示胺基酸序列分別具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；和/或

【0018】 該輕鏈可變區包含：

【0019】 (Ⅰ)胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15 和 SEQ ID NO:16 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；或與 SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15 和 SEQ ID NO:16 所示胺基酸序列分別具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；或

【0020】 (Ⅱ)胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23 和 SEQ ID NO:24 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；或與 SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23 和 SEQ ID NO:24 所示胺基酸序列分別具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；或

【0021】(Ⅲ)胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29 和 SEQ ID NO:30 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；或與 SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29 和 SEQ ID NO:30 所示胺基酸序列分別具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；或

【0022】(Ⅳ)胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35 和 SEQ ID NO:36 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；或與 SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35 和 SEQ ID NO:36 所示胺基酸序列分別具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；或

【0023】(Ⅴ)胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:15 和 SEQ ID NO:42 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；或與 SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:15 和 SEQ ID NO:42 所示胺基酸序列分別具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；或

【0024】(Ⅵ)胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:48 和 SEQ ID NO:49 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；或與 SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:48 和 SEQ ID NO:49 所示胺基酸序列分別具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；或

【0025】(Ⅶ) 胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:51 和 SEQ ID NO:49 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；或與 SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:51 和 SEQ ID NO:49 所示胺基酸序列分別具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；或

【0026】(Ⅷ)胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55 和 SEQ ID NO:42 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；或與 SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55

和 SEQ ID NO:42 所示胺基酸序列分別具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；或

【0027】(IX) 胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:15 和 SEQ ID NO:16 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；或與 SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:15 和 SEQ ID NO:16 所示胺基酸序列分別具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。

【0028】在一些實施方式中，本發明所述抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含：

【0029】(Ⅰ) 重鏈可變區，其包含胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:39 和 SEQ ID NO:53 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；和輕鏈可變區，其包含胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55 和 SEQ ID NO:42 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；或

【0030】(Ⅱ)重鏈可變區，其包含胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20 和 SEQ ID NO:21 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；和輕鏈可變區，其包含胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23 和 SEQ ID NO:24 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；或

【0031】(Ⅲ)重鏈可變區，其包含胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26 所示的 HCDR1、HCDR2，如 SEQ ID NO:27 或 SEQ ID NO:37 所示的 HCDR3；和輕鏈可變區，其包含胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29 和 SEQ ID NO:30 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；或

【0032】(Ⅳ)重鏈可變區，其包含胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32 和 SEQ ID NO:33 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；和輕鏈可變區，

其包含胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35 和 SEQ ID NO:36 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；或

【0033】(V)重鏈可變區，其包含胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39 和 SEQ ID NO:40 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；和輕鏈可變區，其包含胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:15 和 SEQ ID NO:42 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；或

【0034】(VI)重鏈可變區，其包含胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:31 所示的 HCDR1、SEQ ID NO:46 或 50 所示的 HCDR2 和 SEQ ID NO:47 所示的 HCDR3；和輕鏈可變區，其包含胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:34 所示的 LCDR1、SEQ ID NO:48 或 SEQ ID NO:51 所示的 LCDR2 和 SEQ ID NO:49 所示的 LCDR3；或

【0035】(VII) 重鏈可變區，其包含胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12 和 SEQ ID NO:13 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；和輕鏈可變區，其包含胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:14 或 SEQ ID NO:86 所示的 LCDR1、SEQ ID NO:15 所示的 LCDR2 和 SEQ ID NO:16 所示的 LCDR3。

【0036】在一些實施方式中，本發明所述抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區和輕鏈可變區：

【0037】(Ⅰ) 該重鏈可變區包含如 SEQ ID NO:61 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 61 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99% 序列同一性的胺基酸序列；和該輕鏈可變區包含如 SEQ ID NO:62 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 62 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；或

【0038】(Ⅱ) 該重鏈可變區包含如 SEQ ID NO:65 所示的胺基酸序列，或

包含與 SEQ ID NO: 65 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；和該輕鏈可變區包含如 SEQ ID NO:66 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 66 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；或

【0039】(Ⅲ) 該重鏈可變區包含如 SEQ ID NO:67 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 67 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；和該輕鏈可變區包含如 SEQ ID NO:68 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 68 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；或

【0040】(Ⅳ) 該重鏈可變區包含如 SEQ ID NO:69 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 69 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；和該輕鏈可變區包含如 SEQ ID NO:70 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 70 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；或

【0041】(Ⅴ) 該重鏈可變區包含如 SEQ ID NO:71 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 71 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；和該輕鏈可變區包含如 SEQ ID NO:68 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 68 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；或

【0042】(Ⅵ) 該重鏈可變區包含如 SEQ ID NO:72 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 72 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；和該輕鏈可變區包含如 SEQ ID NO:73 所示的胺基酸

序列，或包含與 SEQ ID NO: 73 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；或

【0043】(Ⅶ) 該重鏈可變區包含如 SEQ ID NO:76 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 76 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；和該輕鏈可變區包含如 SEQ ID NO:77 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 77 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；或

【0044】(Ⅷ) 該重鏈可變區包含如 SEQ ID NO:80 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 80 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；和該輕鏈可變區包含如 SEQ ID NO:79 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 79 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；或

【0045】(Ⅸ) 該重鏈可變區包含如 SEQ ID NO:82 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 82 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；和該輕鏈可變區包含如 SEQ ID NO:83 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 83 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列。

【0046】在一些實施方式中，本發明所述抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含：

【0047】(Ⅰ)重鏈可變區，其包含如 SEQ ID NO:87-110 中任一項所示的胺基酸序列，或包含與 87-110 中任一項所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；和輕鏈可變區，其包含如 SEQ ID

NO:135-158 中任一項所示的胺基酸序列，或包含與 135-158 中任一項所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；或

【0048】(Ⅱ)重鏈可變區，其包含如 SEQ ID NO:111-134 中任一項所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO:111-134 中任一項所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；和輕鏈可變區，其包含如 SEQ ID NO:159-182 中任一項所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO:159-182 中任一項所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；或

【0049】(Ⅲ)重鏈可變區，其包含如 SEQ ID NO:89 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 89 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；和輕鏈可變區，其包含如 SEQ ID NO:137 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 137 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列。

【0050】(IV)重鏈可變區，其包含如 SEQ ID NO:106 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 106 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；和輕鏈可變區，其包含如 SEQ ID NO:154 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 154 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列。

【0051】(V)重鏈可變區，其包含如 SEQ ID NO:114 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 114 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；和輕鏈可變區，其包含如 SEQ ID NO:162 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 162 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、

97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列。

【0052】 在一些實施方式中，本發明該抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含：

【0053】 (Ⅰ)重鏈可變區，其包含如 SEQ ID NO:87-110 中任一項所示的胺基酸序列，和輕鏈可變區，其包含如 SEQ ID NO:135-158 中任一項所示的胺基酸序列；或

【0054】 (Ⅱ)重鏈可變區，其包含如 SEQ ID NO:111-134 中任一項所示的胺基酸序列，和輕鏈可變區，其包含如 SEQ ID NO:159-182 中任一項所示的胺基酸序列；或

【0055】 (Ⅲ)該重鏈可變區包含如 SEQ ID NO:89 所示的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含如 SEQ ID NO:137 所示的胺基酸序列；

【0056】 (IV)該重鏈可變區包含如 SEQ ID NO:106 所示的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含如 SEQ ID NO:154 所示的胺基酸序列；

【0057】 (V)該重鏈可變區包含如 SEQ ID NO:114 所示的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含如 SEQ ID NO:162 所示的胺基酸序列。

【0058】 在一些實施方式中，本發明所述抗體或其抗原結合片段，其中該抗體選自鼠源抗體、嵌合抗體、人源化抗體或全人抗體。在一些實施方式中，本發明該抗體或其抗原結合片段，其中該抗體為人源化抗體。

【0059】 在一些實施方式中，本發明所述抗體或其抗原結合片段，其中該抗原結合片段選自 Fab、Fab'、F(ab')2、Fv、scFv 和 sdAb。

【0060】 在一些實施方式中，本發明所述抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段是任何 IgG 亞型，如 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4，較佳為

IgG1 亞型。

【0061】 在一些實施方式中，本發明所述抗體或其抗原結合片段，其中該抗體包含以下序列或由其組成：

【0062】 (Ⅰ) 胺基酸序列如 SEQ ID NO: 183 所示或與其具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的重鏈，和胺基酸序列如 SEQ ID NO: 186 所示或與其具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的輕鏈；或

【0063】 (Ⅱ) 胺基酸序列如 SEQ ID NO: 184 所示或與其具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的重鏈，和胺基酸序列如 SEQ ID NO: 187 所示或與其具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的輕鏈；或

【0064】 (III)胺基酸序列如 SEQ ID NO: 185 所示或與其具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的重鏈，和胺基酸序列如 SEQ ID NO:188 所示或與其具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的輕鏈。

【0065】 在一些實施方式中，本發明所述抗體或其抗原結合片段，其中該抗體包含以下序列或由其組成：

【0066】 (Ⅰ) 胺基酸序列如 SEQ ID NO: 183 所示的重鏈，和胺基酸序列如 SEQ ID NO: 186 所示的輕鏈；或

【0067】 (Ⅱ) 胺基酸序列如 SEQ ID NO: 184 所示的重鏈，和胺基酸序列如 SEQ ID NO: 187 所示的輕鏈；或

【0068】 (III)胺基酸序列如 SEQ ID NO: 185 所示的重鏈，和胺基酸序列如 SEQ ID NO:188 所示的輕鏈。

【0069】 在一些實施方式中，本發明所述抗體或其抗原結合片段，其中該抗體包含以下序列或由其組成：

【0070】(Ⅰ)與 SEQ ID NO: 183 所示的胺基酸序列具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的重鏈，和胺基酸序列如 SEQ ID NO: 186 所示的輕鏈；或

【0071】(Ⅱ)與 SEQ ID NO: 184 所示的胺基酸序列具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的重鏈，和胺基酸序列如 SEQ ID NO: 187 所示的輕鏈；或

【0072】(III)與 SEQ ID NO: 185 所示的胺基酸序列具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的重鏈，和胺基酸序列如 SEQ ID NO: 188 所示的輕鏈。

【0073】在一些實施方式中，本發明該抗體或其抗原結合片段，其中該抗體包含以下序列或由其組成：

【0074】(Ⅰ) 胺基酸序列如 SEQ ID NO: 191、SEQ ID NO: 192 或 SEQ ID NO: 193 所示的重鏈，和胺基酸序列如 SEQ ID NO: 186 所示的輕鏈；或

【0075】(Ⅱ) 胺基酸序列如 SEQ ID NO: 194、SEQ ID NO: 195 或 SEQ ID NO: 196 所示的重鏈，和胺基酸序列如 SEQ ID NO: 187 所示的輕鏈。

【0076】在一些實施方式中，本發明所述的抗體或其抗原結合片段，其為鼠源抗體、嵌合抗體、人源化抗體、或全人抗體，或其抗原結合片段。

【0077】在一些實施方式中，本發明所述的抗體或其抗原結合片段，其中該抗原結合片段為 Fab、Fab'、F(ab')2、Fv、scFv 或 sdAb。

【0078】在一些實施方式中，本發明所述的抗體或其抗原結合片段，其中抗體或其抗原結合片段是任何 IgG 亞型，如 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4，較佳為 IgG1 亞型或 IgG4 亞型。

【0079】在另一個方面，本發明提供了一種分離的抗 BDCA2 抗體或其抗原結合片段，其具有以下特性中的一種或多種：

【0080】(1)與本發明的任何一種抗 BDCA2 抗體或其抗原結合片段結合相

同或者完全或部分重疊的人 BDCA2 蛋白的表位；

【0081】 (2)與本發明的任何一種抗 BDCA2 抗體或其抗原結合片段競爭結合人 BDCA2 蛋白的表位。

【0082】 在一些實施方式中，本發明的抗體或其抗原結合片段，其具有以下特性中的一種或多種：

【0083】 (1)以高親和力與人/食蟹猴 BDCA2 蛋白結合，例如，表現出 1.0×10^{-6} M 或更低的 K_D 值、5.0×10^{-7} M 或更低的 K_D 值、2.5×10^{-7} M 或更低的 K_D 值、1.0×10^{-7} M 或更低的 K_D 值、5.0×10^{-8} M 或更低的 K_D 值、2.5×10^{-8} M 或更低的 K_D 值、1.0×10^{-8} M 或更低的 K_D 值、5.0×10^{-9} M 或更低的 K_D 值、2.5×10^{-9} M 或更低的 K_D 值、1.0×10^{-9} M 或更低的 K_D 值、5.0×10^{-10} M 或更低的 K_D 值、2.5×10^{-10} M 或更低的 K_D 值、1.0×10^{-10} M 或更低的 K_D 值、5.0×10^{-11} M 或更低的 K_D 值或 2.5×10^{-11} M 或更低的 K_D 值；

【0084】 (2) 抑制 CpG-A 刺激人 PBMC 細胞釋放細胞因子 IFNα，例如，使得靶細胞的 IFNα 的產生減少了至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%或至少 95%；

【0085】 (3) 在與 BDCA2 結合後促進 BDCA2 從細胞表面的內吞，例如，使得細胞表面至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%或至少 95%的 BDCA2 分子發生內吞。

【0086】 在一些實施方式中，本發明所述的抗體是單株抗體。

【0087】 本發明還提供了一種多特異性抗體，包含本文所述抗體或其抗原結合片段的輕鏈可變區和重鏈可變區。

【0088】 本發明還提供了一種單鏈抗體，包含本文所述抗體或其抗原結合

片段的輕鏈可變區和重鏈可變區。

【0089】本發明還提供了一種免疫綴合物，其包含與治療劑或診斷劑綴合的本文所述抗體或其抗原結合片段，較佳地，治療劑或診斷劑是抗炎藥或免疫抑制劑。

【0090】在又一個方面，本發明提供了多核苷酸分子，其編碼本文所述的抗 BDCA2 抗體或其抗原結合片段。

【0091】在又一個方面，本發明提供了表達載體，其包含本文所述的多核苷酸分子，較佳地，該載體為真核表達載體。

【0092】在又一個方面，本發明提供了宿主細胞，其包含本文所述的多核苷酸分子或本文所述的表達載體，較佳地，該宿主細胞是真核細胞，更佳哺乳動物細胞。

【0093】在又一個方面，本發明提供了製備本文所述的抗 BDCA2 抗體或其抗原結合片段的方法，該方法包括在適合於該抗體或其抗原結合片段表達的條件下在本文所述的宿主細胞中表達該抗體或其抗原結合片段，並從該宿主細胞回收所表達的抗體或其抗原結合片段。

【0094】在又一個方面，本發明提供了醫藥組成物，其包含本文所述的抗 BDCA2 抗體或其抗原結合片段，和藥學上可接受的載體或賦形劑。

【0095】在又一個方面，本發明提供了藥物組合，其包含如本文所述的抗體或其抗原結合片段或醫藥組成物，以及一種或多種另外的治療劑。

【0096】在又一個方面，本發明提供了一種抑制受試者免疫細胞釋放細胞因子 IFNα 的方法，該方法包括將本文所述的抗 BDCA2 抗體或其抗原結合片段或醫藥組成物接觸受試者免疫細胞，較佳地，該免疫細胞為 CpG-A 刺激的 PBMC

細胞。

【0097】 在又一個方面，本發明提供了本文所述的抗體或其抗原結合片段、本文所述的醫藥組成物或本文所述的藥物組合在製備用於治療和/或預防BDCA2介導的疾病的藥物中的用途，較佳該疾病為炎症性疾病；更佳地，該炎症性疾病選自全身性紅斑狼瘡、盤狀狼瘡、狼瘡性腎炎、表皮性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、炎性腸疾病、全身性硬化症(硬皮病)、銀屑病、I型糖尿病、皮肌炎和多肌炎。

【0098】 在又一個方面，本發明提供了本文所述的抗體或其抗原結合片段、本文所述的醫藥組成物或本文所述的藥物組合，其用於治療和/或預防BDCA2介導的疾病，較佳該疾病為炎症性疾病；更佳地，該炎症性疾病選自全身性紅斑狼瘡、盤狀狼瘡、表皮性紅斑狼瘡、狼瘡性腎炎、類風濕性關節炎、炎性腸疾病、全身性硬化症(硬皮病)、銀屑病、I型糖尿病、皮肌炎和多肌炎。

【0099】 在又一個方面，本發明提供了一種治療和/或預防BDCA2介導的疾病或病症的方法，其包括向有需要的受試者施用治療或預防有效量的本文所述的抗體或其抗原結合片段、本文所述的醫藥組成物或本文所述的藥物組合，較佳該疾病為炎症性疾病；更佳地，該炎症性疾病選自全身性紅斑狼瘡、盤狀狼瘡、狼瘡性腎炎、表皮性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、炎性腸疾病、全身性硬化症(硬皮病)、銀屑病、I型糖尿病、皮肌炎和多肌炎。

【0100】 在又一個方面，本發明提供了一種試劑盒，其包括本文所述的抗體或其抗原結合片段、本文所述的醫藥組成物或本文所述的藥物組合，較佳其進一步包括給藥裝置。

【0101】 在又一個方面，本發明提供了一種使用本文所述的抗體或其抗原

結合片段或含有該抗體或其抗原結合片段的檢測組成物檢測 BDCA2 在樣品中的存在的方法。

【圖式簡單說明】

【0102】 圖 1 所示為 FACS 法檢測融合瘤抗體與表達人 BDCA2 分子的人 CHOK1-hBDCA2 穩定轉染細胞結合測定的結果。小圖 a 至 e 分別涉及來自不同融合瘤的抗體，如圖例所標註。

【0103】 圖 2 所示為 FACS 法檢測融合瘤抗體與表達食蟹猴 BDCA2 分子的 293F-cynoBDCA2 穩定轉染細胞結合。測定的結果。小圖 a 至 e 分別涉及來自不同融合瘤的抗體，如圖例所標註。

【0104】 圖 3 所示為 FACS 法檢測抗 BDCA2 嵌合抗體與人 CHOK1-hBDCA2 細胞結合測定的結果。小圖 a-c 分別涉及來自不同的嵌合抗體，如圖例所標註。

【0105】 圖 4 所示為人源化抗體內吞能力檢測。小圖 a 為 hu005 組人源化抗體以 100nM 濃度進行測定的結果。小圖 b 為 hu005 組人源化抗體以 10nM 濃度進行測定的結果。小圖 c 為 hu033 組人源化抗體以 100nM 濃度進行測定的結果。小圖 d 為 hu033 組人源化抗體以 10nM 濃度進行測定的結果。

【0106】 圖 5 所示為 FACS 法檢測 Fc 改造後抗體與細胞結合能力。小圖 a 為與 CHOK1-Human hBDCA2 細胞結合測定的結果。小圖 b 為與 293-Cyno BDCA2 細胞結合測定的結果。

【0107】 圖 6 所示為 FACS 檢測 Fc 改造後人源化抗體內吞能力。小圖 a 為人源化抗體以 100nM 濃度進行測定的 MFI 結果。小圖 b 為人源化抗體以 10nM

濃度進行測定的 MFI 結果。小圖 c 為人源化抗體以 1nM 濃度進行測定的 MFI 結果。小圖 d 為人源化抗體以 100nM 濃度進行測定的表面信號百分比。小圖 e 為人源化抗體以 10nM 濃度進行測定的表面信號百分比。小圖 f 為人源化抗體以 1nM 濃度進行測定的表面信號百分比。

【0108】 圖 7 所示為 Fc 改造後人源化抗體對 SLE-IC 引起的 PBMC 分泌 IFNa 抑制作用。

【實施方式】

定義

【0109】 除非另有說明，本發明的實施將採用分子生物學(包括重組技術)、微生物學、細胞生物學、生物化學和免疫學的常規技術，這些都在本領域的技術範圍內。

【0110】 為了可以更容易地理解本發明，某些科技術語具體定義如下。除非本文其它部分另有明確定義，否則本文所用的科技術語或表述都具有本發明所屬技術領域具有通常知識者通常理解的含義。關於本領域的定義及術語，專業人員至少部分地可以具體參考 Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel)。胺基酸殘基的縮寫遵循本領域中所用的指代 20 個常用 L-胺基酸之一的標準 3 字母和/或 1 字母代碼。本文(包括申請專利範圍)所用單數形式包括其相應的複數形式，除非文中另有明確規定。

【0111】 術語“約”在與數字數值聯合使用時意為涵蓋具有比指定數字數值小 5%的下限和比指定數字數值大 5%的上限的範圍內的數字數值，包括但不限於±5%、±2%、±1%和±0.1%，因為這些變化適於進行所揭露的方法。

【0112】術語“和/或”應理解為意指可選項中的任一項或可選項中的任意兩項或更多項的組合。

【0113】如本文所用，術語“或”應被理解為與如上定義的“和／或”具有相同的含義。例如，當分離列表中的項目時，“或”或“和／或”應被解釋為包容性的，即，包括數量或元素列表中的至少一個，但也包括多於一個，以及視需要地，額外的未列出的項目。只有明確指出相反的術語下，例如“只有一個”或“的確一個”或者在申請專利範圍中使用“由・・・組成”時，將指的是僅列出的一個數字或列表的一個元素。

【0114】除非上下文明確指出相反的情況，否則如本文所用，詞“一”和“一個”應理解為“至少一個”。

【0115】本文中的術語“BDCA2”是在 pDC 上特異性表達的 II 型 C-型凝集素 BDCA2，由 C-端的單個胞外糖類識別域(CRD)、從第 45 位天冬醯胺殘基至第 213 位異亮胺酸殘基的跨膜區和 N-端短的胞質尾區(不具有信號基序)組成。BDCA2 藉由相關的跨膜銜接子 FcεRIγ 發送胞內信號。抗體介導的 BDCA2 的結合導致脾酪胺酸激酶(SYK)募集到 FcεRIγ 的基於磷酸化免疫受體酪胺酸的活化基序(ITAM)。Syk 的活化導致 B 細胞連接體(BLNK)，Bruton 酪胺酸激酶(BTK)和磷脂酶 Cγ2(PLCγ2)的激活，從而導致 Ca^{2+}的流動。

【0116】術語“BDCA2”包括人 BDCA2 的變體、亞型、物種同源物或其他物種的 BDCA2 和具有 BDCA2 的至少一個共同表位的類似物，除非另有說明。該術語包括未處理的全長 BDCA2 以及由於在細胞中處理而產生的任何形式的 BDCA2。該術語涵蓋“全長”未加工的 BDCA2 以及由細胞內加工產生的任何形式的 BDCA2 或其任何片段，例如剪接變體或等位基因變體。在一個實施方式中，

BDCA2是指來自人或食蟹猴BDCA2全長或其片段(諸如其缺乏信號肽的成熟片段)。

【0117】術語“免疫應答”是指由例如淋巴細胞、抗原呈遞細胞、吞噬細胞、粒細胞和由上述細胞或肝產生可溶性大分子(包括抗體、細胞因子和補體)的作用，該作用導致從人體選擇性損害、破壞或清除侵入的病原體、感染病原體的細胞或組織、癌細胞或者在自體免疫或病理性炎症的情況下的正常人細胞或組織。

【0118】術語“人漿細胞樣樹突細胞(pDC)”是一種響應 toll 樣受體(TLR)配體而分泌I型干擾素(IFN)的骨髓衍生細胞的特化群體。pDC是細胞免疫的關鍵環節，涉及免疫應答和抗原耐受的誘導和啟動。pDC與普通DC不同，例如它們藉由受體介導的內吞作用獲取抗原等等。藉由模式識別受體激活的pDC產生的I型干擾素，還可以呈遞抗原，從而將固有免疫應答和獲得性免疫應答相關聯。與此同時，pDC 的過度激活也可能對兌免疫應答過程產生負面影響，例如可能導致自身免疫病。

【0119】術語“信號轉導途徑”或“信號轉導活性”是指通常由蛋白質間相互作用諸如生長因子對受體的結合啟動的生化因果關係，該關係導致信號從細胞的一部分傳遞至細胞的另一部分。一般地，傳遞包括引起信號轉導的系列反應中的一種或多種蛋白質上的一個或多個酪胺酸、絲胺酸或蘇胺酸殘基的特定磷酸化。倒數第二過程通常包括細胞核事件，從而導致基因表達的變化。

【0120】術語“活性”或“生物活性”，或術語“生物性質”或“生物特徵”此處可互換使用，包括但不限於表位/抗原親和力和特異性、在體內或體外中和或拮抗BDCA2活性的能力、IC_{50}、抗體的體內穩定性和抗體的免疫原性質。本領域公知的抗體的其它可鑑定的生物學性質或特徵包括，例如，交叉反應性(即通常與靶

定肽的非人同源物，或與其它蛋白質或組織的交叉反應性)，和保持哺乳動物細胞中蛋白質高表達水平的能力。使用本領域公知的技術觀察、測定或評估前面提及的性質或特徵，該技術包括但不局限於 ELISA、FACS 或 BIACORE 等離子體共振分析、不受限制的體外或體內中和測定、受體結合、細胞因子或生長因子的產生和/或分泌、信號轉導和不同來源(包括人類、靈長類或任何其它來源)的組織切片的免疫組織化學。

【0121】 術語“抗體”是指具有所需生物活性的任何形式的抗體。因此，其以最廣義使用，具體包括但不限於單株抗體(包括全長單株抗體)、多株抗體、多特異性抗體(例如雙特異性抗體)、人源化抗體、全人抗體、嵌合抗體和駱駝源化單結構域抗體。

【0122】 術語“分離的抗體”是指結合化合物的純化狀態，且在這種情況下意指該分子基本不含其它生物分子，例如核酸、蛋白質、脂質、糖或其它物質例如細胞碎片和生長培養基。術語“分離(的)”並非意指完全不存在這類物質或不存在水、緩衝液或鹽，除非它們以明顯干擾本文所述結合化合物的實驗或治療應用的量存在。

【0123】 術語“單株抗體”是指獲自基本均質抗體群的抗體，即組成該群的各個抗體除可少量存在的可能天然存在的突變之外是相同的。單株抗體是高度特異性的，針對單一抗原表位。相比之下，常規(多株)抗體製備物通常包括大量針對不同表位(或對不同表位有特異性)的抗體。修飾語“單株”表明獲自基本均質抗體群的抗體的特徵，且不得解釋為需要藉由任何特定方法產生抗體。

【0124】 術語“全長抗體”，是指在天然存在時包含至少四條肽鏈的免疫球蛋白分子：兩條重(H)鏈和兩條輕(L)鏈藉由二硫鍵互相連接。每一條重鏈由重鏈

可變區(在本文中縮寫為 VH)和重鏈恆定區(在本文中縮寫為 CH)組成。重鏈恆定區由 3 個結構域 CH1、CH2 和 CH3 組成。每一條輕鏈由輕鏈可變區(在本文中縮寫為 VL)和輕鏈恆定區組成。輕鏈恆定區由一個結構域 CL 組成。VH 和 VL 區可被進一步細分為具有高可變性的互補決定區(CDR)和其間隔以更保守的稱為框架區(FR)的區域。每一個 VH 或 VL 區由按下列順序：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4 從胺基末端至羧基末端排列的 3 個 CDR 和 4 個 FR 組成。重鏈和輕鏈的可變區含有與抗原相互作用的結合結構域。抗體的恆定區可介導免疫球蛋白對宿主組織或因子(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(Clq))的結合。

【0125】 術語抗體("親代抗體")的"抗原結合片段"包括抗體的片段或衍生物，通常包括親代抗體的抗原結合區或可變區(例如一個或多個 CDR)的至少一個片段，其保持親代抗體的至少一些結合特異性。抗體的結合片段的實例包括但不限於本領域所熟知的 Fab，Fab'，$F(ab')_2$ 和 Fv 片段；雙抗體；線性抗體；單鏈抗體分子，例如 sc-Fv；由抗體片段形成的奈米抗體(nanobody)和多特異性抗體。在本發明的一些較佳實施方案中，本發明的抗原結合片段選自 Fab，Fab'，$F(ab')_2$ 和 Fv 片段；雙抗體；線性抗體；單鏈抗體分子，例如 sc-Fv；由抗體片段形成的奈米抗體(nanobody)和多特異性抗體。當抗原的結合活性在莫耳濃度基礎上表示時，結合片段或衍生物通常保持其抗原結合活性的至少 10%。較佳結合片段或衍生物保持親代抗體的抗原結合親和力的至少 20%、50%、70%、80%、90%、95%或 100%或更高。還預期抗體的抗原結合片段可包括不明顯改變其生物活性的保守或非保守胺基酸取代(稱為抗體的"保守變體"或"功能保守變體")。術語"結合化合物"是指抗體及其結合片段兩者。

【0126】 術語“單鏈 Fv”或“scFv”抗體是指包含抗體的 VH 和 VL 結構域的抗體片段，其中這些結構域存在於單條多肽鏈中。Fv 多肽一般還包含 VH 和 VL 結構域之間的多肽接頭，其使 scFv 能夠形成用於抗原結合的所需結構。

【0127】 術語“結構域抗體”是只含有重鏈可變區或輕鏈可變區的免疫功能性免疫球蛋白片段。在某些情況下，兩個或更多個 VH 區與肽接頭共價連接形成二價結構域抗體。二價結構域抗體的 2 個 VH 區可靶向相同或不同的抗原。

【0128】 術語“二價抗體”包含 2 個抗原結合部位。在某些情況下，2 個結合部位具有相同的抗原特異性。然而，二價抗體可以是雙特異性的。

【0129】 術語“雙抗體”是指具有兩個抗原結合部位的小抗體片段，該片段包含在同一多肽鏈(VH-VL 或 VL-VH)中與輕鏈可變結構域(VL)連接的重鏈可變結構域(VH)。藉由使用短得不允許在同一鏈的兩個結構域之間配對的接頭，迫使該結構域與另一鏈的互補結構域配對並產生兩個抗原結合部位。

【0130】 術語“鼠源抗體”或“融合瘤抗體”在本揭露中為根據本領域知識和技能製備的抗 BDCA2 的單株抗體。製備時用 BDCA2 抗原注射試驗對象，然後分離表達具有所需序列或功能特性的抗體的融合瘤。融合瘤技術是藉由融合兩種細胞，並且同時還保持兩者的主要特徵。這兩種細胞分別是經抗原免疫的小鼠脾細胞和小鼠骨髓瘤細胞。被特異性抗原免疫的小鼠脾細胞(B 淋巴細胞)的主要特徵是它的抗體分泌功能，但不能在體外連續培養，小鼠骨髓瘤細胞則可在培養條件下無限分裂、增殖，即具有所謂永生性。在選擇培養基的作用下，只有 B 細胞與骨髓瘤細胞融合的雜交細胞才能具有持續培養的能力，形成同時具備抗體分泌功能和保持細胞永生性兩種特徵的細胞株。在一些實施方案中，本發明藉由使用 BDCA2 蛋白免疫小鼠，再獲取小鼠的脾細胞和骨髓瘤細胞融合，獲得能夠

表達陽性抗體的融合瘤細胞。

【0131】 術語“嵌合抗體”是具有第一抗體的可變結構域和第二抗體的恆定結構域的抗體，其中第一抗體和第二抗體來自不同物種。通常，可變結構域獲自齧齒動物等的抗體(“親代抗體”)，而恆定結構域序列獲自人抗體，使得與親代齧齒動物抗體相比，所得嵌合抗體在人受試者中誘導不良免疫應答的可能性較低。在本發明的一些實施方案中，該齧齒動物是小鼠或大鼠。在本發明的一些較佳的實施方案中，嵌合抗體對抗原的親和力不低於或幾乎不低於親本鼠抗體。

【0132】 術語“人源化抗體”是指含有來自人和非人(例如小鼠、大鼠)抗體的序列的抗體形式。一般而言，人源化抗體包含基本所有的至少一個、通常兩個可變結構域，其中所有或基本所有的超變環相當於非人免疫球蛋白的超變環，而所有或基本所有的構架(FR)區是人免疫球蛋白序列的構架區。人源化抗體視需要可包含至少一部分的人免疫球蛋白恆定區(Fc)。

【0133】 術語“全人抗體”是指只包含人免疫球蛋白蛋白質序列的抗體。如在小鼠中、在小鼠細胞中或在來源於小鼠細胞的融合瘤中產生，則全人抗體可含有鼠糖鏈。同樣，“小鼠抗體”是指僅包含小鼠免疫球蛋白序列的抗體。或者，如果在大鼠中、在大鼠細胞中或在來源於大鼠細胞的融合瘤中產生，則全人抗體可含有大鼠糖鏈。同樣，“大鼠抗體”是指僅包含大鼠免疫球蛋白序列的抗體。

【0134】 “同種型”抗體是指由重鏈恆定區基因提供的抗體種類(例如，IgM、IgE、IgG 諸如 IgG1、IgG2 或 IgG4)。同種型還包括這些種類之一的修飾形式，其中修飾已被產生來改變 Fc 功能，例如以增強或減弱效應子功能或對 Fc 受體的結合。

【0135】 本文術語“Fc 區”用於定義包含至少一部分恆定區的免疫球蛋白重

鏈的 C 端區域。該術語包括天然序列 Fc 區和變異 Fc 區。在一些實施方案中，人 IgG 重鏈 Fc 區從 Cys226 或 Pro230 延伸至重鏈的羧基末端。但是，Fc 區的 C 端賴胺酸(Lys447)可能存在或不存在(此段中的編號是根據 EU 編號系統，也稱為 EU 索引，如 Rabat 等人，Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991)。

【0136】 術語“表位”指能夠與抗體特異性結合的蛋白質決定簇。表位通常由各種化學活性表面分子諸如胺基酸或糖側鏈組成，並且通常具有特定三維結構特徵以及特定電荷特徵。構象性表位和非構象性表位的區別在於在變性溶劑存在下，與前者而非與後者的結合喪失。

【0137】 本文中所描述的術語“交叉反應”指的是對人類、猴、和/或鼠源(小鼠或大鼠)相同靶分子的抗原片段的結合。因此，“交叉反應”應被理解為抗原結合分子(例如，抗體)與在不同物種中表達的同類分子(例如，BDCA2)的種屬間反應。識別人 BDCA2、猴、和/或鼠 BDCA2(小鼠或大鼠)的單株抗體的交叉反應特異性可藉由 FACS 分析確定。

【0138】 “親和力”或“結合親和力”指反映結合對子的成員之間相互作用的固有結合親和力。分子 X 對其配偶物 Y 的親和力可以通常由平衡解離常數(K_D)代表，平衡解離常數是解離速率常數和結合速率常數(分別是 k_{dis} 和 k_{on})的比值。親和力可以由本領域已知的常見方法測量。在本發明的一些實施方案中，利用表面電漿共振(SPR)技術測量親和力，例如本發明的抗體與抗原之間的親和力。在本發明的一些較佳的實施方案中，用於測量親和力的一個具體方法是本文中的 BIAcore 法。

【0139】 術語“不結合”蛋白或細胞是指，不與蛋白或細胞結合，或者不以

高親和力與其結合，即結合蛋白或細胞的 K_D 為 1.0×10^{-6} M 或更高，更佳 1.0×10^{-5} M 或更高，更佳 1.0×10^{-4} M 或更高、1.0×10^{-3} M 或更高，更佳 1.0×10^{-2} M 或更高。

【0140】 術語“高親和性”對於 IgG 抗體而言，是指對於抗原的 K_D 為 1.0×10^{-6} M 或更低，較佳 5.0×10^{-8} M 或更低，更佳 1.0×10^{-8} M 或更低、5.0×10^{-9} M 或更低，更佳 1.0×10^{-9} M 或更低。對於其他抗體亞型，“高親和性”結合可能會變化。例如，IgM 亞型的“高親和性”結合是指 K_D 為 10^{-6} M 或更低，較佳 10^{-7} M 或更低，更佳 10^{-8} M 或更低。

【0141】 術語“抗體依賴的細胞毒性”、“抗體依賴的細胞介導的細胞毒性”或“ADCC”是指細胞介導的免疫防禦，其中免疫系統效應細胞主動地將細胞膜表面抗原與抗體結合的靶細胞裂解。

【0142】 術語“補體依賴的細胞毒性”或“CDC”是指 IgG 和 IgM 抗體的效應功能，當與表面抗原結合時引發典型的補體途徑，包括形成膜攻擊複合體以及靶細胞裂解。。

【0143】 術語“核酸”、“多核苷酸”、“核酸分子”以及“多核苷酸分子”在本文中可互換地使用(除非上下文另有指明)，並且是指脫氧核糖核酸(DNA)或核糖核酸(RNA)及其呈單鏈或雙鏈形式的聚合物。除非明確地限制，否則術語包括具有與參照核酸相似的結合性質並且以與天然存在的核苷酸相似的方式被代謝的含有已知的天然核苷酸的類似物的核酸(參見，屬於 Kariko 等人的美國專利 No. 8,278,036，其揭露了尿苷被假尿苷替代的 mRNA 分子，合成該 mRNA 分子的方法以及用於在體內遞送治療性蛋白的方法)。除非另有所指，否則特定核酸序列還隱含地包括其保守修飾的變體(例如，簡併密碼子取代)、等位基因、直系同源

物、SNP 和互補序列以及明確指出的序列。具體地，簡併密碼子取代可藉由生成其中一個或多個選擇的(或全部)密碼子的第三位被混合鹼基和/或脫氧肌苷殘基取代的序列來實現(Batzer 等人，Nucleic Acid Res. 19:5081 (1991)；Ohtsuka 等人，J. Biol. Chem. 260:2605-2608 (1985);和 Rossolini 等人，Mol. Cell. Probes 8:91-98(1994))。

【0144】“構建體”是指任何重組多核苷酸分子(諸如質粒、黏粒、病毒、自主複製多核苷酸分子、噬菌體或線性或環狀單鏈或雙鏈 DNA 或 RNA 多核苷酸分子)，其可衍生自任何來源，能夠與基因組整合或自主複製，其中包含已經以功能操作的方式連接(即，可操作地連接)的一或多個多核苷酸分子。在本發明的一些較佳的實施方案中，重組構建體包含可操作地連接至轉錄起始調節序列的本發明的多核苷酸，這些序列會驅動和/或導引本發明的多核苷酸在宿主細胞中的轉錄。可使用異源及非異源(即，內源)啟動子兩者驅動和/或導引本發明的多核苷酸的表達。

【0145】“載體”是指任何重組多核苷酸構建體，該構建體可用於轉化的目的(即將異源 DNA 引入到宿主細胞中)。一種類型的載體為“質粒”，是指環狀雙鏈 DNA 環，可將額外 DNA 區段連接至該環中。另一類型的載體為病毒載體，其中可將額外 DNA 區段連接至病毒基因組中。某些載體能夠在被引入到的宿主細胞中自主複製(例如，具有細菌複製起點的細菌載體及游離型哺乳動物載體)。在引入到宿主細胞中後，其他載體(例如，非游離型哺乳動物載體) 整合至宿主細胞的基因組中，且因此與宿主基因組一起複製。此外，某些載體能夠導引被操作性連接的基因的表達。本文將此類載體稱為“表達載體”。

【0146】本文所用術語“表達載體”是指能夠在轉化、轉染或轉導至宿主細

胞中時複製及表達目的基因的核酸分子。表達載體包含一或多個表型選擇標記及複製起點，以確保維護載體及以在需要的情況下於宿主內提供擴增。在本發明的一些較佳的實施方案中，本發明的表達載體包含本發明的構建體和/或本發明的多核苷酸。

【0147】 用於細胞或受體的操作“活化”、“刺激”和“處理”可具有相同含義，例如細胞或受體用配體活化、刺激或處理，除非上下文另外或明確規定。“配體”包括天然和合成配體，例如細胞因子、細胞因子變體、類似物、突變蛋白和來源於抗體的結合化合物。“配體”還包括小分子，例如細胞因子的肽模擬物和抗體的肽模擬物。“活化”可指藉由內部機制以及外部或環境因素調節的細胞活化。“應答/反應”，例如細胞、組織、器官或生物體的應答，包括生化或生理行為(例如生物區室內的濃度、密度、黏附或遷移、基因表達速率或分化狀態)的改變，其中改變與活化、刺激或處理有關，或者與例如遺傳編程等內部機制有關。

【0148】 如本文中所用，術語“BDCA2 介導的疾病”是指在起病、進展或遷延等過程中有 BDCA2 的參與的疾病，例如涉及 BDCA2 的激活(例如，異常激活或過度激活)，並且 BDCA2 的參與直接或間接產生了如下影響中的至少一種：疾病起始/發生；疾病的病理改變增加/加深；疾病影響的部位/範圍擴大；疾病帶來的機體損傷加重；疾病產生的痛苦增加；疾病對治療措施不敏感/抵抗；疾病的自愈傾向下降和疾病的預後變差。在本發明的一些實施方案中，BDCA2 介導的疾病是炎症性疾病；在本發明的一些具體的實施方案中，該 BDCA2 介導的疾病是全身性紅斑狼瘡、盤狀狼瘡、狼瘡性腎炎、表皮性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、炎性腸疾病、全身性硬化症(硬皮病)、銀屑病、I 型糖尿病、皮肌炎和/或多肌炎。

【0149】如本文中所用，術語任何疾病或病症的“治療”或“醫治”在一個實施方式中是指改善疾病或病症(即，減緩或阻止或減少疾病的進展或其臨床症狀的至少一個)。在另一個實施方式中，“治療”或“醫治”是指緩解或改善至少一個身體參數，包括可能不能被患者辨別出的那些物理參數。在另一個實施方式中，“治療”或“醫治”是指在身體上(例如，可辨別的症狀的穩定)、生理上(例如，身體參數的穩定)或在這兩方面調節疾病或病症。除非在本文中明確描述，否則用於評估疾病的治療和/或預防的方法在本領域中通常是已知的。

【0150】“受試者”包括任何人或非人動物。術語“非人動物”包括所有脊椎動物，例如哺乳動物和非哺乳動物，諸如非人靈長類動物、綿羊、狗、貓、馬、牛、雞、兩棲動物、爬行動物等。如本文中所用，術語“cyno”或“食蟹猴”是指食蟹猴或源自食蟹猴的。

【0151】“聯合”一種或多種其它治療劑的施用包括同時(共同)施用和任意次序的連續施用。

【0152】“治療有效量”、“治療有效劑量”和“有效量”是指本發明的 BDCA2 抗體或其抗原結合片段當單獨或與其它治療藥物組合給予細胞、組織或受試者時，有效預防或改善一種或多種疾病或病況的症狀或該疾病或病況的發展的量。治療有效劑量還指足以導致症狀改善的抗體或其抗原結合片段的量，例如治療、治癒、預防或改善相關醫學病況或者提高這類病況的治療、治癒、預防或改善的速度的量。當對個體施用單獨給予的活性成分時，治療有效劑量僅是指該成分。當組合施用時，治療有效劑量是指引起治療效果的活性成分的綜合量，不論是組合、依次給予還是同時給予。治療劑的有效量將導致診斷標準或參數提高至少 10%，通常至少 20%，較佳至少約 30%，更佳至少 40%，最佳至少 50%。

【0153】“藥學上可接受的載體”是指藥物製劑或組成物中除活性成分以外的對受試者無毒的成分。藥學上可接受的載體包括但不限於緩衝劑，賦形劑，穩定劑或防腐劑。

【0154】**抗 BDCA2 抗體**

在一個方面，本發明提供了特異性結合 BDCA2 的抗體或其抗原結合片段。術語“抗 BDCA2 抗體”、“抗 BDCA2”、“BDCA2 抗體”或“結合 BDCA2 的抗體”是指能夠以足夠的親合力結合 BDCA2 蛋白或其片段以致該抗體可以用作靶向 BDCA2 的診斷劑和/或治療劑。

【0155】在一些實施方案中，本發明抗體結合人或食蟹猴 BDCA2 蛋白。在一些實施方案中，本發明抗體結合 CHOK1-humanBDCA2 細胞或 293F-cynoBDCA2 細胞。在一些實施方案中，本發明抗體抑制 CpG-A 刺激人 PBMC 細胞釋放細胞因子 IFNα。在一些實施方案中，本發明抗體具有較強的內吞能力。

【0156】可採用用於產生抗體的任何合適方法來產生本發明的抗體。任何合適形式的 BDCA2 都可用作產生抗體的免疫原(抗原)。藉由舉例而非限制，任何 BDCA2 變體或其片段都可用作免疫原。在一些實施方式中，產生鼠源的單株抗 BDCA2 抗體的融合瘤細胞可藉由本領域公知的方法產生。

【0157】來源於齧齒動物(如小鼠)的抗體在體內用作治療藥物時可能引起不需要的抗體免疫原性，重複使用導致人體產生針對治療性抗體的免疫應答，這類免疫應答至少導致喪失治療功效，而嚴重的則導致潛在致死過敏反應。降低齧齒動物抗體的免疫原性的一種方法包括嵌合抗體的產生，其中將小鼠可變區與人恆定區融合(Liu 等(1987)Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84 :3439-43)。然而，嵌合抗體中的完整齧齒動物可變區的保留仍可能在患者中引起有害的免疫原性。將齧

齒動物可變結構域的互補決定區(CDR)環移植到人構架上(即人源化)已被用於進一步將齧齒動物序列減至最低(Jones 等(1986)Nature 321 :522；Verhoeyen 等(1988)Science 239:1534)。在一些實施方案中，本發明的抗體是嵌合抗體。在一些較佳的實施方案中，本發明的抗體是人源化抗體。在本發明的一些較佳的實施方案中，本發明的鼠源抗體、嵌合抗體和/或人源抗體與抗原人 BDCA2 或食蟹猴 BDCA2 的親和力體現為 1.0×10^{-6} M 或更低的 K_D 值、5.0×10^{-7} M 或更低的 K_D 值、2.5×10^{-7} M 或更低的 K_D 值、1.0×10^{-7} M 或更低的 K_D 值、5.0×10^{-8} M 或更低的 K_D 值、2.5×10^{-8} M 或更低的 K_D 值、1.0×10^{-8} M 或更低的 K_D 值、5.0×10^{-9} M 或更低的 K_D 值、2.5×10^{-9} M 或更低的 K_D 值、1.0×10^{-9} M 或更低的 K_D 值、5.0×10^{-10} M 或更低的 K_D 值、2.5×10^{-10} M 或更低的 K_D 值、1.0×10^{-10} M 或更低的 K_D 值。

【0158】 本發明抗 BDCA2 鼠源抗體的輕鏈和重鏈可變區及 CDR 的胺基酸序列如表 2 所示。

【0159】 在一些實施方式中，本發明的嵌合或人源化抗體可基於該製備的鼠單株融合瘤抗體的序列來製備。編碼重鏈和輕鏈免疫球蛋白的 DNA 可以從目標鼠融合瘤中獲得，並且使用標準分子生物學技術進行工程改造以包含非鼠(例如人)免疫球蛋白序列。

【0160】 在一些實施方式中，本發明所述的嵌合 BDCA2 抗體，可使用本領域已知的方法將融合瘤來源的免疫球蛋白重鏈和輕鏈可變區與人 IgG 恆定區有效連接(參見例如屬 Cabilly 等人的美國專利 No.4,816,567)，獲得嵌合型重鏈和嵌合型輕鏈來製備。在一些實施方式中，本發明的嵌合抗體包含的恆定區可選自任何人 IgG 亞型，如 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4，較佳 IgG1。

【0161】 在一些實施方式中，本發明的嵌合 BDCA2 抗體可由嵌合型輕鏈

與嵌合型重鏈表達質粒"混合和匹配"轉染表達細胞獲得，此類"混合和匹配"的抗體的 BDCA2 結合可使用上述結合測定和其它常規結合測定(例如，ELISA)來進行測試。

【0162】本發明所述抗體的可變區 CDR 的精確胺基酸序列邊界可使用許多公知的方案的任何方案來確定，包括基於抗體的三維結構和 CDR 環的拓撲學的 Chothia(Chothia 等人.(1989)Nature 342:877-883；Al-Lazikani 等人,"Standard conformations for the canonical structures of immunoglobulins",Journal of Molecular Biology,273,927-948(1997))、基於抗體序列可變性的 Kabat(Kabat 等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest，第 4 版，U.S. Department of Health and Human Services,National Institutes of Health(1987))，AbM(University of Bath)，Contact(University College London)，國際 ImMunoGeneTics database(IMGT) (1999 Nucleic Acids Research,27,209-212)，以及基於利用大量晶體結構的近鄰傳播聚類(affinity propagation clustering)的 North CDR 定義。

【0163】除非另有說明，否則本發明抗體的 CDR 可以由所屬技術領域具有通常知識者根據本領域的任何方案(例如不同的指派系統或組合)確定邊界。

【0164】應該注意，基於不同的指派系統獲得的同一抗體的可變區的 CDR 的邊界可能有所差異。即不同指派系統下定義的同一抗體可變區的 CDR 序列有所不同。因此，在涉及用本發明定義的具體 CDR 序列限定抗體時，該抗體的範圍還涵蓋了這樣的抗體，其可變區序列包含所述的具體 CDR 序列，但是由於應用了不同的方案(例如不同的指派系統或組合)而導致其所聲稱的 CDR 邊界與本發明所定義的具體 CDR 邊界不同。

【0165】具有不同特異性(即，針對不同抗原的不同結合位點)的抗體具有

不同的 CDR。然而，儘管 CDR 在抗體與抗體之間是不同的，但是 CDR 內只有有限數量的胺基酸位置直接參與抗原結合。使用 Kabat、Chothia、AbM、Contact 和 North 方法中的至少兩種，可以確定最小重疊區域，從而提供用於抗原結合的“最小結合單位”。最小結合單位可以是 CDR 的一個子部分。正如所屬技術領域具有通常知識者明瞭，藉由抗體的結構和蛋白折疊，可以確定 CDR 序列其餘部分的殘基。因此，本發明也考慮本文所給出的任何 CDR 的變體。例如，在一個 CDR 的變體中，最小結合單位的胺基酸殘基可以保持不變，而根據 Kabat 或 Chothia 定義的其餘 CDR 殘基可以被保守胺基酸殘基替代。

【0166】本發明將各種嵌合型重鏈和輕鏈表達質粒混合配對轉染表達細胞，其抗 BDCA2 嵌合抗體。

【0167】本發明所述的人源化抗體，可以使用本領域已知的方法將鼠源 CDR 區插入人種系框架區。參見 Winter 等人的美國專利 No.5,225,539 及 Queen 等人的美國專利 No.5,530,101；5,585,089；5,693,762 和 6,180,370。

【0168】本發明抗 BDCA2 人源化抗體 Hu033-03、Hu033-20 和 Hu005-04 的輕鏈和重鏈胺基酸序列如下所示。其餘人源化抗體 LC 和 HC 的可變區外的序列與 Hu033-03、Hu033-20 和 Hu005-04 的相應序列相同。

【0169】Hu033-03-HC-IgG1：SEQ ID NO:183(HCDR1-HCDR3 分別為 SEQ ID NO:52、39 和 53)

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVSTIS
SGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDY
AYYFDFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP

SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0170】 Hu033-03-LC：SEQ ID NO:186(LCDR1-LCDR3 分別為 SEQ ID NO:54、55 和 42)

DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSFRTSHLMHWYQQKPGQPPKLLIYG
ASNLESGVPARFSGSGSETDFTLTINPVEAEDTANYFCQQSIEDPPTFGGGTKV
EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG
NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
RGEC

【0171】 Hu033-20-HC-IgG1：SEQ ID NO:184(HCDR1-HCDR3 分別為 SEQ ID NO:52、39 和 53)

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWVRQAPGKRLEWVSTIS
SGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARQIYYDY
AYYFDFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0172】 Hu033-20-LC：SEQ ID NO:187(LCDR1-LCDR3 分別為 SEQ ID

NO:54、55 和 42)

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVSFRTSHLMHWYQQKPGQPPKLLIY
GASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSIEDPPTFGGGTK
VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

【0173】 Hu005-04-HC-IgG1：SEQ ID NO:185(HCDR1-HCDR3 分別為 SEQ ID NO:11、12 和 13)

QVQLQQSGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSLTNYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWS
GESTDYDAAFISRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGY
VMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS
NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0174】 Hu005-04-LC：SEQ ID NO:188(LCDR1-LCDR3 分別為 SEQ ID NO:86、15 和 16)

DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCKASQSIDYdaIGYLNWYQQKPGQPPKLLIYAA
SNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCQQSNEDPPTFGQGTKL
EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG
NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN

RGEC

【0175】在一些實施方式中，胺基酸變化包括胺基酸缺失、插入或置換。在一些實施方式中，本發明的抗 BDCA2 抗體或其抗原結合片段包括具有已藉由胺基酸缺失、插入或置換突變的，但仍與上述抗體(特別地在上述序列中描繪的 CDR 區中)有至少約 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的胺基酸序列的那些抗體。在一些實施方式中，本發明的抗體與具體序列中描繪的 CDR 區相比較時，在 CDR 區中已藉由胺基酸缺失、插入或置換的胺基酸突變不超過 1、2、3、4 或 5 個。在一些實施方式中，本發明的抗體與具體序列中框架區相比較時，在框架區中已藉由胺基酸缺失、插入或置換的胺基酸突變不超過 1、2、3、4 或 5 個。

【0176】在一些實施方式中，本發明人源化抗體 Hu033-03 和 Hu033-20 的 Fc 區進行突變，包括 S239D/I332E、G236A/S239D/I332E 和 G236A/I332E，產生以下抗體：Hu033-03-T1、Hu033-03-T2、Hu033-03-T3、Hu033-20-T1、Hu033-20-T2、Hu033-20-T3，其輕鏈和重鏈胺基酸序列如下所示：

【0177】Hu033-03-T1-HC：SEQ ID NO:191

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVSTIS
SGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDY
AYYFDFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN

QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0178】 Hu033-03-T2-HC：SEQ ID NO:192

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVSTIS
SGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDY
AYYFDFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0179】 Hu033-03-T3-HC：SEQ ID NO:193

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVSTIS
SGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDY
AYYFDFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0180】 Hu033-03-T1/T2/T3-LC：SEQ ID NO:186

DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSFRTSHLMHWYQQKPGQPPKLLIYG
ASNLESGVPARFSGSGSETDFTLTINPVEAEDTANYFCQQSIEDPPTFGGGTKV
EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG
NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
RGEC

【0181】 Hu033-20-T1-HC：SEQ ID NO:194

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWVRQAPGKRLEWVSTIS
SGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARQIYYDY
AYYFDFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0182】 Hu033-20-T2-HC：SEQ ID NO:195

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWVRQAPGKRLEWVSTIS
SGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARQIYYDY
AYYFDFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK

SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0183】 Hu033-20-T3-HC：SEQ ID NO:196

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWVRQAPGKRLEWVSTIS
SGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARQIYYDY
AYYFDFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0184】 Hu033-20-T1/T2/T3-LC：SEQ ID NO:187

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVSFRTSHLMHWYQQKPGQPPKLLIY
GASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSIEDPPTFGGGTK
VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

【0185】 術語“百分比(%)胺基酸序列同一性”或簡稱“同一性”定義為在將胺基酸序列進行比對(並在必要時導入空位)以獲取最大百分比序列同一性，且不將任何保守取代視為序列同一性的部分之後，候選胺基酸序列中的胺基酸殘基與參比胺基酸序列中的相同胺基酸殘基的百分比。可使用本領域各種方法進行序列比對以便測定百分比胺基酸序列同一性，例如，使用公眾可得到的計算機軟件如 BLAST、BLAST-2、ALIGN 或 MEGALIGN(DNASTAR)軟件。所屬技術領

域具有通常知識者可以決定測量比對的適宜參數，包括對所比較的序列全長獲得最大比對所需的任何算法。

【0186】因此，在一些實施方案中，本發明的抗體包含如下表 A 任一組合所示的 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。

【0187】表 A

組合#	HCDR1,其包含或由以下序列(或與其具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的序列)組成	HCDR2,其包含或由以下序列(或與其具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的序列)組成	HCDR3,其包含或由以下序列(或與其具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的序列)組成	LCDR1,其包含或由以下序列(或與其具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的序列)組成	LCDR2,其包含或由以下序列(或與其具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的序列)組成	LCDR3,其包含或由以下序列(或與其具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的序列)組成
1	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:4	SEQ ID NO:5	SEQ ID NO:6
2	SEQ ID NO:7	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:8	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO:6
3	SEQ ID NO:11	SEQ ID NO:12	SEQ ID NO:13	SEQ ID NO:14	SEQ ID NO:15	SEQ ID NO:16
4	SEQ ID NO:17	SEQ ID NO:12	SEQ ID NO:13	SEQ ID NO:18	SEQ ID NO:15	SEQ ID NO:16
5	SEQ ID NO:19	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:21	SEQ ID NO:22	SEQ ID NO:23	SEQ ID NO:24

6	SEQ ID NO:25	SEQ ID NO:26	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:30
7	SEQ ID NO:31	SEQ ID NO:32	SEQ ID NO:33	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:35	SEQ ID NO:36
8	SEQ ID NO:25	SEQ ID NO:26	SEQ ID NO:37	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:30
9	SEQ ID NO:38	SEQ ID NO:39	SEQ ID NO:40	SEQ ID NO:41	SEQ ID NO:15	SEQ ID NO:42
10	SEQ ID NO:31	SEQ ID NO:43	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:44	SEQ ID NO:45	SEQ ID NO:30
11	SEQ ID NO:31	SEQ ID NO:46	SEQ ID NO:47	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:48	SEQ ID NO:49
12	SEQ ID NO:31	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:47	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:48	SEQ ID NO:49
13	SEQ ID NO:31	SEQ ID NO:46	SEQ ID NO:47	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:51	SEQ ID NO:49
14	SEQ ID NO:25	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:47	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:51	SEQ ID NO:49
15	SEQ ID NO:31	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:47	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:51	SEQ ID NO:49
16	SEQ ID NO:25	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:47	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:51	SEQ ID NO:49
17	SEQ ID NO:52	SEQ ID NO:39	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:54	SEQ ID NO:55	SEQ ID NO:42

18	SEQ ID NO:25	SEQ ID NO:56	SEQ ID NO:47	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:35	SEQ ID NO:49
19	SEQ ID NO:11	SEQ ID NO:12	SEQ ID NO:13	SEQ ID NO:86	SEQ ID NO:15	SEQ ID NO:16
20	SEQ ID NO:52	SEQ ID NO:39	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:86	SEQ ID NO:15	SEQ ID NO:16
21	SEQ ID NO:11	SEQ ID NO:12	SEQ ID NO:13	SEQ ID NO:54	SEQ ID NO:55	SEQ ID NO:42

【0188】在一些實施方案中，本發明的抗體包含如下表 B 任一組合所示的 VH 和 VL。

【0189】表 B

組合#	VH, 其包含或由以下序列(或與其具有至少 95%同一性的序列)組成	VL, 其包含或由以下序列(或與其具有至少 95%同一性的序列)組成
1	SEQ ID NO:61	SEQ ID NO:62
2	SEQ ID NO:65	SEQ ID NO:66
3	SEQ ID NO:67	SEQ ID NO:68
4	SEQ ID NO:69	SEQ ID NO:70
5	SEQ ID NO:71	SEQ ID NO:68
6	SEQ ID NO:72	SEQ ID NO:73
7	SEQ ID NO:76	SEQ ID NO:77
8	SEQ ID NO:80	SEQ ID NO:79
9	SEQ ID NO:82	SEQ ID NO:83

10	SEQ ID NO:87-110 中任一項	SEQ ID NO:135-158 中任一項
11	SEQ ID NO:111-134 中任一項	SEQ ID NO:159-182 中任一項
12	SEQ ID NO:89	SEQ ID NO:137
13	SEQ ID NO:106	SEQ ID NO:154
14	SEQ ID NO:114	SEQ ID NO:162

【0190】在一些實施方案中，本發明的抗體包含如下表 C 任一組合所示的 VH 和 VL。

【0191】表 C

組合 #	VH, 其包含或由以下序列(或與其具有至少 95%同一性的序列)組成	VL, 其包含或由以下序列(或與其具有至少 95%同一性的序列)組成	組合 #	VH, 其包含或由以下序列(或與其具有至少 95%同一性的序列)組成	VL, 其包含或由以下序列(或與其具有至少 95%同一性的序列)組成
15	SEQ ID NO:87	SEQ ID NO:135	39	SEQ ID NO:111	SEQ ID NO:159
16	SEQ ID NO:88	SEQ ID NO:136	40	SEQ ID NO:112	SEQ ID NO:160
17	SEQ ID NO:89	SEQ ID NO:137	41	SEQ ID NO:113	SEQ ID NO:161
18	SEQ ID NO:90	SEQ ID NO:138	42	SEQ ID NO:114	SEQ ID NO:162
19	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:139	43	SEQ ID NO:115	SEQ ID NO:163
20	SEQ ID NO:92	SEQ ID NO:140	44	SEQ ID NO:116	SEQ ID NO:164
21	SEQ ID NO:93	SEQ ID NO:141	45	SEQ ID NO:117	SEQ ID NO:165
22	SEQ ID NO:94	SEQ ID NO:142	46	SEQ ID NO:118	SEQ ID NO:166
23	SEQ ID NO:95	SEQ ID NO:143	47	SEQ ID NO:119	SEQ ID NO:167
24	SEQ ID NO:96	SEQ ID NO:144	48	SEQ ID NO:120	SEQ ID NO:168

25	SEQ ID NO:97	SEQ ID NO:145	49	SEQ ID NO:121	SEQ ID NO:169
26	SEQ ID NO:98	SEQ ID NO:146	50	SEQ ID NO:122	SEQ ID NO:170
27	SEQ ID NO:99	SEQ ID NO:147	51	SEQ ID NO:123	SEQ ID NO:171
28	SEQ ID NO:100	SEQ ID NO:148	52	SEQ ID NO:124	SEQ ID NO:172
29	SEQ ID NO:101	SEQ ID NO:149	53	SEQ ID NO:125	SEQ ID NO:173
30	SEQ ID NO:102	SEQ ID NO:150	54	SEQ ID NO:126	SEQ ID NO:174
31	SEQ ID NO:103	SEQ ID NO:151	55	SEQ ID NO:127	SEQ ID NO:175
32	SEQ ID NO:104	SEQ ID NO:152	56	SEQ ID NO:128	SEQ ID NO:176
33	SEQ ID NO:105	SEQ ID NO:153	57	SEQ ID NO:129	SEQ ID NO:177
34	SEQ ID NO:106	SEQ ID NO:154	58	SEQ ID NO:130	SEQ ID NO:178
35	SEQ ID NO:107	SEQ ID NO:155	59	SEQ ID NO:131	SEQ ID NO:179
36	SEQ ID NO:108	SEQ ID NO:156	60	SEQ ID NO:132	SEQ ID NO:180
37	SEQ ID NO:109	SEQ ID NO:157	61	SEQ ID NO:133	SEQ ID NO:181
38	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:158	62	SEQ ID NO:134	SEQ ID NO:182

【0192】 在一些實施方案中，BDCA2 抗體是 IgG 抗體，例如 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 抗體或其修飾形式，如以下部分所述。

【0193】 在一些實施方式中，可在本文中所提供抗體的 Fc 區中引入一個或多個胺基酸修飾，以此產生 Fc 區變體。Fc 區變體可包含在一或多個胺基酸位置處包含胺基酸修飾(例如置換)的人 Fc 區序列(例如人 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc 區)。

【0194】 在一些實施方式中，可能需要產生經半胱胺酸工程改造的抗體，例如“硫代 MAb”，其中抗體的一或多個殘基經半胱胺酸殘基置換。

【0195】 在一些實施方式中，本文中所提供的抗體可進一步經修飾為含有本領域中已知且輕易獲得的其他非蛋白質部分。適合抗體衍生作用的部分包括，但不限於，水溶性聚合物。水溶性聚合物的非限制性實例包括，但不限於，聚乙二醇(PEG)、乙二醇/丙二醇共聚物、羧甲基纖維素、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚-1, 3-二烷、聚-1, 3, 6-三烷、乙烯/馬來酸酐共聚物、聚胺基酸(均聚物或無規共聚物)、及葡聚糖或聚(n-乙烯基吡咯烷酮)聚乙二醇、丙二醇均聚物、聚環氧丙烷/氧化乙烯共聚物、聚氧乙基化多元醇(例如甘油)、聚乙烯醇、及其混合物。

【0196】 抗體表達

在又一個方面，本發明提供了一種多核苷酸分子，其編碼本文所述的抗BDCA2抗體或其抗原結合片段。該多核苷酸分子可以包含編碼抗體的輕鏈可變區和/或重鏈可變區的胺基酸序列的多核苷酸分子，或包含編碼抗體的輕鏈和/或重鏈的胺基酸序列的多核苷酸分子。

【0197】 在一些實施方式中，編碼本發明抗體的多核苷酸分子包括已藉由核苷酸缺失、插入或置換突變的，但仍然與上文中所述的序列中描繪的CDR對應編碼區具有至少約60、70、80、90、95或100%同一性的多核苷酸分子。

【0198】 在又一個方面，本發明提供了一種表達載體，其包含如本文所述的多核苷酸分子，較佳地，該載體為真核表達載體。在一些實施方式中，如本文所述的多核苷酸分子包含在一個或多個表達載體中。

【0199】 在又一個方面，本發明提供了一種宿主細胞，其包含如本文所述的多核苷酸分子或如本文所述的表達載體，較佳地，該宿主細胞是真核細胞，更佳哺乳動物細胞。

【0200】在又一個方面，本發明提供了一種用於製備如本文所述的抗BDCA2抗體或其抗原結合片段的方法，該方法包括在適合於該抗體或其抗原結合片段表達的條件下在本文所述的宿主細胞中表達該抗體或其抗原結合片段，並從該宿主細胞回收所表達的抗體或其抗原結合片段。

【0201】本發明提供用於表達本發明的重組抗體的哺乳動物宿主細胞，包括可獲自美國典型培養物保藏中心(ATCC)的許多永生化細胞系。這些尤其包括中國倉鼠卵巢(CHO)細胞、NS0、SP2/0細胞、HeLa細胞、幼倉鼠腎(BHK)細胞、猴腎細胞(COS)、人肝細胞癌細胞、A549細胞、293T細胞和許多其它細胞系。哺乳動物宿主細胞包括人、小鼠、大鼠、狗、猴、豬、山羊、牛、馬和倉鼠細胞。藉由測定哪種細胞系具有高表達水平來選擇特別較佳的細胞系。

【0202】在一個實施方式中，本發明提供製備抗 BDCA2 抗體的方法，其中該方法包括，將表達載體導入哺乳動物宿主細胞中時，藉由將宿主細胞培養足夠的一段時間，以允許抗體在宿主細胞中表達，或者更佳抗體分泌到宿主細胞生長的培養基中，來產生抗體。

【0203】可採用標準蛋白質純化方法從培養基中回收抗體。如本文所述製備的抗體分子可以藉由已知的現有技術如高效液相色譜、離子交換層析、凝膠電泳、親和層析、大小排阻層析等純化。用來純化特定蛋白質的實際條件還取決於淨電荷、疏水性、親水性等因素，並且這些對所屬技術領域具有通常知識者是顯而易見的。可以藉由多種熟知分析方法中的任一種方法確定本發明的抗體分子的純度，該熟知分析方法包括尺寸排阻層析、凝膠電泳、高效液相色譜等。

【0204】很可能由不同細胞系表達或在轉基因動物中表達的抗體彼此具有不同的糖基化。然而，由本文提供的核酸分子編碼的或包含本文提供的胺基酸序

列的所有抗體是本發明的組成部分，而不論抗體的糖基化如何。同樣，在某些實施方式中，非岩藻糖基化抗體是有利的，因為它們通常在體外和體內具有比其岩藻糖基化對應物更強力的功效，並且不可能是免疫原性的，因為它們的糖結構是天然人血清 IgG 的正常組分。

【0205】 醫藥組成物和藥物製劑

在又一個方面，本發明提供了一種醫藥組成物，其包含如本文所述的抗 BDCA2 抗體或其抗原結合片段、本文所述的多核苷酸分子、本文所述的表達載體或本文所述的宿主細胞，和藥學上可接受的載體或賦形劑。應理解，本發明提供的抗 BDCA2 抗體或其醫藥組成物可以整合製劑中合適的運載體、賦形劑和其他試劑以聯合給藥，從而提供改善的轉移、遞送、耐受等。

【0206】 術語“醫藥組成物”指這樣的製劑，其允許包含在其中的活性成分的生物學活性有效的形式存在，並且不包含對施用該製劑的受試者具有不可接受的毒性的另外的成分。

【0207】 可以藉由將具有所需純度的本發明的抗 BDCA2 抗體與一種或多種視需要的藥用輔料(Remington' s Pharmaceutical Sciences，第 16 版，Osol, A.編輯(1980))混合來製備包含本文所述的抗 BDCA2 抗體的藥物製劑，較佳地以水溶液或凍乾製劑的形式。

【0208】 本發明的醫藥組成物或製劑還可以包含一種或多種其它活性成分，該活性成分是被治療的特定適應症所需的，較佳具有不會不利地影響彼此的互補活性的那些活性成分。在一些實施方式中，其它的活性成分為免疫檢查點抑制劑、生長抑制劑，該活性成分以對於目的用途有效的量合適地組合存在。在一些實施方式中，本發明的醫藥組成物還包含編碼抗 BDCA2 抗體的多核苷酸分子

的組成物。

【0209】在又一個方面，本發明提供了一種藥物組合，其包含本文所述的抗體或其抗原結合片段、本文所述的多核苷酸分子、本文所述的表達載體、本文所述的宿主細胞、或本文所述的醫藥組成物，以及一種或多種另外的治療劑。

【0210】在又一個方面，本發明提供了一種試劑盒，其包括本文所述的抗體或其抗原結合片段、本文所述的多核苷酸分子、本文所述的表達載體、本文所述的宿主細胞、或本文所述的醫藥組成物。

【0211】**醫藥用途及治療方法**

本文提供的任何抗 BDCA2 抗體或相應的免疫綴合物均可用於治療方法。還應當理解，在討論"抗體"時，也包括包含抗體的組成物。本發明的抗 BDCA2 抗體可以治療有效量或預防有效量用於本發明任一實施方案所述的治療或預防方法中。

【0212】在又一個方面，本發明提供了本文所述的抗體或其抗原結合片段、本文所述的醫藥組成物或本文所述的藥物組合在製備用於治療和/或預防 BDCA2 介導的疾病的藥物中的用途，較佳該疾病為炎症性疾病；更佳地，該炎症性疾病選自全身性紅斑狼瘡、盤狀狼瘡、狼瘡性腎炎、表皮性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、炎性腸疾病、全身性硬化症(硬皮病)、銀屑病、I 型糖尿病、皮肌炎和多肌炎。

【0213】在又一個方面，本發明提供了本文所述的抗體或其抗原結合片段、本文所述的醫藥組成物或本文所述的藥物組合，其用於治療和/或預防 BDCA2 介導的疾病，較佳該疾病為炎症性疾病；更佳地，該炎症性疾病選自全身性紅斑狼瘡、盤狀狼瘡、狼瘡性腎炎、類風濕性關節炎、炎性腸疾病、全身性硬化症(硬

皮病)、銀屑病、I型糖尿病、皮肌炎和多肌炎。

【0214】 在又一個方面，本發明提供了一種治療和/或預防 BDCA2 介導的疾病或病症的方法，其包括向有需要的受試者施用治療或預防有效量的本文所述的抗體或其抗原結合片段、本文所述的醫藥組成物或本文所述的藥物組合，較佳該疾病為炎症性疾病；更佳地，該炎症性疾病選自全身性紅斑狼瘡、盤狀狼瘡、狼瘡性腎炎、表皮性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、炎性腸疾病、全身性硬化症(硬皮病)、銀屑病、I型糖尿病、皮肌炎和多肌炎。

【0215】 在一些實施方式中，本發明給藥方式包括但不限於口服、靜脈內、皮下、肌內、動脈內、關節內(例如在關節炎關節中)、藉由吸入、氣霧劑遞送或病灶局部給予等。

【0216】 術語"治療"指意欲改變正在接受治療的個體中疾病之天然過程的臨床介入。想要的治療效果包括但不限於防止疾病出現或復發、減輕症狀、減小疾病的任何不良感受或直接或間接病理學後果、降低病情進展速率、改善或緩和疾病狀態，以及緩解或改善預後。對於本發明的抗體而言，能夠從一個或多個方面降低病情的嚴重程度，即發揮治療作用。在某些實施方案中，表現為以下情形中的一項或多項：患者的平均壽命(存活期)延長；疾病進展延遲；對醫療照護的需求下降。

【0217】 本發明還提供了向受試者聯合施用治療有效量的一種或多種療法(例如治療方式和/或其它治療劑)。可以單獨或與療法中的其它治療劑組合使用本發明的抗體。在一些實施方式中，本發明抗體與至少一種另外的治療劑共施用。

【0218】 用於診斷和檢測的方法

在又一個方面，本發明提供了一種使用本文所述的抗體或其抗原結合片段檢測 BDCA2 在樣品中的存在的方法。術語“檢測”用於本文中時，包括定量或定性檢測。在一些實施方式中，該樣品是生物樣品。在某些實施方式中，生物樣品是血、血清或生物來源的其他液體樣品。在某些實施方式中，生物樣品包含細胞或組織。在某些實施方案中，BDCA2 是人 BDCA2 或食蟹猴 BDCA2。該方法包括使本文所述的抗體或其抗原結合片段或含有該抗體或其抗原結合片段的檢測組成物與樣品接觸的步驟，以及檢測是否存在該抗體或其抗原結合片段與 BDCA2 結合產生的結合物或結合信號的步驟。用於檢測用途時，本文所述的抗體或其抗原結合片段可被標記，以指示是否形成了該結合物。在某些實施方案中，方法可以是體外或體內方法。

【0219】 在一些實施方案中，在治療之前，例如，在起始治療之前或在治療間隔後的某次治療之前檢測 BDCA2。在一個實施方案中，提供用於診斷或檢測方法的抗 BDCA2 抗體或其抗原結合片段。

【0220】 本發明的積極進步效果在於：

【0221】 本發明的靶向 BDCA2 的抗體具有以下一種或多種優勢：

【0222】 1. 相比現有技術中的抗 BDCA2 抗體 BIIB059，本發明抗體與 CHOK1-humanBDCA2 細胞和/或 293F-cynoBDCA2 細胞的活性結合更強；

【0223】 2. 相比現有技術中的抗 BDCA2 抗體 BIIB059，本發明抗體對 CpG-A 刺激人 PBMC 細胞釋放細胞因子 IFNα 具有更好的抑制作用；

【0224】 3. 本發明抗體在表達 BDCA2 的細胞上具有更高的內化效率；

【0225】 4. 相比現有技術中的抗 BDCA2 抗體 BIIB059，本發明人源化抗體對人 BDCA2 抗原具有更高的親和力。

【0226】 5. BDCA2 基因不在小鼠，大鼠和兔等非靈長類動物中表達，而 BDCA2 抗體治療的主要疾病(如表皮性紅斑狼瘡和全身性紅斑狼瘡)在靈長類動物中無成功建立的藥效檢測模型。根據抗體 BIIB059 的體外和臨床的研究，其在體外實驗中表現出誘導 BDCA2 內化和對 PBMC 分泌 I 型干擾素功能的抑制效果，同時在針對表皮性紅斑狼瘡和全身性紅斑狼瘡的臨床實驗研究中表現出緩解症狀的療效(Werth VP et al. N Engl J Med 2022;387:321-31. Furie RA et al. N Engl J Med 2022;387:894-904.)，推測本發明抗 BDCA2 抗體在臨床上對於上述疾病或病症有更好的治療效果。

【0227】 本發明包括該特定實施方式的所有組合。本發明的進一步實施方式及可應用性的完整範疇將自下文所提供的詳細描述變得顯而易見。然而，應理解，儘管詳細描述及特定實施例指示本發明的較佳實施方式，但僅以說明的方式提供這些描述及實施例，因為本發明的精神及範疇內的各種改變及修改將自此詳細描述對熟悉此項技術者變得顯而易見。出於所有目的，包括引文在內的本文所引用的所有公開物、專利及專利申請將以引用的方式全部併入本文。本發明的化合物可以藉由所屬技術領域具有通常知識者所熟知的多種合成方法來製備，包括下面列舉的具體實施方式、其與其他方法的結合所形成的實施方式以及本領域技術上人員所熟知的等同替換方式，較佳的實施方式包括但不限於本發明的實施例。

【0228】 本發明至少採用了下述縮略詞：

his-tag 代表組胺酸標籤；

Fc tag 代表可結晶片段標籤；

ECD 代表胞外結構域；

PEI 代表聚乙烯亞胺；

BSA 代表牛血清白蛋白；

PBS 代表磷酸緩衝鹽溶液；

FBS 代表胎牛血清；

CFSE 代表羧基螢光素二醋酸鹽琥珀醯亞胺酯；

APC 代表異位藻藍蛋白；

NA-PE 代表藻紅蛋白標記的中性親和素；

PE 代表藻紅蛋白；

TMB 代表 3,3',5,5'-四甲基聯苯胺；

HEPES:羥乙基哌嗪乙硫磺酸緩衝液；

DTT：二硫蘇糖醇。

實施例

【0229】藉由以下實施例對本發明進行說明，但並不旨在對本發明作出任何限制。本文已經詳細描述了本發明，其中也揭露了其具體實施方式。對所屬技術領域具有通常知識者而言，在不脫離本發明精神和範圍的情況下針對本發明具體實施方式進行各種變化和改進將是顯而易見的。

【0230】實施例 1、用於抗 BDCA2 抗體活性檢測的重組蛋白的製備

編碼人源 BDCA2(hBDCA2 或 human BDCA2)胞外結構域(Asn45-Ile213)的 cDNA 序列按照 Genbank 參考序列由 Genscript 公司合成。利用常規的選殖技術，將擴增片段選殖到自主構建的包含人源 Fc (hIgG1)片段真核表達質粒系統(pCP-EF1a-CMV-FcεRIγ)中，從而產生重組融合蛋白表達質粒 Human BDCA2 Fc (pCP-EF1a-BDCA2-CMV-FcεRIγ)。利用表達細胞 293E 表達並利用尺寸排阻色譜管柱

純化獲取 Human BDCA2 Fc 重組蛋白(Fc 區位於 BDCA2 胞外結構域的 N 端方向，藉由 linker 融合)，藉由聚丙烯醯胺凝膠電泳鑑定。

【0231】 編碼食蟹猴 BDCA2(Cyno BDCA2)胞外結構域 (Asn45-Ile212)的 cDNA 序列按照 Genbank 參考序列由 Genscript 公司合成，且在 cDNA 的 N 端添加 6 個 His 表達序列。利用常規的選殖技術，將片段選殖到自主構建的真核表達質粒系統(pCP-EF1a-CMV-FcεRIγ)，從而產生重組融合蛋白表達質粒 Cyno BDCA2 His (pCP-EF1a-Cyno BDCA2-CMV-FcεRIγ)。利用表達細胞 293E 表達並利用尺寸排阻色譜管柱純化獲取 Cyno BDCA2 His 重組蛋白，藉由聚丙烯醯胺凝膠電泳鑑定。

【0232】 經鑑定，所獲得兩種蛋白濃度、總量和內毒素含量均適於後續應用。

【0233】 Human BDCA2 Fc 胺基酸序列見 SEQ ID NO:189，Human BDCA2 蛋白序列所用 NCBI 登錄號 Q8WTT0，Cyno BDCA2 His 胺基酸序列見 SEQ ID NO:190，Cyno BDCA2 蛋白序列所用 NCBI 登錄號 A0A2K5UWP4-1，用於本發明抗體的活性檢測。

【0234】 BDCA2 特異結合的參照抗體 BIIB059 序列來源於專利 US9902775B2，其中重鏈序列對應專利序列 No.4，輕鏈序列對應專利序列 No.3.，使用常規重組抗體生產工藝生產得到。

【0235】 實施例 2、用於抗 BDCA2 抗體活性檢測的 BDCA2 表達細胞株構建

編碼人源 BDCA2 的 cDNA 序列按照 Genbank 參考序列由 Genscript 公司合成。利用常規的選殖技術，將擴增片段選殖到自主構建的慢病毒包裝質粒系統

(PLvx-EF1a-CMV-hFcεRIγ-IRES-puro)中，從而產生慢病毒包裝質粒 Human BDCA2(PLvx-EF1a-hBDCA2-CMV-hFcεRIγ-IRES-puro)。

【0236】編碼食蟹猴 Cyno BDCA2 的 cDNA 序列按照 Genbank 參考序列由 Genscript 公司合成。利用常規的選殖技術，將擴增片段選殖到自主構建的慢病毒包裝質粒質粒系統(PLvx-EF1a-CMV-hFcεRIγ-IRES-puro)中，從而產生慢病毒包裝質粒 Cyno BDCA2(PLvx-EF1a-cynoBDCA2-CMV-cynoFcεRIγ-IRES-puro)

【0237】以 293T 為宿主細胞，用瞬轉方法將 PLvx-EF1a-hBDCA2-CMV-hFcεRIγ-IRES-puro 質粒或 PLvx-EF1a-cynoBDCA2-CMV-cynoFcεRIγ-IRES-puro 轉到 293T 細胞。收集轉染後 48 小時和 72 小時含有 human BDCA2 或 Cyno BDCA2 表達病毒的細胞培養上清，將濃縮至 1E8 EU/mL。

【0238】將提前培養至對數生長期的 CHOK1 細胞消化處理好，以 1E5/孔鋪至 6 孔細胞培養板，過夜培養待細胞貼壁。隨後，將濃縮得到的 human BDCA2 病毒以逐次遞增的感染用量(100μl, 200μl)加入提前貼壁的 6 孔板細胞內，感染後的細胞經用含有嘌呤黴素(puromycin)的培養基進行篩選後進行抗原表達量流式細胞術檢測，並對細胞做亞選殖處理。流式細胞術使用參照抗體 BIIB059 檢測，結果表明，相對於對照 hIgG，檢測到 BDCA2 的顯著結合。挑選抗原表達量高的單株，擴大培養作為後期實驗細胞株。

【0239】將提前培養至對數生長期的 293F 細胞消化處理好，以 1E5/孔 鋪至 6 孔細胞培養板，過夜培養待細胞貼壁。隨後，將濃縮得到的 Cyno BDCA2 病毒以逐次遞增的感染用量(100μl, 200μl)加入提前貼壁的 6 孔板細胞內，感染後的細胞經用含有嘌呤黴素(puromycin)的培養基進行篩選後進行抗原表達量流式細胞術檢測，並對細胞做亞選殖處理。流式細胞術使用參照抗體 BIIB059 檢測，結

果表明，相對於對照 hIgG，檢測到 BDCA2 的顯著結合。挑選抗原表達量高的單株，擴大培養作為後期實驗細胞株。

【0240】 **實施例 3、小鼠融合瘤細胞的製備**

【0241】 **3.1.** 小鼠免疫與血清效價檢測

【0242】 **3.1.1.** 小鼠免疫方案

採用 2 種免疫途徑，一共免疫 3 組小鼠(每組 5 隻)，每次免疫時間間隔 14 天。第 1 組 5 隻 Balb/c 小鼠(購自 SLAC，雌性 BALB/c，8 週)，第 2 組 5 隻 SJL 小鼠(購自 SLAC，雌性 BALB/c，8 週)，採用基因槍 (pCP-EF1a-BDCA2-CMV-FcεRIγ) 加蛋白 (humanBDCA2 Fc) 混合方案共 5 次：前 4 次基因槍免疫，劑量 4μg/次；第 5 次蛋白免疫，劑量 25μg/隻。第 3 組 5 隻 SJL 小鼠(購自 SLAC，雌性 8 週)採用純蛋白(humanBDCA2 Fc)免疫，總共免疫 3 次，首次免疫劑量 50μg/隻，後兩次 25μg/隻。參見表 1。

【0243】 表 1 小鼠免疫方案

免疫原	動物分組	品系	途徑	劑量(μg/動物)	佐劑
質粒+蛋白混合	G1 (9731,9732,9733,9734,9735)	Balb/c	Gene gun	4/4/4/4；25	GM-CSF & FLT3L
	G2 (9736,9737,9738,9739,9740)	SJL			
BDCA2-Fc 蛋白	G3 (9946,9947,9948,9949,9950)	SJL	I.P.	50/25/25	CFA/IFA /IFA

【0244】 **3.1.2.** 小鼠免疫效價檢測

設定多個時間點收集到免疫小鼠的血清樣本，分別進行 ELISA 和 FACS 檢測。根據數次檢測的結果(以最後一次小鼠血清檢測(TB)結果為主要參考因素，詳細結果未展示)，共挑選 4 隻小鼠，做了 2 個融合：融合#F0223 挑選的是 G1 組螢光強度最高的 Balb/c#9735 和 G2 組螢光強度最高的 SJL#9740 兩隻小鼠；融合#F0511 挑選的是 G3 組螢光強度最高的 SJL#9947 和 SJL#9948 兩隻小鼠。

【0245】 **3.2.** 細胞融合

在最後一針加強免疫後第四天，處死小鼠後收集脾細胞，在生理鹽水中碾磨後取富含淋巴細胞的懸浮液，按常規電轉方法將其與小鼠骨髓瘤細胞 Sp2/0 混合，採用高效電融合進行細胞融合。

【0246】 將融合後細胞稀釋到含有 HT(次黃嘌呤、胸腺嘧啶核苷)的 DMEM 培養基中，按比例鋪到 96 孔板，放入 5% CO_2、37℃ 培養箱中過夜培養，24 小時後加入含有 2*HAT 含有次黃嘌呤、胺甲蝶呤和胸腺嘧啶核苷)的 DMEM 培養基。以篩選成功融合的細胞(融合瘤細胞)。

【0247】 DMEM 完全培養基配比是：15%FBS(胎牛血清)+1:50 L-穀胺醯胺+100U/mL 青鏈黴素+ 1:100 OPI(草醯乙酸、丙酮酸和胰島素)，培養箱條件是 8% CO_2，37℃。

【0248】 **實施例 4、小鼠融合瘤細胞的篩選和抗 BDCA2 鼠源抗體純化**

融合細胞培養篩選 10 天左右後用 Acumen 激光細胞檢測儀檢測上清中 BDCA2 抗體的表達，用於檢測的陽性細胞是 CHOK1-humanBDCA2，陰性細胞是 CHOK1-blank，陽性對照抗體為參照抗體 BIIB059。根據 Acumen 結果，挑選出陽性的株轉至 24 孔板擴大培養，培養 3 天後取 24 孔板中擴大培養的上清用以下方法檢測：1)FACS 檢測與 CHOK1-humanBDCA2 細胞和 293F-cynoBDCA2

細胞的結合活性；2)ELISA 檢測與 humanBDCA2 Fc 蛋白和 cynoBDCA2 His 蛋白的結合活性；3)檢測在 CpG-A 刺激 PBMC 產生細胞因子 IFNα 的實驗中的抑制能力(抑制 IFNα 產生)。

【0249】 在 F0223 融合得到的多株融合瘤細胞中，藉由結合 Acumen，篩選出 189 株融合瘤細胞，其分泌的抗體可與 hBDCA2 特異地結合。在這 189 株結合陽性的融合瘤細胞中，進一步擴大至 24 孔板複篩，有 28 株融合瘤細胞表達的抗體可以在 ELISA 檢測中結合 hBDCA2 和 cyno BDCA2，可在 FACS 中結合表達在細胞表面的 hBDCA2 和 cyno BDCA2，在 IFNα 阻斷實驗中，上述的 28 個多株細胞株可以抑制 CpG 對 PBMC 細胞 IFNα 分泌的誘導。將此 28 株融合瘤細胞進行了亞選殖。藉由亞選殖篩選得到 18 株阻斷型單株細胞株，編號為 mAb001-mAb018。

【0250】 在 F0511 融合得到的多株融合瘤細胞中，藉由結合 Acumen，篩選出 168 株融合瘤細胞，其分泌的抗體可與 hBDCA2 特異地結合。在這 168 株結合陽性的融合瘤細胞中，進一步擴大至 24 孔板複篩，有 35 株融合瘤細胞表達的抗體可以在 ELISA 檢測中結合 hBDCA2 和 cyno BDCA2，可在 FACS 中結合表達在細胞表面的 hBDCA2 和 cyno BDCA2，在 IFNα 阻斷實驗中，上述的 35 個多株細胞株可以抑制 CpG 對 PBMC 細胞 IFNα 分泌的誘導。將此 35 株融合瘤細胞進行了亞選殖。藉由亞選殖篩選得到 16 株阻斷型單株細胞株，編號為 mAb019-mAb034。

【0251】 藉由 2 個融合及篩選，最終共得到 34 個陽性單株。將其分泌的抗體進行了純化和分析，其濃度、質量、純度和內毒素含量均符合後續實驗要求。

【0252】 **實施例 5、抗 BDCA2 鼠源抗體性能測定**

所得鼠源抗體都能夠與 humanBDCA2 Fc 蛋白有很好的結合活性， 藉由 ELISA 檢測結合力為 EC_{50}<0.3nM。鼠源抗體與 cynoBDCA2 His 蛋白有較好結合能力，大部分抗體經 ELISA 檢測結合力 EC_{50}< 0.5nM。

【0253】 所有鼠源抗體與 CHOK1-humanBDCA2 細胞均有結合(結果參見圖 1a 至圖 1e)，其 EC_{50} 優於對照抗體 BIIB059 或與其相當。大部分鼠源抗體與 293F-cynoBDCA2 細胞都有結合(結果參見圖 2a 至圖 2e)，其 EC_{50} 優於對照抗體 BIIB059 或與其相當。

【0254】 對與 CHOK1-humanBDCA2 和 293F-cynoBDCA2 細胞都有結合的 32 個抗體，檢測其在 CpG-A 刺激 PBMC 實驗中抑制細胞因子 IFNα 釋放的能力。抗體都有一定的抑制活性。其中 mAb005、mAb019、mAb020、mAb021、mAb022、mAb024、mAb027、mAb030、mAb033 抑制細胞因子釋放的 IC_{50} 分別為 0.08667 nM、0.003323 nM、0.006146 nM、0.004047 nM、0.006232 nM、0.002744 nM、0.07004 nM、0.004762 nM 和 0.004083 nM。

【0255】 上述實驗方法如下所示。其中，mAb001- mAb034 為本發明的鼠源抗體，BIIB059 為如前所描述的參照抗體，hIgG1 為人 IgG1 陰性對照，mIgG1 為鼠 IgG1 陰性對照。

【0256】 **5.1.** ELISA 檢測鼠源抗體與蛋白的結合活性

用 PBS 稀釋 HumanBDCA2 Fc 蛋白或 cynoBDCA2 His 蛋白至 1μg/mL，以 100μL/孔加入 ELISA 微孔板，4℃過夜孵育。用 ELISA 封閉液(含 1%BSA，pH7.4 的 PBS 磷酸緩衝液，該百分比為質量百分比)於 37℃封閉兩小時。加入依次 10 倍梯度稀釋的抗體，共 8 個濃度點(0.0001nM-100nM，包括 0 點對照)。100μL/孔，37℃溫育 1 小時。洗板 3 次，加入 anti-mouse IgG(Fab specific)-HRP(Sigma,

A3682; 1:5000 稀釋) 二抗，100μL/孔，37℃孵育 1 小時。洗板 3 次，加入 100μL/孔 TMB 顯色液(湖州英創生物科技，EL0009)，37℃孵育 10 分鐘後，加入 50μL 1N 鹽酸終止顯色反應。用 ELISA 讀板機讀取 OD450nm 值，並用 GraphPad Prism6 擬合曲線，計算 EC_{50} 值。

【0257】 **5.2.** FACS 檢測鼠源抗體與細胞的結合活性

用 TrypLE 胰酶消化培養至對數生長期的 CHOK1-humanBDCA2 和 293F-cynoBDCA2 細胞。收集細胞後，將細胞用 FACS buffer(PBS+2%FBS) 重新懸浮至 2x10^6/mL。將細胞以 100μL 每孔加入 3799 細胞板(Corning)，300g 離心後棄上清。抗體用 FACS buffer 梯度稀釋(同上)，將稀釋後的抗體加入離心後的細胞中，將細胞重新懸浮。4℃孵育一個小時。孵育後的細胞 300g 離心 5min，並用 FACS buffer 洗兩遍。加入 100μL Donkey anti-Mouse IgG (H+L) Highly Cross-Adsorbed Secondary Antibody- Alexa Fluor 488 (Invitrogen, A21202; 1:1000) 二抗，4℃孵育一個小時後 FACS buffer 洗兩遍，用 PBS 重新懸浮後用 FACS (BD FACS CantoTM II)儀器分析，並用 GraphPad Prism6 擬合曲線，計算 EC_{50} 值。

【0258】 **5.3.** 鼠源抗體抑制 CpG-A 刺激人 PBMC 細胞釋放細胞因子 IFNα 的能力

1) 復蘇凍存的人 PBMC 細胞，用完全培養基(1640+10%FBS+1×NEAA+1×L-Glutamine)過夜培養 18 小時。第二天，收集 PBMC 細胞，用 600g 離心 8 分鐘，棄上清。細胞用培養基(1640+10%FBS)重新懸浮至 8x10^6/mL，100 μL 每孔加入 3799 細胞培養板。待測抗體用培養基(1640+10%FBS)10 級梯度稀釋(終濃度，0.0001nM – 10nM)，將稀釋後的抗體按 50μL/孔加入 PBMC 中。將細胞重新懸浮後放在 37℃孵育 6 小時。每孔加入 50μL 培養基(1640+10%FBS)稀釋的 2μM CpG-

A (Invitrogen，tlrl-2216-5)，混勻後繼續在 37℃孵育 20 小時。第三天，將細胞培養板以 400g 離心 5 分鐘，收集細胞培養上清並檢測上清當中細胞因子 IFNα。

【0259】 2) ELISA 方法檢測細胞因子 IFNα

用 PBS 稀釋抗體 MT1/3/5 (Mabtech，3425-1H-20)至 4μg/mL，以 100μL 每孔加入 CORNING ELISA 板，4℃過夜孵育包板。之後，棄掉包板抗體，以 300μL 每孔向板中加入封閉液(PBS+1% BSA)，4℃過夜孵育。待測上清用封閉液稀釋至合適濃度(根據情況在 1:3-1:7 中選擇)，按 100μL 每孔加入包好的 ELISA 板。IFNα 檢測標準品用封閉液以 2 倍梯度稀釋(最高濃度 1000pg/mL，8 個濃度點，最後 1 個點為 0)，100μL 每孔加入包好的 ELISA 板。放置 ELISA 板 37℃培養箱孵育 1 小時。洗板 3 次，以 100μL 每孔加入檢測抗體 MT2/4/6 (1:1000)，37℃培養箱孵育 1 小時。洗板 3 次，以 100μL 每孔加入第二抗體 SA-HRP (1:1000)後 37℃培養箱孵育 0.5 小時。洗板 3 次，以 100μL 每孔加入 TMB 顯色液，顯色至合適時間以 50μL 每孔加入 1M HCl 終止反應。用 ELISA 讀板機讀取 OD450nm 讀數，計算抑制率並用 GraphPad Prism6 作擬合曲線，計算 IC_{50} 值。

【0260】 實施例 6、抗 BDCA2 鼠源融合瘤(單株抗體)的可變區序列的測定(根據 Kabat 表示)

根據鼠源抗體在蛋白水平和細胞水平與抗原的結合能力和在 PBMC 體系中抗體對於 CpG-A 刺激引起的細胞因子 IFNα 釋放的抑制能力結果選擇 16 個融合瘤單株進行 VH/VL 序列測定。

【0261】 用基於簡併引子 PCR 的方法，測定抗 BDCA2 鼠源抗體的可變區對應的 DNA 編碼序列。培養候選融合瘤細胞，1000 rpm 離心收集細胞，並以 Trizol 提取總 RNA。以此為模板合成第一鏈 cDNA，之後以第一鏈 cDNA 作為後

續模板，PCR 擴增對應的可變區 DNA 編碼序列。擴增反應中所使用的引子序列與抗體的可變區第一框架區和恆定區互補(Larrick，J.W.等, 1990, Scand. J. Immunol., 32, 121-128 和 Coloma, J.J.等, (1991)BioTechniques, 11, 152-156)。在 50 μl 反應體系中，分別加入 cDNA 1 μl，10×PCR 緩衝液 5 μl，上游及下游引子各 1 μl (25 pmol)，dNTP 1 μl，25 mmol PL $MgCl_2$ 1μl，H_2O 39 μl，95℃預變性 10 min，加 Taq 酶 1 μl，進入溫度循環，進行 PCR 擴增。反應條件為 94℃變性 1 min，58℃退火 1 min，72℃延伸 15 s，共 32 個循環，然後 72℃保溫 10 min。回收並純化 PCR 產物。對擴增產物測序，得到抗 BDCA2 鼠源抗體的重鏈可變區和輕鏈可變區胺基酸序列。

【0262】 用 NCBI Ig-Blast(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/igblast/)在種系和重排 Ig 可變區序列數據庫中搜索共有序列。基於 Kabat(Wu,T.T 及 Kabat, E.A. 1970 J. Exp. Med., 132:211-250)及 IMGT 系統(Lefranc M.-P.等人，1999 Nucleic Acids Research, 27, 209-212)，藉由序列批註及藉由基於因特網的序列分析(http://www.imgt.org/IMGT_vquest/vquest 與 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast/)鑑定互補決定區(CDR)胺基酸序列。

【0263】 經選擇的抗 BDCA2 鼠源抗體的輕鏈和重鏈可變區及 CDR 的胺基酸序列如表 2 所示。並且進行了多序列比對及進化樹分類，根據結果將 16 個單株抗體序列重鏈可變區 VH 主要分為 5 大類：1)mAb020、022、026； 2) mAb021、027、028、030、032、034； 3) mAb019、024、033； 4)mAb001、002； 5) mAb005、016，其中 mAb028 和 mAb030 重鏈可變區只有 2 個胺基酸不同，mAb028 和 mAb032 只有 1 個胺基酸不同。輕鏈可變區 VL 可分為 3 大類：1)mAb019；2) mAb021、027、028、030、032、034； 3)其他抗體。其中 mAb028、030、032 輕

鏈可變區序列相同。

表 2 抗 BDCA2 鼠源抗體的 CDR 和可變區胺基酸序列(KABAT 方案)

鼠源抗體	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3	VH	VL
mAb001	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:4	SEQ ID NO:5	SEQ ID NO:6	SEQ ID NO:57	SEQ ID NO:58
mAb002	SEQ ID NO:7	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:8	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO:6	SEQ ID NO:59	SEQ ID NO:60
mAb005	SEQ ID NO:11	SEQ ID NO:12	SEQ ID NO:13	SEQ ID NO:14	SEQ ID NO:15	SEQ ID NO:16	SEQ ID NO:61	SEQ ID NO:62
mAb016	SEQ ID NO:17	SEQ ID NO:12	SEQ ID NO:13	SEQ ID NO:18	SEQ ID NO:15	SEQ ID NO:16	SEQ ID NO:63	SEQ ID NO:64
mAb019	SEQ ID NO:19	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:21	SEQ ID NO:22	SEQ ID NO:23	SEQ ID NO:24	SEQ ID NO:65	SEQ ID NO:66
mAb020	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:67	SEQ ID NO:68
mAb021	SEQ ID NO:31	SEQ ID NO:32	SEQ ID NO:33	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:35	SEQ ID NO:36	SEQ ID NO:69	SEQ ID NO:70
mAb022	SEQ ID NO:25	SEQ ID NO:26	SEQ ID NO:37	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:30	SEQ ID NO:71	SEQ ID NO:68
mAb024	SEQ ID NO:38	SEQ ID NO:39	SEQ ID NO:40	SEQ ID NO:41	SEQ ID NO:15	SEQ ID NO:42	SEQ ID NO:72	SEQ ID NO:73

mAb026	SEQ ID NO:31	SEQ ID NO:43	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:44	SEQ ID NO:45	SEQ ID NO:30	SEQ ID NO:74	SEQ ID NO:75
mAb027	SEQ ID NO:31	SEQ ID NO:46	SEQ ID NO:47	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:48	SEQ ID NO:49	SEQ ID NO:76	SEQ ID NO:77
mAb028	SEQ ID NO:25	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:47	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:51	SEQ ID NO:49	SEQ ID NO:78	SEQ ID NO:79
mAb030	SEQ ID NO:31	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:47	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:51	SEQ ID NO:49	SEQ ID NO:80	SEQ ID NO:79
mAb032	SEQ ID NO:25	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:47	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:51	SEQ ID NO:49	SEQ ID NO:81	SEQ ID NO:79
mAb033	SEQ ID NO:52	SEQ ID NO:39	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:54	SEQ ID NO:55	SEQ ID NO:42	SEQ ID NO:82	SEQ ID NO:83
mAb034	SEQ ID NO:25	SEQ ID NO:56	SEQ ID NO:47	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:35	SEQ ID NO:49	SEQ ID NO:84	SEQ ID NO:85

【0264】 **實施例 7、抗 BDCA2 嵌合抗體的構建**

根據序列檢測結果，兩個融合共挑選 12 條單株抗體序列，進行人鼠嵌合抗體構建，質粒構建過程中選擇 hIgG1 Fc 段序列作為人恆定區序列。前述抗 BDCA2 鼠源抗體的重鏈和輕鏈可變區編碼序列由 Genscript 公司合成。選用 expi 293F 為宿主細胞進行抗體表達。所得嵌合抗體分別為：mab001c、mab002c、mab005c、mab016c、mab019c、mab020c、mab021c、mab022c、mab024c、mab027c、mab030c 和 mab033c。

【0265】 並對表達後的嵌合抗體進行各項表徵。

【0266】 **實施例 8、嵌合抗體的篩選**

【0267】 **8.1.** ELISA 方法檢測抗 BDCA2 嵌合抗體與蛋白的結合活性

用 PBS 稀釋 HumanBDCA2 Fc 蛋白或 cynoBDCA2 His 蛋白至 1μg/mL，以 100μL/孔加入 ELISA 微孔板，4℃過夜孵育。包被完成後，用 ELISA 封閉液(含 1%BSA，pH7.4 的 PBS 磷酸緩衝液，該百分比為質量百分比)37℃封閉兩小時。加入 10 倍梯度稀釋的抗體，共 8 個濃度點(0.0001nM－100nM，包括 0 點對照)。100μL/孔，37℃溫育 1 小時。洗板 3 次，加入 Anti-Human IgG (Fab specific)–Peroxidase antibody (Sigma, A0293; 1:5000 稀釋度)二抗，100μL/孔，37℃孵育 1 小時。洗板 3 次，加入 100μL/孔 TMB 顯色液(湖州英創生物科技，EL0009)，37℃孵育 10 分鐘後，加入 50μL 1N 鹽酸終止顯色反應。用 ELISA 讀板機讀取 OD450nm 值，並用 GraphPad Prism6 擬合曲線，計算 EC_{50} 值。

【0268】 結果如下：所測嵌合抗體與 humanBDCA2 Fc 蛋白和 cynoBDCA2 His 蛋白都有結合，與 humanBDCA2-Fc 蛋白結合的 EC_{50} 為 0.1~0.2 nM；大部分嵌合抗體以小於 0.6 nM 的 EC_{50} 值與 cynoBDCA2 His 蛋白都有結合。

【0269】 **8.2.** FACS 方法檢測嵌合抗體與細胞的結合活性

用 TrypLE 胰酶消化培養至對數生長期的 CHOK1-humanBDCA2 和 293F-cynoBDCA2 細胞。收集細胞後，將細胞用 FACS buffer(PBS+2%FBS) 重新懸浮至 2x10^6/mL。將細胞以 100μL 每孔加入 3799 細胞板，300g 離心後棄上清。抗體用 FACS buffer 梯度稀釋，將稀釋後的抗體加入離心後的細胞中，將細胞重新懸浮。4 度孵育一個小時。孵育後的細胞 300g 離心 5min，並用 FACS buffer 洗兩遍。加入 100μL Goat anti-Human IgG (H+L) Cross-Adsorbed Secondary Antibody, Alexa Fluor 488(Sigma, A11013; 1:1000)二抗，4 抗孵育一個小時後 FACS buffer 洗

兩遍，用 PBS 重新懸浮後用 FACS (BD FACS CantoTM II)儀器分析，並用 GraphPad Prism6 擬合曲線，計算 EC_{50} 值。

【0270】 如圖 3(3a-至 3c)所示，所檢測嵌合抗體都與 CHOK1-humanBDCA2 細胞有結合，其 EC_{50} 優於對照抗體 BIIB059 或與其相當。同時，所檢測嵌合抗體都和 293F-cynoBDCA2 細胞結合，其 EC_{50} 約為 0.3-2nM，優於對照抗體 BIIB059 或與其相當。

【0271】 **8.3.** 檢測嵌合抗體抑制 CpG-A 刺激人 PBMC 細胞釋放細胞因子 IFNα 的能力

復蘇凍存的人 PBMC 細胞，用完全培養基(1640+10%FBS+1×NEAA+1× L-Glutamine)過夜培養 18 小時。第二天，收集 PBMC 細胞，用 600g 離心 8 分鐘，棄上清。細胞用培養基(1640+10%FBS)重新懸浮至 8x10^6/mL，100 μL 每孔加入 3799 細胞培養板。待測抗體用培養基(1640+10%FBS)以 10 倍梯度稀釋(終濃度 0.0001nM – 10nM)，將稀釋後的抗體按 50μL/孔加入 PBMC 中。將細胞重新懸浮後放在 37℃孵育 6 小時。每孔加入 50μL 培養基(1640+10%FBS)稀釋的 2μM CpG-A (Invivogen，tlrl-2216-5)，混勻後繼續在 37℃孵育 20 小時。第三天，將細胞培養板以 400g 離心 5 分鐘，收集細胞培養上清並檢測上清當中細胞因子 IFNα。

【0272】 用 PBS 稀釋抗體 MT1/3/5 (Mabtech，3425-1H-20)至 4μg/mL，以 100μL 每孔加入 CORNING ELISA 板，4℃過夜孵育。棄掉包板抗體，以 300μL 每孔向板中加入封閉液(PBS+1% BSA)，4℃過夜孵育。待測上清用封閉液稀釋至合適濃度(一般在 1:3-1:7)，100μL 每孔加入包好的 ELISA 板。IFNα 檢測標準品用封閉液以 2 倍梯度稀釋(最高濃度 1000pg/mL，8 個濃度點，最後 1 個點為 0)，100μL 每孔加入包好的 ELISA 板。ELISA 板放置 37℃培養箱孵育 1 小時。洗板

3 次，以 100μL 每孔加入檢測抗體 MT2/4/6 (1:1000)，37℃培養箱孵育 1 小時。洗板 3 次，以 100μL 每孔加入第二抗體 SA-HRP (1:1000)。 37℃培養箱孵育 0.5 小時。洗板 3 次，以 100μL 每孔加入 TMB 顯色液，顯色至合適時間以 50μL 每孔加入 1M HCl。用 ELISA 讀板機讀取 OD450nm 讀數，計算抑制率並用 GraphPad Prism6 作擬合曲線，計算 IC_{50}。

【0273】 在 CpG-A 刺激 PBMC 釋放細胞因子實驗中，所檢測 12 個嵌合抗體都能抑制細胞因子 IFNα 分泌，其中，mab005c、mab019c、mab020c、mab021c、mab022c、mab024c、mab027c、mab030c 和 mab033c 的 IC_{50} 分別為：0.008359nM、0.01493 nM、0.01853 nM、0.01268 nM、0.03239 nM、0.01677 nM、0.008976、nM、0.01645 nM 和 0.008331 nM。

【0274】 **8.4.** 嵌合抗體內吞能力檢測

用 TrypLE 胰酶消化培養至對數生長期的 CHOK1-humanBDCA2 細胞。收集細胞後，將細胞用 FACS buffer(PBS+2%FBS) 重新懸浮至 2x10^6/mL。將細胞以 100μL 每孔加入 3799 細胞板，300g 離心後棄上清，細胞放置冰盒降溫。用 FACS buffer 梯度稀釋抗體(設置 3 個濃度：100nM，10nM，1nM；以及各 3 組：0 小時對照； 4℃ 1 小時； 37℃ 1 小時)，稀釋後放置冰盒降溫 15 分鐘，15 分鐘後將抗體加入離心後的細胞中，將細胞重新懸浮。4℃孵育 40 分鐘。孵育後的細胞 300g 離心 5 分鐘，並用 FACS buffer 洗兩遍。0h 組細胞用多聚甲醛室溫固定 10 分鐘，FACS buffer 洗兩遍；另外兩組細胞用 100μL FACS buffer 重新懸浮後分別放置 4℃和 37℃孵育 1h。將 4℃ 1 小時和 37℃ 1 小時 兩組細胞用多聚甲醛室溫固定 10 分鐘，FACS buffer 洗兩遍。3 組條件下的細胞同時加入 100μL 二抗 Goat anti-Human IgG (H+L) Cross-Adsorbed Secondary Antibody-Alexa Fluor 488 (Sigma,

A11013; 1:1000)，4℃孵育一個小時。FACS buffer 洗兩遍，用 PBS 重新懸浮後用 FACS 儀器分析，並計算表面信號百分率。

【0275】 嵌合抗體在 100nM、10nM、和 1nM 濃度下都出現內吞情況，12 個嵌合抗體介導內吞能力相差不大，且略優於陽性對照抗體 BIIB059。抗體濃度 100nM 時，經 37℃內吞 1 小時，細胞表面信號值在 50%~60%。

【0276】 實施例 9、抗體可變區的人源化改造

對於抗體可變區的人源化改造，首先在 NCBI (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast/) 網站中的人類免疫球蛋白基因數據庫搜尋與鼠抗體的 cDNA 序列同源的人類種系 IgG 基因，再藉由 Kabat 編號系統或 IMGT 編號系統定義可變區 CDR 的胺基酸序列及其精確邊界。原則上將與鼠源抗體具有高同源性的人類 IGHV 選為人源化模板，藉由 CDR 嫁接實施抗體可變區的人源化。

【0277】 從上述獲得的鼠源抗體的序列中選擇 mAb005 和 mAb033 進行人源化改造。人源化改造過程步驟如下：A、把鼠源抗體的基因序列與人胚系抗體基因序列進行比對，找出同源性高的序列；B、分析考察 HLA-DR 親和性，選出親和力低的人胚系框架序列；C、利用計算機模擬技術，應用分子對接分析可變區及其周邊的框架胺基酸序列，考察其空間立體結合方式。藉由計算靜電力、范德華力、親疏水性和熵值，分析得到鼠源抗體基因序列中可與人 BDCA2 作用以及維護空間構架的關鍵胺基酸個體，將其嫁接回已經選擇的人胚系基因框架，並在此基礎上標配出必須保留的框架區胺基酸位點，合成人源化抗體。在此基礎上得到了多種人源化抗體可變區序列，將設計的人源化抗 BDCA2 抗體可變區進行各種組合，獲得人源化抗 BDCA2 抗體，其可變區胺基酸序列具體見表 3。

【0278】 Hu005 系列人源化抗體可變區的 CDR(KABAT 方案)如下所示：

HCDR1：NYGVH (SEQ ID NO:11)

HCDR2：VIWSGESTDYDAAFIS(SEQ ID NO:12)

HCDR3：RRSHYYGYVMDY(SEQ ID NO:13)

LCDR1：KASQSIDYDAIGYLN(SEQ ID NO:86)

LCDR2：AASNLES(SEQ ID NO:15)

LCDR3：QQSNEDPPT(SEQ ID NO:16)

Hu033 系列人源化抗體可變區的 CDR(KABAT 方案)如下所示：

HCDR1：SYGMS(SEQ ID NO:52)

HCDR2：TISSGDSYTYYPDSVKG(SEQ ID NO:39)

HCDR3：QIYYDYAYYFDF(SEQ ID NO:53)

LCDR1：RASESVSFRTSHLMH(SEQ ID NO:54)

LCDR2：GASNLES(SEQ ID NO:55)

LCDR3：QQSIEDPPT(SEQ ID NO:42)

【0279】 表 3 抗 BDCA2 人源化抗體的可變區胺基酸序列

抗體	VH	VL	抗體	VH	VL	抗體	VH	VL
Hu033-01	SEQ ID NO:87	SEQ ID NO:135	Hu033-17	SEQ ID NO:103	SEQ ID NO:151	Hu005-09	SEQ ID NO:119	SEQ ID NO:167
Hu033-02	SEQ ID NO:88	SEQ ID NO:136	Hu033-18	SEQ ID NO:104	SEQ ID NO:152	Hu005-10	SEQ ID NO:120	SEQ ID NO:168
Hu033-03	SEQ ID NO:89	SEQ ID NO:137	Hu033-19	SEQ ID NO:105	SEQ ID NO:153	Hu005-11	SEQ ID NO:121	SEQ ID NO:169

Hu033-04	SEQ ID NO:90	SEQ ID NO:138	Hu033-20	SEQ ID NO:106	SEQ ID NO:154	Hu005-12	SEQ ID NO:122	SEQ ID NO:170
Hu033-05	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:139	Hu033-21	SEQ ID NO:107	SEQ ID NO:155	Hu005-13	SEQ ID NO:123	SEQ ID NO:171
Hu033-06	SEQ ID NO:92	SEQ ID NO:140	Hu033-22	SEQ ID NO:108	SEQ ID NO:156	Hu005-14	SEQ ID NO:124	SEQ ID NO:172
Hu033-07	SEQ ID NO:93	SEQ ID NO:141	Hu033-23	SEQ ID NO:109	SEQ ID NO:157	Hu005-15	SEQ ID NO:125	SEQ ID NO:173
Hu033-08	SEQ ID NO:94	SEQ ID NO:142	Hu033-24	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:158	Hu005-16	SEQ ID NO:126	SEQ ID NO:174
Hu033-09	SEQ ID NO:95	SEQ ID NO:143	Hu005-01	SEQ ID NO:111	SEQ ID NO:159	Hu005-17	SEQ ID NO:127	SEQ ID NO:175
Hu033-10	SEQ ID NO:96	SEQ ID NO:144	Hu005-02	SEQ ID NO:112	SEQ ID NO:160	Hu005-18	SEQ ID NO:128	SEQ ID NO:176
Hu033-11	SEQ ID NO:97	SEQ ID NO:145	Hu005-03	SEQ ID NO:113	SEQ ID NO:161	Hu005-19	SEQ ID NO:129	SEQ ID NO:177
Hu033-12	SEQ ID NO:98	SEQ ID NO:146	Hu005-04	SEQ ID NO:114	SEQ ID NO:162	Hu005-20	SEQ ID NO:130	SEQ ID NO:178
Hu033-13	SEQ ID NO:99	SEQ ID NO:147	Hu005-05	SEQ ID NO:115	SEQ ID NO:163	Hu005-21	SEQ ID NO:131	SEQ ID NO:179
Hu033-14	SEQ ID NO:100	SEQ ID NO:148	Hu005-06	SEQ ID NO:116	SEQ ID NO:164	Hu005-22	SEQ ID NO:132	SEQ ID NO:180
Hu033-15	SEQ ID NO:101	SEQ ID NO:149	Hu005-07	SEQ ID NO:117	SEQ ID NO:165	Hu005-23	SEQ ID NO:133	SEQ ID NO:181

Hu033-16	SEQ ID NO:102	SEQ ID NO:150	Hu005-08	SEQ ID NO:118	SEQ ID NO:166	Hu005-24	SEQ ID NO:134	SEQ ID NO:182

【0280】 **實施例 10、人源化抗 BDCA2 抗體的篩選**

【0281】 **10.1.** 人源化抗體與 BDCA2 的結合活性

用 TrypLE 胰酶消化培養至對數生長期的 CHOK1-humanBDCA2 和 293F-cynoBDCA2 細胞。收集細胞後，將細胞用 FACS buffer(PBS+2%FBS) 重新懸浮至 2x10^6/mL。重新懸浮後的細胞以 100μL 每孔加入 3799 細胞板，300g 離心後棄上清。將待測抗體用 FACS buffer 5 倍梯度稀釋(終濃度 0.012nM-200nM)，將稀釋後的抗體加入離心後的細胞中，將細胞重新懸浮。4℃孵育一個小時。孵育後的細胞 300g 離心 5min，並用 FACS buffer 洗兩遍。加入 100μL Goat anti-Human IgG (H+L) Cross-Adsorbed Secondary Antibody, Alexa Fluor 488 (Sigma, A11013; 1:1000)二抗，4℃孵育一個小時後 FACS buffer 洗兩遍。PBS 重新懸浮細胞後用 FACS (BD FACS CantoTM II)儀器分析結合細胞表面抗體螢光信號，並用 GraphPad Prism6 擬合曲線，計算抗體結合 BDCA2 抗原的 EC_{50} 值。其中，選擇 BIIB059 抗體為陽性對照，hIgG1 為陰性對照。

【0282】 由 mAb033 序列人源化改造後得到的候選抗體，其對於 CHOK1-humanBDCA2 和 293F-cynoBDCA2 細胞結合的活性優於陽性對照 BIIB059 抗體，結果見表 4。使用 SPR 測定抗體與 human BDCA2 親和力，所選擇抗體與 human BDCA2 親和力強於陽性對照 BIIB059 抗體。

【0283】表 4 mAb033 系列人源化抗體與 BDCA2 的結合活性

抗體編號	CHOK1-hBDCA2 EC_{50}(nM)	293F-cynoBDCA2 EC_{50}(nM)
BIIB059	1.30	1.63
hIgG1	-	-
mAb033c	0.26	0.56
Hu033-02(BM2)	0.44	1.20
Hu033-03(BM3)	0.50	1.40
Hu033-04(BM0)	0.61	1.33
Hu033-06(BM3)	0.62	1.41
Hu033-08(BM2)	0.62	1.53
Hu033-10(BM4)	0.51	1.27
Hu033-12(BM2)	0.45	1.07
Hu033-13(BM4)	0.68	1.13
Hu033-15(BM2)	0.76	1.27
Hu033-16(BM4)	0.63	1.37
Hu033-20(BM3)	0.64	1.22
Hu033-23(BM3)	0.79	1.24

註："-"表示未檢出。

【0284】由 mAb005 序列人源化改造後得到的候選抗體，其對於 CHOK1-humanBDCA2 細胞結合的 EC_{50} 值優於陽性對照 BIIB059 抗體，結果見表 5。同

時，由 mAb005 序列人源化改造後得到的候選抗體對於 293F-cynoBDCA2 細胞也有較好的結合活性。

【0285】表 5 mAb005 系列人源化抗體與 BDCA2 的結合活性

抗體編號	CHOK1-hBDCA2 EC_{50}(nM)
mAb005c	2.2
BIIB059	3.1
hu005-03(BM4)	2.1
hu005-04(BM6)	2.3
hu005-07(BM5)	2.0
hu005-08(BM7)	2.3
hu005-24(BM6)	1.9

【0286】**10.2.** 人源化抗體抑制 CpG-A 刺激人 PBMC 細胞釋放細胞因子 IFNα 的能力

挑選一系列人源化後的候選抗體分子進行抑制 CpG-A 刺激人 PBMC 細胞釋放細胞因子 IFNα 的功能檢測。復蘇凍存的人 PBMC 細胞，用完全培養基(1640+10%FBS+1×NEAA+1× L-Glutamine)過夜培養 18 小時。第二天，收集 PBMC 細胞，用 600g 離心 8 分鐘，棄上清。細胞用培養基(1640+10%FBS)重新懸浮至 8x10^6/mL，100 μL 每孔加入 3799 細胞培養板。待測抗體用培養基(1640+10%FBS)10 倍梯度稀釋(0.0001nM-10nM，以及 0 點對照)，將稀釋後的抗體按 50μL/孔加入 PBMC 中。將細胞重新懸浮後放在 37℃孵育 6 小時。每孔加

入 50μL 培養基(1640+10%FBS)稀釋的 2μM CpG-A (Invitrogen，tlrl-2216-5)，混勻後繼續在 37℃孵育 20 小時。第三天，將細胞培養板以 400g 離心 5 分鐘，收集細胞培養上清並檢測上清當中細胞因子 IFNα。選擇 BIIB059 抗體為陽性對照，hIgG1 為陰性對照。

【0287】用 PBS 稀釋抗體 MT1/3/5 (Mabtech，3425-1H-20)至 4μg/mL，以 100μL 每孔加入 CORNING ELISA 板，4℃過夜孵育包板。之後棄掉包板抗體，以 300μL 每孔向板中加入封閉液(PBS+1% BSA)，4℃過夜孵育。封閉完成後，待測上清用封閉液稀釋至合適濃度(一般在 1:3-1:7)，100μL 每孔加入包好的 ELISA 板。IFNα 檢測標準品用封閉液以 2 倍梯度稀釋(最高濃度 1000pg/mL，8 個濃度點，最後 1 個點為 0)，100μL 每孔加入包好的 ELISA 板。ELISA 板放置 37℃培養箱孵育 1 小時。洗板 3 次，以 100μL 每孔加入檢測抗體 MT2/4/6 (1:1000)，37℃培養箱孵育 1 小時。洗板 3 次，以 100μL 每孔加入第二抗體 SA-HRP (1:1000)。37℃培養箱孵育 0.5 小時。洗板 3 次，以 100μL 每孔加入 TMB 顯色液，顯色至合適時間以 50μL 每孔加入 1M HCl。 用 ELISA 讀板機讀取 OD450nm 讀數，並用 GraphPad Prism6 作擬合曲線。選擇 10nM 抗體濃度對應 OD 值，按照抑制率 = (OD(IgG1)- OD(Ab))/ OD(IgG1)計算最大抑制率。

【0288】在 CpG-A 刺激 PBMC 釋放細胞因子實驗中，所檢測人源化抗體都能抑制細胞因子 IFNα 分泌，EC_{50} 值小於陽性對照抗體 BIIB059，結果進一步參見表 6。

表 6 人源化抗體抑制 CpG-A 刺激人 PBMC 細胞釋放細胞因子 IFNα

抗體編號	EC_{50}(nM)
BIIB059	0.04
hIgG1	-
mAb033c	0.02
Hu033-02(BM2)	0.02
Hu033-03(BM3)	0.01
Hu033-04(BM0)	0.03
Hu033-06(BM3)	0.02
Hu033-08(BM2)	0.02
Hu033-10(BM4)	0.01
Hu033-12(BM2)	0.02
Hu033-13(BM4)	0.01
Hu033-15(BM2)	0.02
Hu033-16(BM4)	0.01
Hu033-20(BM3)	0.01
Hu033-23(BM3)	0.03

註："-"表示未檢出。

【0289】 **10.3.** 人源化抗體內吞能力檢測

用 TrypLE 胰酶消化培養至對數生長期的 CHOK1-humanBDCA2 細胞。收集細胞後，將細胞用 FACS buffer(PBS+2%FBS) 重新懸浮至 2x10^6/mL。將細胞以 100μL 每孔加入 3799 細胞板，300g 離心後棄上清，細胞放置冰盒降溫。用 FACS

buffer 梯度稀釋抗體(設置 2 個濃度：100nM，10nM；以及各 3 組：0 小時； 4℃ 1 小時； 37℃ 1 小時)，稀釋後放置冰盒降溫 15 分鐘，15 分鐘後將抗體加入離心後的細胞中，將細胞重新懸浮。4℃孵育 40 分鐘。孵育後的細胞 300g 離心 5 分鐘，並用 FACS buffer 洗兩遍。0h 組細胞用多聚甲醛室溫固定 10 分鐘，FACS buffer 洗兩遍；另外兩組細胞用 100μL FACS buffer 重新懸浮後分別放置 4℃和 37℃ 孵育 1h。將 4℃ 1 小時和 37℃ 1 小時 兩組細胞用多聚甲醛室溫固定 10 分鐘，FACS buffer 洗兩遍。3 組條件下的細胞同時加入 100μL 二抗 Goat anti-Human IgG (H+L) Cross-Adsorbed Secondary Antibody-Alexa Fluor 488 (Sigma, A11013; 1:1000)，4℃下孵育一個小時。FACS buffer 洗兩遍，用 PBS 重新懸浮後用 FACS 儀器分析，並計算表面信號百分率。

【0290】 結果如圖 4 所示，Hu005 和 Hu033 兩組人源化抗體在 100nM 和 10nM 濃度下都出現內吞情況，人源化抗體介導內吞的能力與陽性對照抗體 BIIB059 相當。

【0291】 **10.4.** 人源化抗體親和力檢測

本發明的人源化抗體藉由 BIAcore 實驗測定親和力：用 1:1 混合的 50 mM NHS 和 200 mM EDC(NHS 和 EDC 來自胺基偶聯試劑盒)活化 CM5 芯片通道表面，注射 Anti-human IgG (Fc)抗體(稀釋在 pH5.0 的醋酸鈉溶液中，濃度 25 μg/mL) 420 秒。然後以 10 μL/min 流速注射 1 M 乙醇胺，時間 420 秒，封閉芯片上多餘的有活性羧基。使用運行緩衝液將人源化抗體稀釋至 1ug/mL 後，向檢測通道流動池注射，流速 10 μL/min，進樣 60s，進行捕獲。用 1 × HBS-EP+ (pH 7.4) 將重組 Human BDCA2 稀釋至 50 或 100nM，並 1：2 梯度稀釋至 0.39nM。以 30 μL/min 流速分別向檢測通道注射各個濃度梯度的待測樣品 hBDCA2， 2 個 0 濃度樣品

用於去除背景信號。抗原抗體的結合和解離時間分別為 180 和 400 秒。利用 Biacore Insight Evaluation Software(Version 2.0.15.12933)進行數據分析。扣除參比通道(流動池 1)以及 0 濃度的信號後，選擇用 1:1 結合模型進行曲線擬合併計算動力學參數。測定所得結果如下表 7 所示。

【0292】表 7 人源化抗體親和力

抗體編號	SPR		
Ab NO.	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
BIIB059	1.67E+05	1.79E-04	1.07E-09
hIgG1			
mAb033c	6.98E+05	7.67E-05	1.10E-10
Hu033-02(BM2)	7.07E+05	1.69E-04	2.39E-10
Hu033-03(BM3)	5.76E+05	1.36E-04	2.36E-10
Hu033-04(BM0)	5.98E+05	1.93E-04	3.23E-10
Hu033-06(BM3)	7.33E+05	1.25E-04	1.70E-10
Hu033-08(BM2)	7.40E+05	1.69E-04	2.29E-10
Hu033-10(BM4)	5.89E+05	1.18E-04	2.00E-10
Hu033-12(BM2)	5.27E+05	1.49E-04	2.83E-10
Hu033-13(BM4)	4.54E+05	1.53E-04	3.38E-10
Hu033-15(BM2)	4.87E+05	2.27E-04	4.67E-10
Hu033-16(BM4)	5.69E+05	1.08E-04	1.91E-10
Hu033-20(BM3)	5.56E+05	1.49E-04	2.68E-10
Hu033-23(BM3)	4.66E+05	2.07E-04	4.44E-10

【0293】 **實施例 11 人源化抗 BDCA2 抗體的 Fc 突變和抗體篩選**

對實施例 10 中得到的人源化抗體 Hu033-03 和 Hu033-20，選擇 Fc 位點進行突變，增加其 Fc 與 FcγRIIA 親和力。總共設計得到人源化抗體 Hu033-03-T1、Hu033-03-T2、Hu033-03-T3、Hu033-20-T1、Hu033-20-T2 和 Hu033-20-T3，得到的重鏈和輕鏈編碼序列由 Genscript 公司合成。重鏈和輕鏈胺基酸序列見表 8。選用 293F 為宿主細胞進行抗體表達，並對表達純化後的抗體體進行各項表徵測試。

表 8：突變的抗 BDCA2 人源化抗體的可變區、全長胺基酸序列

抗體	VH	VL	HC	LC
Hu033-03-T1	SEQ ID NO:89	SEQ ID NO:137	SEQ ID NO:191	SEQ ID NO:186
Hu033-03-T2	SEQ ID NO:89	SEQ ID NO:137	SEQ ID NO:192	SEQ ID NO:186
Hu033-03-T3	SEQ ID NO:89	SEQ ID NO:137	SEQ ID NO:193	SEQ ID NO:186
Hu033-20-T1	SEQ ID NO:106	SEQ ID NO:154	SEQ ID NO:194	SEQ ID NO:187
Hu033-20-T2	SEQ ID NO:106	SEQ ID NO:154	SEQ ID NO:195	SEQ ID NO:187
Hu033-20-T3	SEQ ID NO:106	SEQ ID NO:154	SEQ ID NO:196	SEQ ID NO:187

【0294】 **11.1. Fc 突變增加抗體對 FcγRIIA 親和力**

使用 BIAcore 8K 以及新鮮固定了 biotinylated human FcγRIIA(R167)/FcγRIIA(H167) 的 SA 芯片來測定抗體動力學或親和力參數，實驗運行在 25°C，運行緩衝液為 1×HBS-EP++ (10 mM HEPES pH 7.4, 150 mM NaCl, 3 mM EDTA, 0.05% Surfactant P20)。將抗體用運行緩衝液以 1:2 的比例稀釋成 5000nM、2500nM、1250nM、625nM、321.5nM、156.25nM、78.13nM、39.06nM、19.53nM

或 9.77nM 濃度，以 30 μL/min 流速分別向流動池 1 和流動池 2 注射各濃度梯度的待測抗體，抗體的結合和解離時間分別為 60 和 90 秒。2 個 0 濃度樣品用於去除背景信號。樣品以多循環方式進樣，每個循環結束分析物都能充分從芯片表面解離下來，因此沒有應用再生步驟。利用 Biacore Insight Evaluation Software(Version 2.0.15.12933)進行數據分析。扣除參比通道(流動池 1)以及兩個 0 濃度的信號後，親和力分析選擇用 1:1 結合模型或穩態模型分析進行曲線擬合並計算動力學參數。

【0295】與野生型 Fc 相比，突變後的抗體對人 FcγRIIA(R167) 或 FcγRIIA(H167) 亞型的親和力都顯著提高。結果見表 9-1 和表 9-2。

表 9-1 抗 BDCA2 人源化抗體對人 FcγRIIA(H167)的親和力(1:1 binding)

抗體	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	親和力倍數
Hu033-03-T1	4.70E+05	2.30E-01	4.90E-07	2.3
Hu033-03-T2	5.70E+05	5.85E-02	1.03E-07	10.0
Hu033-03-T3	5.51E+05	8.94E-02	1.62E-07	7.3
Hu033-03	3.61E+05	3.39E-01	9.41E-07	-
Hu033-20-T1	4.94E+05	2.42E-01	4.89E-07	2.5
Hu033-20-T2	6.04E+05	5.77E-02	9.55E-08	12.1
Hu033-20-T3	5.63E+05	8.70E-02	1.54E-07	8.7
Hu033-20	4.39E+05	4.31E-01	9.81E-07	-

表 9-2 抗 BDCA2 人源化抗體對人 FcγRIIA(R167)的親和力(1:1 binding)

抗體	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	親和力倍數
Hu033-03-T1	7.50E+05	2.32E-01	3.10E-07	4.0
Hu033-03-T2	1.96E+06	8.99E-02	4.58E-08	13.7
Hu033-03-T3	7.41E+05	2.25E-01	3.03E-07	4.4
Hu033-03	1.53E+06	7.82E-01	5.10E-07	=
Hu033-20-T1	7.98E+05	2.49E-01	3.12E-07	5.1
Hu033-20-T2	2.00E+06	8.21E-02	4.11E-08	17.7
Hu033-20-T3	6.83E+05	1.91E-01	2.79E-07	6.3
Hu033-20	1.45E+06	8.38E-01	5.78E-07	=

【0296】 **11.2. Fc 突變後的抗體對 BDCA2 結合力不變**

對於 Fc 突變後的抗體藉由 FACA 檢測其與 human BDCA2 和 Cyno BDCA2 表達細胞的結合能力。

【0297】 實驗方法如下。

【0298】 用 TrypLE 消化 CHOK1-humanBDCA2 和 293F-cynoBDCA2 細胞。收集細胞後，將細胞用 FACS buffer(PBS+2%FBS) 重新懸浮至 2x10^6/mL。將細胞以 100uL 每孔加入 3799 細胞板，300g 離心後棄上清。抗體用 FACS buffer 按照 200nM 起始濃度，按照 1:5 梯度稀釋，將稀釋後的抗體加入離心後的細胞中，將細胞重新懸浮。4°C孵育一個小時。孵育後的細胞 300g 離心 5min，並用 FACS buffer 洗兩遍。加入 100uL Donkey anti-Mouse IgG (H+L) Highly Cross-Adsorbed Secondary Antibody- Alexa Fluor 488 (Invitrogen, A21202; 1:1000) 二抗，4°C孵育

一個小時後 FACS buffer 洗兩遍，用 PBS 重新懸浮後用 FACS (BD FACS CantoTM II)儀器分析，並用 GraphPad Prism6 擬合曲線，計算 EC50 值。

【0299】 Fc 突變後的抗體與 human BDCA2 的結合能力略優於野生型 Fc，且顯著優於參照抗體 BIIB059。Fc 突變後的抗體與 Cyno BDCA2 的結合能力優於野生型 Fc 和 BIIB059。結果見圖 5a、圖 5b、表 10。

【0300】 表 10 抗 BDCA2 人源化抗體對人 BDCA2 的結合能力

抗體	EC_{50} humanBDCA2	EC_{50} Cyno BDCA2
Hu033-03-T1	1.625	3.321
Hu033-03-T2	1.542	3.064
Hu033-03-T3	1.422	2.728
Hu033-03	1.823	4.002
Hu033-20-T1	1.695	2.808
Hu033-20-T2	1.718	2.861
Hu033-20-T3	1.708	2.711
Hu033-20	1.858	3.201
BIIB059	3.811	4.382
HIgG1	~146.6	~364250

【0301】 **11.3. Fc 突變後抗體內吞能力不變**

使用 FACS 檢測各抗體的內吞能力。

【0302】 用 TrypLE 消化 CHOK1-humanBDCA2 細胞。收集細胞後，將細胞用 FACS buffer(PBS+2%FBS) 重新懸浮至 2x10^6/mL。將細胞以 100uL 每孔加

入 3799 細胞板，300g 離心後棄上清，細胞放置冰盒降溫。用 FACS buffer 梯度稀釋抗體至 1nM，10nM 或 100nM(每個抗體濃度設置 5 組檢測條件：0 小時；4℃，1 小時；37℃，1 小時；4℃，4 小時；37℃，4 小時)，稀釋後放置冰盒降溫 15 分鐘，15 分鐘後將抗體加入離心後的細胞中，將細胞重新懸浮。4℃孵育 40 分鐘。孵育後的細胞 300g 離心 5 分鐘，並用 FACS buffer 洗兩遍。0h 組細胞用多聚甲醛室溫固定 10 分鐘，FACS buffer 洗兩遍；另外四組細胞用 100uL FACS buffer 重新懸浮後分別放置 4℃和 37℃孵育 1h 或 4h。在設定時間將對應 4℃和 37℃ 兩組細胞用多聚甲醛室溫固定 10 分鐘，FACS buffer 洗兩遍。5 組條件下的細胞同時加入 100uL 二抗 Goat anti-Human IgG (H+L) Cross-Adsorbed Secondary Antibody-Alexa Fluor 488 (Sigma, A11013; 1:1000)，4℃孵育一個小時。FACS buffer 洗兩遍，用 PBS 重新懸浮後用 FACS 儀器分析，並計算表面信號百分率。

【0303】 測定 Fc 突變抗體在 100nM、10nM、和 1nM 濃度下都有內吞。3 種 Fc 改造後對抗體內吞沒有影響。具體見圖 6a 至圖 6f。

【0304】 **11.4. Fc 突變抗體更強抑制抗體複合物 SLE-IC 刺激人 PBMC 細胞釋放細胞因子 IFNα**

對 Fc 改造後的抗體進行抑制抗體複合物刺激人 PBMC 細胞釋放細胞因子 IFNα 的功能檢測。復蘇凍存的人 PBMC 細胞，用完全培養基(1640+10%FBS+1× NEAA+1× L-Glutamine)過夜培養 18 小時。第二天，收集 PBMC 細胞，用 600g 離心 8 分鐘，棄上清。細胞用培養基(1640+10%FBS)重新懸浮至 8x10^6/mL，100 μL 每孔加入 3799 細胞培養板。待測抗體用培養基(1640+10%FBS)5 倍梯度稀釋(0.0032nM-10nM，以及 0 點對照)，將稀釋後的抗體按 50μL/孔加入 PBMC 中。將細胞重新懸浮後放在 37℃孵育 6 小時。每孔加入 50μL 培養基(1640+10%FBS)

稀釋的 SLE-IC (2.5μl Sm/RNP-antigen (AROTEC, ART01-10) 混合 10μl anti-RNP antibody (RayBiotech, MD-14-0513))，混勻後繼續在 37℃孵育 20 小時。第三天，將細胞培養板以 400g 離心 5 分鐘，收集細胞培養上清並檢測上清當中細胞因子 IFNα。選擇 BIIB059 抗體為陽性對照，hIgG1 為陰性對照。

【0305】檢測上清中細胞因子 IFNα，用 PBS 稀釋抗體 MT1/3/5(Mabtech，3425-1H-20)至 4ug/mL，以 100uL 每孔加入 CORNING ELISA 板，4°C过夜孵育。棄掉包板抗體，以 300uL 每孔向板中加入封閉液(PBS+1% BSA)，4°C過夜孵育。待測上清用封閉液稀釋至合適濃度(一般在 1:3-1:7)，100uL 每孔加入包好的 ELISA 板。IFNα 檢測標準品用封閉液以 2 倍梯度稀釋(最高濃度 1000pg/mL，8 個濃度點，最後 1 個點為 0)，100uL 每孔加入包好的 ELISA 板。ELISA 板放置 37°C培養箱孵育 1 小時。洗板 3 次，以 100uL 每孔加入檢測抗體 MT2/4/6(1:1000)，37°C培養箱孵育 1 小時。洗板 3 次，以 100uL 每孔加入第二抗體 SA-HRP(1:1000)。37°C培養箱孵育 0.5 小時。洗板 3 次，以 100uL 每孔加入 TMB 顯色液，顯色至合適時間以 50uL 每孔加入 1×HCl。 用 ELISA 讀板機讀取 OD_{450nm} 讀數，並用 GraphPad Prism6 作擬合曲線計算上清中 IFNα 濃度。

【0306】相比較於野生型 Fc 抗體和 BIIB059 抗體，Fc 改造後的抗體在 SLE-IC 刺激條件下具有更強的 IFNα 抑制效果，在 0.016nM 實現了完全的 IFNα 分泌抑制。具體見圖 7 和表 11。

【0307】表 11 突變的人源化抗體抑制 SLE-IC 刺激人 PBMC 細胞釋放細胞因子 IFNα

抗體濃度 (nM)	Hu033-03-T3	Hu033-03-T2	Hu033-03-T1	Hu033-03	Hu033-20-T2	Hu033-20-T3	Hu033-03-T1	Hu033-20	BIIB059	hIgG1
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	182±38
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	150±31.6
0.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	162.4±8.5
0.08	-	-	-	33±19.6	-	-	-	11.2±15.8	-	N.A.
0.016	-	-	-	27±20.5	-	-	-	27.8±39.3	17.7±25	N.A.
0.0032	92.6±21	40.6±1	71.5±10.1	119.8±26.5	33.8±0.9	59.8±34.3	86.8±1	127±20	113.1±39.7	N.A.

註："-"表示低於檢測限；"N.A."表示未檢測。

【0308】本發明所述方法和系統的多種修改和變化對於所屬技術領域具有通常知識者將顯而易見，而不脫離本發明的範圍和精神。雖然已經聯繫具體的較佳實施方案描述本發明，應當理解如要求的本發明不應不當地受限於此類具體的實施方案。實際上，用於實施本發明的所述模式的多種修改，對於分子生物學、

免疫學或相關領域的通常知識者顯而易見，意在屬於所附申請專利範圍的範圍內。

【0309】 序列列表(均為胺基酸序列，序列的定義/說明參見本文前述部分)：

序列編號	序列
SEQ ID NO:1	DFSMH
SEQ ID NO:2	WINTETGEPTYADDFKG
SEQ ID NO:3	GGDGHPYWYFAV
SEQ ID NO:4	RASQSVSTSSYSYMH
SEQ ID NO:5	YASILES
SEQ ID NO:6	QHSWEIPFT
SEQ ID NO:7	DYSMH
SEQ ID NO:8	GGDGFPYWYFNV
SEQ ID NO:9	RASQSVSTSSNSYIH
SEQ ID NO:10	YASNLDS
SEQ ID NO:11	NYGVH
SEQ ID NO:12	VIWSGESTDYDAAFIS
SEQ ID NO:13	RRSHYYGYVMDY
SEQ ID NO:14	KASQSIDYDGIGYLN
SEQ ID NO:15	AASNLES
SEQ ID NO:16	QQSNEDPPT
SEQ ID NO:17	SYGVH
SEQ ID NO:18	KASQSVDYDGVGYLN
SEQ ID NO:19	DYYMY

SEQ ID NO:20	YISYSGDSTYYPDTVKG
SEQ ID NO:21	HSPSFPYYFDY
SEQ ID NO:22	SASSSVSYMH
SEQ ID NO:23	EISKLAS
SEQ ID NO:24	QLWNYPLIT
SEQ ID NO:25	SGYYWN
SEQ ID NO:26	YISFDGTYNYNPSLKD
SEQ ID NO:27	GVDYPNAIDW
SEQ ID NO:28	RASESVSMHVTHLIH
SEQ ID NO:29	VASNLES
SEQ ID NO:30	QQSFEDPWT
SEQ ID NO:31	SAYYWN
SEQ ID NO:32	YITYDGNNYYSPSLKN
SEQ ID NO:33	GGDYDDGGFAF
SEQ ID NO:34	RASGNIHNYLA
SEQ ID NO:35	NAKSLVD
SEQ ID NO:36	QHFWIVPYT
SEQ ID NO:37	GVDYPKAMDW
SEQ ID NO:38	SFGMS
SEQ ID NO:39	TISSGDSYTYYPDSV
SEQ ID NO:40	QIYYDYAYYFDY
SEQ ID NO:41	RASESVSFRSSHLMH
SEQ ID NO:42	QQSIEDPPT

SEQ ID NO:43	YISYDGSNNYNPSLKN
SEQ ID NO:44	RASESVSIHGTHLMH
SEQ ID NO:45	VASYLES
SEQ ID NO:46	YITYDGSNNYNPSLKN
SEQ ID NO:47	GGDYDDGGFAY
SEQ ID NO:48	NAKTLVD
SEQ ID NO:49	QHFWIIPYT
SEQ ID NO:50	YISYDGSNYYNPSLKN
SEQ ID NO:51	NAKTLAD
SEQ ID NO:52	SYGMS
SEQ ID NO:53	QIYYDYAYYFDF
SEQ ID NO:54	RASESVSFRTSHLMH
SEQ ID NO:55	GASNLES
SEQ ID NO:56	YITYDGSNNYNPSLKD
SEQ ID NO:57	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDFSMHWVK QAPGKGLKWMGWINTETGEPTYADDFKGRFAFSLETS ASTAFLQINNLKNDDTTTYFCSRGGDGHPYWYFAVWG AGTTVTVSS
SEQ ID NO:58	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVSTSSYSYMHW YQQKPGQPPKLLIKYASILESGVPARFSGSGSGTDFTLNI HPVEEEDTATYYCQHSWEIPFTFGSGTKLEIK
SEQ ID NO:59	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCRASGYSFTDYSMHWVK QAPGKGLKWVGWINTETGEPTYADDFKGRFALSLETS

	ATSAYLQINNLKNEDTATYFCARGGDGFPYWYFNVWG AGTTVTVSS
SEQ ID NO:60	DIVLTQSPTSLAVSLGQRTNISCRASQSVSTSSNSYIHWY QQKPGQPPKLLIKYASNLDSGVPARFSGSGSGTDFTLNI HPVEEEDTSTYYCQHSWEIPFTFGSGTKLEIK
SEQ ID NO:61	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVR QSPGKGLEWLGVIWSGESTDYDAAFISRLSISKDNSKS QVFFKMNSLQADDSAIYYCARRRSHYYGYVMDYWGQ GTSVTVSS
SEQ ID NO:62	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSIDYDGIGYLNW YQHKPGQPPKLLIYAASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLNI HPVEEEDAATYYCQQSNEDPPTFGSGTKLEIK
SEQ ID NO:63	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTSYGVHWVR QSPGKGLEWLGVIWSGESTDYDAAFISRLSISKDNSKS QVFFRMNSLQADDSAIYYCARRRSHYYGYVMDYWGQ GTSVTVSS
SEQ ID NO:64	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGVGYLN WYQHKPGQPPKLLIYAASNLESGIPARFSGSGSGTDFTL NIHPVEEEDAATYYCQQSNEDPPTFGSGTKLEIK
SEQ ID NO:65	EVKLVESGGDLVQPGGSLKLSCAASGFTFSDYYMYWV RQTPEKRLEWVAYISYSGDSTYYPDTVKGRFTISRDNA KNTLFLQMSRLKSEDTAMYYCARHSPSFPYYFDYWGQ GTALTVSS

SEQ ID NO:66	EIVLTQSPAITAASLGQKVTITCSASSSVSYMHWYQQKS GTSPKPWIYEISKLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEA EDAAIYYCQLWNYPLITFGGGTNLEIK
SEQ ID NO:67	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSIASGYYWNWI RQFPGNKLEWMGYISFDGTYNYNPSLKDRFSITRDTSK NQFFLKLNSVTTEDTATYYCARGVDYPNAIDWWGQGT SVTVSS
SEQ ID NO:68	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSMHVTHLIHW YQQKPGQPPKLLIYVASNLESGVPARFSGSGSETDFTLN IHPVEEEDAATYFCQQSFEDPWTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO:69	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSAYYWNWI RQFPGNKLECMGYITYDGNNYYSPSLKNRISITRDTSK NQFFLNLNSVTTEDTATYFCARGGDYDDGGFAFWGQG TLVTVSA
SEQ ID NO:70	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNIHNYLAWYHQ KQGKSPQLLVYNAKSLVDGVPSRFSGSGSGTQYSLRIN SLQPEDFGSYYCQHFWIVPYTFGGGTKLEII
SEQ ID NO:71	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSGYYWNWI RQFPGNKLEWMGYISFDGTYNYNPSLKDRFSITRDTSK NQFFLKLNSVTTEDTATYYCARGVDYPKAMDWWGQG TSVTVSS
SEQ ID NO:72	EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSFGMSWV RQTPDKRLDWVATISSGDSYTYYPDSVKGRFSISRDNA KNTLYLQMSSLKSEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDYWG

	QGTTLTVSS
SEQ ID NO:73	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSFRSSHLMHW YRQKPGQPPKLLIYAASNLESGVPARFSGSGSETDFTLN IHPVEEEDAAAYFCQQSIEDPPTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO:74	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSAYYWNWI RQFPGHKLEWMGYISYDGSNNYNPSLKNRISITRDTSK NQFFLKLNSVTTEDTATYHCARGVDYPNAIDWWGQGT SLTVSS
SEQ ID NO:75	DIVLTQSPTSLTVSLGQRATISCRASESVSIHGTHLMHW YQQKPGQPPKLLIYVASYLESGVPARFSGSGSETDFSLN IHPVEEEDAATYFCQQSFEDPWTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO:76	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSAYYWNWV RQFPGNQLECMGYITYDGSNNYNPSLKNRISITRDTSK NQFFLKLNSVTTEDTATYYCVRGGDYDDGGFAYWGQG TLVTVSA
SEQ ID NO:77	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNIHNYLAWYQQ KQGKSPQLLVYNAKTLVDGVPSRFSGSGSGTEYSLKIN SLQPEDFGIYFCQHFWIIPYTFGGGTKLEIR
SEQ ID NO:78	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSISSGYYWNWI RQFPGNKLECMGYISYDGSNYYNPSLKNRISITRDTSK NQFFLSLNSVTTEDTATYFCVRGGDYDDGGFAYWGQG TLVTVSA
SEQ ID NO:79	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNIHNYLAWYQQ

	KQGKSPQLLVYNAKTLADGVPSRFSGSGSETQYSLKIN SLQPEDFGNYFCQHFWIIPYTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO:80	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSAYYWNWI RQFPGNKLECMGYISYDGSNYYNPSLKNRISITRDTSK NQFFLSLNSVTTEDTATYFCVRGGDYDDGGFAYWGQG TLVTVSA
SEQ ID NO:81	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSGYYWNWI RQFPGNKLECMGYISYDGSNYYNPSLKNRISITRDTSK NQFFLSLNSVTTEDTATYFCVRGGDYDDGGFAYWGQG TLVTVSA
SEQ ID NO:82	EVQMVESGGDLVKPGDSLKLSCAASGFTFRSYGMSW VRQTPDKRLEWVATISSGDSYTYYPDSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMSSLKSEDTALYYCARQIYYDYAYYFDFW GQGTTLTVSS
SEQ ID NO:83	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSFRTSHLMHW YQQKPGQPPKLLIYGASNLESGVPARFSGSGSETDFTLN IHPVEEEDAAAYFCQQSIEDPPTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO:84	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSGYYWNWI RQFPGNKLECMGYITYDGSNNYNPSLKDRISITRDTSK NQFFLKLNSVTTEDTATYYCARGGDYDDGGFAYWGHG TLVTVSA
SEQ ID NO:85	DIQMTQSPVSLSASVGETVTITCRASGNIHNYLAWYQQ KQGKSPQLLVYNAKSLVDGVPSRFSGSGSGTQYSLKIN SLQPEDFGSYYCQHFWIIPYTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO:86	KASQSIDYDAIGYLN
SEQ ID NO:87	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWV RQAPGKGLEWVSTISSGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO:88	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWV RQAPGKGLEWVSTISSGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO:89	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWV RQAPGKGLEWVSTISSGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO:90	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWV RQAPGKGLEWVSTISSGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO:91	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWV RQAPGKGLEWVSTISSGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO:92	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWV RQAPGKGLEWVSTISSGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWG

	QGTTVTVSS
SEQ ID NO:93	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWV RQAPGKGLEWVSTISSGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO:94	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWV RQAPGKGLEWVSTISSGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO:95	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWV RQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO:96	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWV RQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO:97	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWV RQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO:98	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWV RQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNA

	KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO:99	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWV RQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO:100	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWV RQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO:101	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWV RQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO:102	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWV RQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO:103	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWV RQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO:104	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWV RQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNA

	KNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO:105	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWV RQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO:106	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWV RQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO:107	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWV RQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO:108	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWV RQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO:109	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWV RQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO:110	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWV RQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNA

	KNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO:111	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNYGVHWIR QPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAAFISRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQG TTVTVSS
SEQ ID NO:112	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNYGVHWIR QPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAAFISRVTISKDNSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQG TTVTVSS
SEQ ID NO:113	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITNYGVHWIR QPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAAFISRVTISKDNSKNQ VSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQG TTVTVSS
SEQ ID NO:114	QVQLQQSGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSLTNYGVHWIR QPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAAFISRVTISKDNSKNQ VSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQG TTVTVSS
SEQ ID NO:115	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNYGVHWIR QPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAAFISRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQG TTVTVSS
SEQ ID NO:116	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNYGVHWIR QPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAAFISRVTISKDNSKNQ

	FSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQG TTVTVSS
SEQ ID NO:117	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITNYGVHWIR QPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAAFISRVTISKDNSKNQ VSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQG TTVTVSS
SEQ ID NO:118	QVQLQQSGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSLTNYGVHWIR QPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAAFISRVTISKDNSKNQ VSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQG TTVTVSS
SEQ ID NO:119	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNYGVHWIR QPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAAFISRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQG TTVTVSS
SEQ ID NO:120	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNYGVHWIR QPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAAFISRVTISKDNSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQG TTVTVSS
SEQ ID NO:121	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITNYGVHWIR QPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAAFISRVTISKDNSKNQ VSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQG TTVTVSS
SEQ ID NO:122	QVQLQQSGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSLTNYGVHWIR QPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAAFISRVTISKDNSKNQ

	VSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQG TTVTVSS
SEQ ID NO:123	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNYGVHWIR QPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAAFISRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQG TTVTVSS
SEQ ID NO:124	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNYGVHWIR QPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAAFISRVTISKDNSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQG TTVTVSS
SEQ ID NO:125	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITNYGVHWIR QPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAAFISRVTISKDNSKNQ VSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQG TTVTVSS
SEQ ID NO:126	QVQLQQSGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSLTNYGVHWIR QPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAAFISRVTISKDNSKNQ VSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQG TTVTVSS
SEQ ID NO:127	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNYGVHWIR QPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAAFISRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQG TTVTVSS
SEQ ID NO:128	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNYGVHWIR QPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAAFISRVTISKDNSKNQ

	FSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQG TTVTVSS
SEQ ID NO:129	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITNYGVHWIR QPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAAFISRVTISKDNSKNQ VSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQG TTVTVSS
SEQ ID NO:130	QVQLQQSGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSLTNYGVHWIR QPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAAFISRVTISKDNSKNQ VSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQG TTVTVSS
SEQ ID NO:131	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNYGVHWIR QPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAAFISRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQG TTVTVSS
SEQ ID NO:132	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNYGVHWIR QPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAAFISRVTISKDNSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQG TTVTVSS
SEQ ID NO:133	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITNYGVHWIR QPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAAFISRVTISKDNSKNQ VSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQG TTVTVSS
SEQ ID NO:134	QVQLQQSGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSLTNYGVHWIR QPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAAFISRVTISKDNSKNQ

	VSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQG TTVTVSS
SEQ ID NO:135	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSFRTSHLMHW YQQKPGQPPKLLIYGASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLT INPVEANDTANYYCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:136	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSFRTSHLMHW YQQKPGQPPKLLIYGASNLESGVPARFSGSGSETDFTLTI NPVEAEDTANYYCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:137	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSFRTSHLMHW YQQKPGQPPKLLIYGASNLESGVPARFSGSGSETDFTLTI NPVEAEDTANYFCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:138	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVSFRTSHLMH WYQQKPGQPPKLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:139	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVSFRTSHLMHW YQQKPGQPPKLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLT ISSLQAEDVAVYFCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:140	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVSFRTSHLMHW YQQKPGQPPKLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSETDFTLT ISPLQAEDVAVYFCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:141	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVSFRTSHLMHW YQQKPGQAPRLLIYGASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLTI SRLEPEDFAVYYCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK

SEQ ID NO:142	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVSFRTSHLMHW YQQKPGQAPRLLIYGASNLESGIPARFSGSGSETDFTLTI SRLEPEDFAVYFCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:143	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSFRTSHLMHW YQQKPGQPPKLLIYGASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLT INPVEANDTANYYCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:144	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSFRTSHLMHW YQQKPGQPPKLLIYGASNLESGVPARFSGSGSETDFTLTI NPVEAEDTANYYCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:145	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSFRTSHLMHW YQQKPGQPPKLLIYGASNLESGVPARFSGSGSETDFTLTI NPVEAEDTANYFCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:146	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVSFRTSHLMH WYQQKPGQPPKLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:147	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVSFRTSHLMHW YQQKPGQPPKLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLT ISSLQAEDVAVYFCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:148	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVSFRTSHLMHW YQQKPGQPPKLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSETDFTLT ISPLQAEDVAVYFCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:149	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVSFRTSHLMHW YQQKPGQAPRLLIYGASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLTI SRLEPEDFAVYYCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK

SEQ ID NO:150	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVSFRTSHLMHW YQQKPGQAPRLLIYGASNLESGIPARFSGSGSETDFTLTI SRLEPEDFAVYFCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:151	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSFRTSHLMHW YQQKPGQPPKLLIYGASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLT INPVEANDTANYYCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:152	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSFRTSHLMHW YQQKPGQPPKLLIYGASNLESGVPARFSGSGSETDFTLTI NPVEAEDTANYYCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:153	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSFRTSHLMHW YQQKPGQPPKLLIYGASNLESGVPARFSGSGSETDFTLTI NPVEAEDTANYFCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:154	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVSFRTSHLMH WYQQKPGQPPKLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:155	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVSFRTSHLMHW YQQKPGQPPKLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLT ISSLQAEDVAVYFCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:156	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVSFRTSHLMHW YQQKPGQPPKLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSETDFTLT ISPLQAEDVAVYFCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:157	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVSFRTSHLMHW YQQKPGQAPRLLIYGASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLTI SRLEPEDFAVYYCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK

SEQ ID NO:158	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVSFRTSHLMHW YQQKPGQAPRLLIYGASNLESGIPARFSGSGSETDFTLTI SRLEPEDFAVYFCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:159	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCKASQSIDYdaIGYLNWY QQKPGQPPKLLIYAASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTIN PVEANDTANYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO:160	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCKASQSIDYdaIGYLNWY QQKPGQPPKLLIYAASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTIN PVEANDTANYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO:161	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCKASQSIDYdaIGYLNWY QQKPGQPPKLLIYAASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTIN PVEANDTANYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO:162	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCKASQSIDYdaIGYLNWY QQKPGQPPKLLIYAASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTIN PVEANDTANYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO:163	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCKASQSIDYdaIGYLNWY QHKPGQPPKLLIYAASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTIN PVEANDTANYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO:164	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCKASQSIDYdaIGYLNWY QHKPGQPPKLLIYAASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTIN PVEANDTANYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO:165	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCKASQSIDYdaIGYLNWY QHKPGQPPKLLIYAASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTIN PVEANDTANYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK

SEQ ID NO:166	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCKASQSIDYdaIGYLNWY QHKPGQPPKLLIYAASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTIN PVEANDTANYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO:167	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQSIDYdaIGYLNWY QQKPGQAPRLLIYAASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO:168	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQSIDYdaIGYLNWY QQKPGQAPRLLIYAASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO:169	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQSIDYdaIGYLNWY QQKPGQAPRLLIYAASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO:170	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQSIDYdaIGYLNWY QQKPGQAPRLLIYAASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO:171	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQSIDYdaIGYLNWY QHKPGQAPRLLIYAASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO:172	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQSIDYdaIGYLNWY QHKPGQAPRLLIYAASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO:173	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQSIDYdaIGYLNWY QHKPGQAPRLLIYAASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK

SEQ ID NO:174	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQSIDYdaIGYLNWY QHKPGQAPRLLIYAASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO:175	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSIDYdaIGYLNW YQQKPGQPPKLLIYAASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLT ISSLQAEDVAVYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO:176	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSIDYdaIGYLNW YQQKPGQPPKLLIYAASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLT ISSLQAEDVAVYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO:177	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSIDYdaIGYLNW YQQKPGQPPKLLIYAASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLT ISSLQAEDVAVYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO:178	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSIDYdaIGYLNW YQQKPGQPPKLLIYAASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLT ISSLQAEDVAVYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO:179	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIDYdaIGYLNW YQQKPGKAPKLLIYAASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO:180	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIDYdaIGYLNW YQQKPGKAPKLLIYAASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO:181	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIDYdaIGYLNW YQQKPGKAPKLLIYAASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK

SEQ ID NO:182	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIDYdaIGYLNW YQQKPGKAPKLLIYAASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO:183	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWV RQAPGKGLEWVSTISSGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO:184	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWV RQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK

	AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO:185	QVQLQQSGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSLTNYGVHWIR QPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAAFISRVTISKDNSKNQ VSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO:186	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSFRTSHLMHW YQQKPGQPPKLLIYGASNLESGVPARFSGSGSETDFTLTI NPVEAEDTANYFCQQSIEDPPTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:187	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVSFRTSHLMH WYQQKPGQPPKLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYCQQSIEDPPTFGGGTKVEIKRTVA

	APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:188	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCKASQSIDYdaIGYLNWY QQKPGQPPKLLIYAASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTIN PVEANDTANYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:189	MDMRVPAQLLGLLLLWFPGSRCPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIEGRNFMYSKT VKRLSKLREYQQYHPSLTCVMEGKDIEDWSCCPTPWT SFQSSCYFISTGMQSWTKSQKNCSVMGADLVVINTREE QDFIIQNLKRNSSYFLGLSDPGGRRHWQWVDQTPYNE NVTFWHSGEPNNLDERCAIINFRSSEEWGWNDIHCHVP QKSICKMKKIYI
SEQ ID NO:190	MDMRVPAQLLGLLLLWFPGSRCHHHHHHNFMYSKTV KRLSKLQEYQQYYPSLTCVMEGKDMEDWSCCPTPWTS FQSSCYFISTVMQSWTKSQNNCSVMGADLVVINTKEEQ

	DFITQNLKINSAYFLGLSDPKGWRHWQWVDQTPYNKN VTFWHSGEPNSPDERCAIINFRSEEWGWNDVHCHVPQ KSICKMKKIYI
SEQ ID NO:191	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWV RQAPGKGLEWVSTISSGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO:192	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWV RQAPGKGLEWVSTISSGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTI

	SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO:193	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWV RQAPGKGLEWVSTISSGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO:194	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWV RQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTI

	SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO:195	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWV RQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO:196	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWV RQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPDSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTIS

	KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【符號說明】

無。

```
<?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="99966中文序列表.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2023-08-
18">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>112119159</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2023-05-23</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>PF 230187PCT</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>CN</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>202210599888.X</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-05-25</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">大陸商映恩生物製藥（蘇州）有限公司
</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>DUALITY BIOLOGICS (SUZHOU) CO., LTD.</ApplicantNameLatin>
 <InventorName languageCode="zh">李, 曦</InventorName>
 <InventorNameLatin>LI, XI</InventorNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">抗BDCA2抗體及其用途</InventionTitle>
 <InventionTitle languageCode="en">ANTI-BDCA2 ANTIBODY AND USE
THEREOF</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>196</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>DFSMH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
 <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="q4">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WINTETGEPTYADDFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
 <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="q6">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGDGHPYWYFAV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q8">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RASQSVSTSSYSYMH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
 <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="q10">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YASILES</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q12">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QHSWEIPFT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
 <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="q14">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DYSMH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
```

```
 <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="q16">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGDGFPYWYFNV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q18">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASQSVSTSSNSYIH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
 <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="q20">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YASNLDS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
 <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="q22">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>NYGVH</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="12">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q24">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>VIWSGESTDYDAAFIS</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
 <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="q26">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RRSHYYGYVMDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q28">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>KASQSIDYDGIGYLN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
 <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="q30">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AASNLES</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q32">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQSNEDPPT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
 <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="q34">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SYGVH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q36">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KASQSVDYDGVGYLN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
 <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="q38">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DYYMY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <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="q40">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>YISYSGDSTYYPDTVKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="21">
```

```
 <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="q42">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>HSPSFPYYFDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="22">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q44">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SASSSVSYMH</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>EISKLAS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q48">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QLWNYPLIT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="25">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q50">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SGYYWN</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q52">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YISFDGTYNYNPSLKD</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="27">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q54">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GVDYPNAIDW</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="28">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q56">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASESVSMHVTHLIH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
 <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="q58">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>VASNLES</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="30">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q60">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QQSFEDPWT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="31">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q62">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SAYYWN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="32">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q64">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>YITYDGNNYYSPSLKN</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>GGDYDDGGFAF</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>RASGNIHNYLA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="35">
 <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="q70">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>NAKSLVD</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="36">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q72">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QHFWIVPYT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="37">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q74">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GVDYPKAMDW</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="38">
   <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="q76">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SFGMS</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="39">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q78">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>TISSGDSYTYYPDSV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="40">
 <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="q80">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QIYYDYAYYFDY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="41">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q82">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASESVSFRSSHLMH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="42">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q84">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQSIEDPPT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="43">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q86">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>YISYDGSNNYNPSLKN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="44">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q88">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASESVSIHGTHLMH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="45">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q90">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>VASYLES</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="46">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q92">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YITYDGSNNYNPSLKN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="47">
```

```
 <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="q94">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGDYDDGGFAY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="48">
 <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="q96">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>NAKTLVD</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="49">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q98">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QHFWIIPYT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="50">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q100">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>YISYDGSNYYNPSLKN</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="51">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q102">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>NAKTLAD</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="52">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q104">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SYGMS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="53">
 <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="q106">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QIYYDYAYYFDF</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="54">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q108">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASESVSFRTSHLMH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="55">
 <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="q110">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GASNLES</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="56">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q112">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>YITYDGSNNYNPSLKD</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="57">
  <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="q114">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDFSMHWVKQAPGKGLKWMGWINTETGEPTYAD
DFKGRFAFSLETSASTAFLQINNLKNDDTTTYFCSRGGDGHPYWYFAVWGAGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="58">
  <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="q116">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASILESGV
PARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDTATYYCQHSWEIPFTFGSGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="59">
   <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="q118">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIQLVQSGPELKKPGETVKISCRASGYSFTDYSMHWVKQAPGKGLKWVGWINTETGEPTYAD
DFKGRFALSLETSATSAYLQINNLKNEDTATYFCARGGDGFPYWYFNVWGAGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="60">
  <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="q120">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPTSLAVSLGQRTNISCRASQSVSTSSNSYIHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLDSGV
PARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDTSTYYCQHSWEIPFTFGSGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="61">
  <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="q122">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGESTDYDAA
FISRLSISKDNSKSQVFFKMNSLQADDSAIYYCARRRSHYYGYVMDYWGQGTSVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="62">
  <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="q124">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSIDYDGIGYLNWYQHKPGQPPKLLIYAASNLESGI
PARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQSNEDPPTFGSGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="63">
```

```
  <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="q126">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTSYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGESTDYDAA
FISRLSISKDNSKSQVFFRMNSLQADDSAIYYCARRRSHYYGYVMDYWGQGTSVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="64">
  <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="q128">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGVGYLNWYQHKPGQPPKLLIYAASNLESGI
PARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQSNEDPPTFGSGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="65">
  <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="q130">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVKLVESGGDLVQPGGSLKLSCAASGFTFSDYYMYWVRQTPEKRLEWVAYISYSGDSTYYPD
TVKGRFTISRDNAKNTLFLQMSRLKSEDTAMYYCARHSPSFPYYFDYWGQGTALTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="66">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q132">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPAITAASLGQKVTITCSASSSVSYMHWYQQKSGTSPKPWIYEISKLASGVPARFS
GSGSGTSYSLTISSMEAEDAAIYYCQLWNYPLITFGGGTNLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="67">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q134">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSIASGYYWNWIRQFPGNKLEWMGYISFDGTYNYNP
SLKDRFSITRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYYCARGVDYPNAIDWWGQGTSVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="68">
  <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="q136">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSMHVTHLIHWYQQKPGQPPKLLIYVASNLESGV
PARFSGSGSETDFTLNIHPVEEEDAATYFCQQSFEDPWTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="69">
  <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="q138">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSAYYWNWIRQFPGNKLECMGYITYDGNNYYSP
SLKNRISITRDTSKNQFFLNLNSVTTEDTATYFCARGGDYDDGGFAFWGQGTLVTVSA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="70">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q140">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNIHNYLAWYHQKQGKSPQLLVYNAKSLVDGVPSRF
SGSGSGTQYSLRINSLQPEDFGSYYCQHFWIVPYTFGGGTKLEII</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="71">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q142">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSGYYWNWIRQFPGNKLEWMGYISFDGTYNYNP
SLKDRFSITRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYYCARGVDYPKAMDWWGQGTSVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="72">
  <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="q144">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSFGMSWVRQTPDKRLDWVATISSGDSYTYYPD
SVKGRFSISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDYWGQGTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="73">
  <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="q146">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSFRSSHLMHWYRQKPGQPPKLLIYAASNLESGV
PARFSGSGSETDFTLNIHPVEEEDAAAYFCQQSIEDPPTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="74">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q148">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSAYYWNWIRQFPGHKLEWMGYISYDGSNNYNP
SLKNRISITRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYHCARGVDYPNAIDWWGQGTSLTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="75">
  <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="q150">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPTSLTVSLGQRATISCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPKLLIYVASYLESGV
PARFSGSGSETDFSLNIHPVEEEDAATYFCQQSFEDPWTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="76">
  <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="q152">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSAYYWNWVRQFPGNQLECMGYITYDGSNNYNP
SLKNRISITRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYYCVRGGDYDDGGFAYWGQGTLVTVSA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="77">
  <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q154">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNIHNYLAWYQQKQGKSPQLLVYNAKTLVDGVPSRF
SGSGSGTEYSLKINSLQPEDFGIYFCQHFWIIPYTFGGGTKLEIR</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="78">
   <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="q156">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSISSGYYWNWIRQFPGNKLECMGYISYDGSNYYNP
SLKNRISITRDTSKNQFFLSLNSVTTEDTATYFCVRGGDYDDGGFAYWGQGTLVTVSA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="79">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q158">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNIHNYLAWYQQKQGKSPQLLVYNAKTLADGVPSRF
SGSGSETQYSLKINSLQPEDFGNYFCQHFWIIPYTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="80">
  <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="q160">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSAYYWNWIRQFPGNKLECMGYISYDGSNYYNP
SLKNRISITRDTSKNQFFLSLNSVTTEDTATYFCVRGGDYDDGGFAYWGQGTLVTVSA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="81">
   <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="q162">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSGYYWNWIRQFPGNKLECMGYISYDGSNYYNP
SLKNRISITRDTSKNQFFLSLNSVTTEDTATYFCVRGGDYDDGGFAYWGQGTLVTVSA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="82">
  <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="q164">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQMVESGGDLVKPGDSLKLSCAASGFTFRSYGMSWVRQTPDKRLEWVATISSGDSYTYYPD
SVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTALYYCARQIYYDYAYYFDFWGQGTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="83">
  <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="q166">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSFRTSHLMHWYQQKPGQPPKLLIYGASNLESGV
PARFSGSGSETDFTLNIHPVEEEDAAAYFCQQSIEDPPTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="84">
   <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="q168">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSGYYWNWIRQFPGNKLECMGYITYDGSNNYNP
SLKDRISITRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYYCARGGDYDDGGFAYWGHGTLVTVSA</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="85">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q170">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPVSLSASVGETVTITCRASGNIHNYLAWYQQKQGKSPQLLVYNAKSLVDGVPSRF
SGSGSGTQYSLKINSLQPEDFGSYYCQHFWIIPYTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="86">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q172">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>KASQSIDYDAIGYLN</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="87">
   <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="q174">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVSTISSGDSYTYYPD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="88">
   <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="q176">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVSTISSGDSYTYYPD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="89">
  <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="q178">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVSTISSGDSYTYYPD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="90">
  <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="q180">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVSTISSGDSYTYYPD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="91">
  <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="q182">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVSTISSGDSYTYYPD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="92">
   <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="q184">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVSTISSGDSYTYYPD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="93">
  <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="q186">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVSTISSGDSYTYYPD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="94">
  <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="q188">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVSTISSGDSYTYYPD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="95">
   <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="q190">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWVRQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="96">
  <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="q192">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWVRQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="97">
  <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="q194">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWVRQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="98">
   <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="q196">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWVRQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="99">
```

```
  <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="q198">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWVRQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="100">
  <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="q200">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWVRQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="101">
  <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="q202">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWVRQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="102">
  <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="q204">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWVRQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="103">
   <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="q206">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWVRQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="104">
  <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="q208">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWVRQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="105">
  <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="q210">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWVRQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="106">
   <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="q212">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWVRQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="107">
  <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="q214">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWVRQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="108">
  <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="q216">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWVRQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="109">
  <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="q218">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWVRQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="110">
  <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="q220">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWVRQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="111">
  <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="q222">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAA
FISRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="112">
  <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="q224">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAA
FISRVTISKDNSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="113">
  <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="q226">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITNYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAA
FISRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="114">
   <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="q228">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSLTNYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAA
FISRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="115">
  <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="q229">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAA
FISRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="116">
  <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="q231">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAA
FISRVTISKDNSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="117">
   <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="q233">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITNYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAA
FISRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="118">
  <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="q235">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSLTNYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAA
FISRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="119">
  <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="q237">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAA
FISRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="120">
   <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="q239">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAA
FISRVTISKDNSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="121">
  <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="q241">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITNYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAA
FISRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="122">
  <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="q243">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSLTNYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAA
FISRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="123">
  <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="q245">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAA
FISRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="124">
```

```
  <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="q247">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAA
FISRVTISKDNSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="125">
  <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="q249">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITNYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAA
FISRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="126">
  <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="q251">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSLTNYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAA
FISRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="127">
  <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="q253">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAA
FISRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="128">
   <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="q255">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAA
FISRVTISKDNSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="129">
  <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="q257">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITNYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAA
FISRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="130">
  <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="q259">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSLTNYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAA
FISRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="131">
   <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="q261">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAA
FISRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="132">
  <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="q263">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAA
FISRVTISKDNSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="133">
  <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="q265">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITNYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAA
FISRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="134">
  <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="q267">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSLTNYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAA
FISRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="135">
  <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="q269">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSFRTSHLMHWYQQKPGQPPKLLIYGASNLESGV
PARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="136">
  <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="q271">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSFRTSHLMHWYQQKPGQPPKLLIYGASNLESGV
PARFSGSGSETDFTLTINPVEAEDTANYYCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="137">
  <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="q273">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSFRTSHLMHWYQQKPGQPPKLLIYGASNLESGV
PARFSGSGSETDFTLTINPVEAEDTANYFCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="138">
  <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="q275">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVSFRTSHLMHWYQQKPGQPPKLLIYGASNLESGV
PDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="139">
   <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="q277">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVSFRTSHLMHWYQQKPGQPPKLLIYGASNLESGV
PDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="140">
  <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="q279">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVSFRTSHLMHWYQQKPGQPPKLLIYGASNLESGV
PDRFSGSGSETDFTLTISPLQAEDVAVYFCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="141">
  <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="q281">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVSFRTSHLMHWYQQKPGQAPRLLIYGASNLESGI
PARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="142">
   <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="q283">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVSFRTSHLMHWYQQKPGQAPRLLIYGASNLESGI
PARFSGSGSETDFTLTISRLEPEDFAVYFCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="143">
  <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="q285">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSFRTSHLMHWYQQKPGQPPKLLIYGASNLESGV
PARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="144">
  <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="q287">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSFRTSHLMHWYQQKPGQPPKLLIYGASNLESGV
PARFSGSGSETDFTLTINPVEAEDTANYYCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="145">
   <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="q289">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSFRTSHLMHWYQQKPGQPPKLLIYGASNLESGV
PARFSGSGSETDFTLTINPVEAEDTANYFCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="146">
  <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="q291">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVSFRTSHLMHWYQQKPGQPPKLLIYGASNLESGV
PDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="147">
  <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="q293">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVSFRTSHLMHWYQQKPGQPPKLLIYGASNLESGV
PDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="148">
   <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="q295">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVSFRTSHLMHWYQQKPGQPPKLLIYGASNLESGV
PDRFSGSGSETDFTLTISPLQAEDVAVYFCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="149">
```

```
  <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="q297">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVSFRTSHLMHWYQQKPGQAPRLLIYGASNLESGI
PARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="150">
  <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="q299">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVSFRTSHLMHWYQQKPGQAPRLLIYGASNLESGI
PARFSGSGSETDFTLTISRLEPEDFAVYFCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="151">
  <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="q301">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSFRTSHLMHWYQQKPGQPPKLLIYGASNLESGV
PARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="152">
  <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="q303">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSFRTSHLMHWYQQKPGQPPKLLIYGASNLESGV
PARFSGSGSETDFTLTINPVEAEDTANYYCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="153">
   <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="q305">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSFRTSHLMHWYQQKPGQPPKLLIYGASNLESGV
PARFSGSGSETDFTLTINPVEAEDTANYFCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="154">
  <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="q307">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVSFRTSHLMHWYQQKPGQPPKLLIYGASNLESGV
PDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="155">
  <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="q309">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVSFRTSHLMHWYQQKPGQPPKLLIYGASNLESGV
PDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="156">
   <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="q311">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVSFRTSHLMHWYQQKPGQPPKLLIYGASNLESGV
PDRFSGSGSETDFTLTISPLQAEDVAVYFCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="157">
  <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="q313">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVSFRTSHLMHWYQQKPGQAPRLLIYGASNLESGI
PARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="158">
  <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="q315">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVSFRTSHLMHWYQQKPGQAPRLLIYGASNLESGI
PARFSGSGSETDFTLTISRLEPEDFAVYFCQQSIEDPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="159">
  <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="q317">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCKASQSIDYDAIGYLNWYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGV
PARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="160">
  <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="q319">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCKASQSIDYDAIGYLNWYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGV
PARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="161">
  <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="q321">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCKASQSIDYDAIGYLNWYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGV
PARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="162">
  <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="q323">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCKASQSIDYDAIGYLNWYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGV
PARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="163">
  <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="q325">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCKASQSIDYDAIGYLNWYQHKPGQPPKLLIYAASNLESGV
PARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="164">
   <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="q327">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCKASQSIDYDAIGYLNWYQHKPGQPPKLLIYAASNLESGV
PARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="165">
  <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="q329">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCKASQSIDYDAIGYLNWYQHKPGQPPKLLIYAASNLESGV
PARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="166">
  <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="q331">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCKASQSIDYDAIGYLNWYQHKPGQPPKLLIYAASNLESGV
PARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="167">
   <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="q333">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQSIDYDAIGYLNWYQQKPGQAPRLLIYAASNLESGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="168">
  <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="q335">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQSIDYDAIGYLNWYQQKPGQAPRLLIYAASNLESGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="169">
  <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="q337">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQSIDYDAIGYLNWYQQKPGQAPRLLIYAASNLESGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="170">
   <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="q339">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQSIDYDAIGYLNWYQQKPGQAPRLLIYAASNLESGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="171">
  <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="q341">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQSIDYDAIGYLNWYQHKPGQAPRLLIYAASNLESGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="172">
  <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="q343">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQSIDYDAIGYLNWYQHKPGQAPRLLIYAASNLESGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="173">
   <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="q345">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQSIDYDAIGYLNWYQHKPGQAPRLLIYAASNLESGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="174">
```

```
  <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="q347">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQSIDYDAIGYLNWYQHKPGQAPRLLIYAASNLESGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="175">
  <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="q349">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSIDYDAIGYLNWYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGV
PDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="176">
  <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="q351">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSIDYDAIGYLNWYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGV
PDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="177">
  <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="q353">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSIDYDAIGYLNWYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGV
PDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="178">
   <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="q355">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSIDYDAIGYLNWYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGV
PDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="179">
  <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="q357">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIDYDAIGYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASNLESGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="180">
  <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="q359">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIDYDAIGYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASNLESGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="181">
   <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="q361">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIDYDAIGYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASNLESGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="182">
  <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="q363">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIDYDAIGYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASNLESGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="183">
  <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="q365">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVSTISSGDSYTYYPD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_s
equence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="184">
  <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="q367">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWVRQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_s
equence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="185">
  <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="q369">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSLTNYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSGESTDYDAA
FISRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARRRSHYYGYVMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_se
quence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="186">
  <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="q371">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSFRTSHLMHWYQQKPGQPPKLLIYGASNLESGV
PARFSGSGSETDFTLTINPVEAEDTANYFCQQSIEDPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</IN
SDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="187">
  <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="q373">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVSFRTSHLMHWYQQKPGQPPKLLIYGASNLESGV
PDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSIEDPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</IN
SDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="188">
  <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="q375">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCKASQSIDYDAIGYLNWYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGV
PARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCQQSNEDPPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN
```

FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="189">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>426</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..426</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q377">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MDMRVPAQLLGLLLLWFPGSRCPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIEGRNFMYSKTVKRLSKLREYQQYHPSLTCVMEGKDIEDWSCCPTPWTSFQSSCYFISTGMQSWTKSQKNCSVMGADLVVINTREEQDFIIQNLKRNSSYFLGLSDPGGRRHWQWVDQTPYNENVTFWHSGEPNNLDERCAIINFRSSEEWGWNDIHCHVPQKSICKMKKIYI</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="190">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>196</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..196</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q379">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MDMRVPAQLLGLLLLWFPGSRCHHHHHHNFMYSKTVKRLSKLQEYQQYYPSLTCVMEGKDME
DWSCCPTPWTSFQSSCYFISTVMQSWTKSQNNCSVMGADLVVINTKEEQDFITQNLKINSAYFLGLSDPKGWRHWQWVDQ
TPYNKNVTFWHSGEPNSPDERCAIINFRSEEWGWNDVHCHVPQKSICKMKKIYI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="191">
  <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="q381">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVSTISSGDSYTYYPD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_s
equence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="192">
  <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="q383">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVSTISSGDSYTYYPD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_s
equence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="193">
  <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="q385">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVSTISSGDSYTYYPD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPELLAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_s
equence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="194">
  <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="q387">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWVRQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_s
equence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="195">
   <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="q389">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWVRQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_s
equence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="196">
   <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="q391">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWVRQAPGKRLEWVSTISSGDSYTYYPD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARQIYYDYAYYFDFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPELLAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
```

VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種抗 BDCA2 抗體或其抗原結合片段，其中該抗 BDCA2 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區和/或輕鏈可變區：

該重鏈可變區包含：

(I)胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12 和 SEQ ID NO:13 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；或與 SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12 和 SEQ ID NO:13 所示胺基酸序列分別具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；或

(II)胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20 和 SEQ ID NO:21 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；或與 SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20 和 SEQ ID NO:21 所示胺基酸序列分別具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；或

(III)胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26 和 SEQ ID NO:27 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；或與 SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26 和 SEQ ID NO:27 所示胺基酸序列分別具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；或

(IV)胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32 和 SEQ ID NO:33 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；或與 SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32 和 SEQ ID NO:33 所示胺基酸序列分別具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；或

(V)胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39 和 SEQ ID NO:40 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；或與 SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39 和 SEQ ID

NO:40 所示胺基酸序列分別具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；或

(VI)胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:46 和 SEQ ID NO:47 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；或與 SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:46 和 SEQ ID NO:47 所示胺基酸序列分別具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；或

(VII) 胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:50 和 SEQ ID NO:47 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；或與 SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:50 和 SEQ ID NO:47 所示胺基酸序列分別具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；或

(VIII)胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:39 和 SEQ ID NO:53 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；或與 SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:39 和 SEQ ID NO:53 所示胺基酸序列分別具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；或

(IX) 胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26 和 SEQ ID NO:37 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；或與 SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26 和 SEQ ID NO:37 所示胺基酸序列分別具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；

和/或

該輕鏈可變區包含：

(I)胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15 和 SEQ ID NO:16 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；或與 SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15 和 SEQ ID

NO:16所示胺基酸序列分別具有1、2或3個胺基酸差異的LCDR1、LCDR2和LCDR3；或

(II)胺基酸序列分別如SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23和SEQ ID NO:24所示的LCDR1、LCDR2和LCDR3；或與SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23和SEQ ID NO:24所示胺基酸序列分別具有1、2或3個胺基酸差異的LCDR1、LCDR2和LCDR3；或

(III)胺基酸序列分別如SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29和SEQ ID NO:30所示的LCDR1、LCDR2和LCDR3；或與SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29和SEQ ID NO:30所示胺基酸序列分別具有1、2或3個胺基酸差異的LCDR1、LCDR2和LCDR3；或

(IV)胺基酸序列分別如SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35和SEQ ID NO:36所示的LCDR1、LCDR2和LCDR3；或與SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35和SEQ ID NO:36所示胺基酸序列分別具有1、2或3個胺基酸差異的LCDR1、LCDR2和LCDR3；或

(V)胺基酸序列分別如SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:15和SEQ ID NO:42所示的LCDR1、LCDR2和LCDR3；或與SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:15和SEQ ID NO:42所示胺基酸序列分別具有1、2或3個胺基酸差異的LCDR1、LCDR2和LCDR3；或

(VI)胺基酸序列分別如SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:48和SEQ ID NO:49所示的LCDR1、LCDR2和LCDR3；或與SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:48和SEQ ID NO:49所示胺基酸序列分別具有1、2或3個胺基酸差異的LCDR1、LCDR2和LCDR3；或

(VII) 胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:51 和 SEQ ID NO:49 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；或與 SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:51 和 SEQ ID NO:49 所示胺基酸序列分別具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；或

(VIII)胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55 和 SEQ ID NO:42 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；或與 SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55 和 SEQ ID NO:42 所示胺基酸序列分別具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；或

(IX) 胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:15 和 SEQ ID NO:16 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；或與 SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:15 和 SEQ ID NO:16 所示胺基酸序列分別具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。

【請求項2】 如請求項 1 所述的抗 BDCA2 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含：

(I)重鏈可變區，其包含胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:39 和 SEQ ID NO:53 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；和輕鏈可變區，其包含胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55 和 SEQ ID NO:42 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；或

(II)重鏈可變區，其包含胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20 和 SEQ ID NO:21 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；和輕鏈可變區，其包含胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23 和 SEQ ID NO:24 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；或

(III)重鏈可變區，其包含胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26 所示的 HCDR1、HCDR2，如 SEQ ID NO:27 或 SEQ ID NO:37 所示的 HCDR3；和輕鏈可變區，其包含胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29 和 SEQ ID NO:30 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；或

(IV)重鏈可變區，其包含胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32 和 SEQ ID NO:33 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；和輕鏈可變區，其包含胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35 和 SEQ ID NO:36 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；或

(V)重鏈可變區，其包含胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39 和 SEQ ID NO:40 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；和輕鏈可變區，其包含胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:15 和 SEQ ID NO:42 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；或

(VI)重鏈可變區，其包含胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:31 所示的 HCDR1、SEQ ID NO:46 或 50 所示的 HCDR2 和 SEQ ID NO:47 所示的 HCDR3；和輕鏈可變區，其包含胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:34 所示的 LCDR1、SEQ ID NO:48 或 SEQ ID NO:51 所示的 LCDR2 和 SEQ ID NO:49 所示的 LCDR3；或

(VII)重鏈可變區，其包含胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12 和 SEQ ID NO:13 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；和輕鏈可變區，其包含胺基酸序列分別如 SEQ ID NO:14 或 SEQ ID NO:86 所示的 LCDR1、SEQ ID NO:15 所示的 LCDR2 和 SEQ ID NO:16 所示的 LCDR3。

【請求項3】 如請求項 1 或 2 所述的抗 BDCA2 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區和輕鏈可變區：

(I) 該重鏈可變區包含如 SEQ ID NO:61 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 61 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；和該輕鏈可變區包含如 SEQ ID NO:62 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 62 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；或

(II) 該重鏈可變區包含如 SEQ ID NO:65 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 65 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；和該輕鏈可變區包含如 SEQ ID NO:66 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 66 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；或

(III) 該重鏈可變區包含如 SEQ ID NO:67 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 67 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；和該輕鏈可變區包含如 SEQ ID NO:68 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 68 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；或

(IV) 該重鏈可變區包含如 SEQ ID NO:69 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 69 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；和該輕鏈可變區包含如 SEQ ID NO:70 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 70 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；或

(V) 該重鏈可變區包含如 SEQ ID NO:71 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 71 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一

性的胺基酸序列；和該輕鏈可變區包含如 SEQ ID NO:68 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 68 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；或

(VI) 該重鏈可變區包含如 SEQ ID NO:72 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 72 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；和該輕鏈可變區包含如 SEQ ID NO:73 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 73 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；或

(VII) 該重鏈可變區包含如 SEQ ID NO:76 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 76 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；和該輕鏈可變區包含如 SEQ ID NO:77 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 77 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；或

(VIII) 該重鏈可變區包含如 SEQ ID NO:80 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 80 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；和該輕鏈可變區包含如 SEQ ID NO:79 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 79 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；或

(IX) 該重鏈可變區包含如 SEQ ID NO:82 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 82 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；和該輕鏈可變區包含如 SEQ ID NO:83 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 83 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%

序列同一性的胺基酸序列。

【請求項4】 如請求項 1 或 2 所述的抗 BDCA2 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含：

(I)重鏈可變區，其包含如 SEQ ID NO:87-110 中任一項所示的胺基酸序列，或包含與 87-110 中任一項所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；和輕鏈可變區，其包含如 SEQ ID NO:135-158 中任一項所示的胺基酸序列，或包含與 135-158 中任一項所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；或

(II)重鏈可變區，其包含如 SEQ ID NO:111-134 中任一項所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO:111-134 中任一項所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；和輕鏈可變區，其包含如 SEQ ID NO:159-182 中任一項所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO:159-182 中任一項所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；或

(III)重鏈可變區，其包含如 SEQ ID NO:89 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 89 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；和輕鏈可變區，其包含如 SEQ ID NO:137 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 137 所示的胺基酸序列具有至少 95%，96%，97%，98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；

(IV)重鏈可變區，其包含如 SEQ ID NO:106 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 106 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；和輕鏈可變區，其包含如 SEQ ID NO:154 所示的胺基酸

序列，或包含與 SEQ ID NO: 154 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；

(V)重鏈可變區，其包含如 SEQ ID NO:114 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 114 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；和輕鏈可變區，其包含如 SEQ ID NO:162 所示的胺基酸序列，或包含與 SEQ ID NO: 162 所示的胺基酸序列具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的胺基酸序列；或

(VI) 重鏈可變區和輕鏈可變區，該重鏈可變區和輕鏈可變區包含如表 C 中任一組合所示的胺基酸序列。

【請求項5】 如請求項 1 至 4 中任一項所述的抗 BDCA2 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體選自鼠源抗體、嵌合抗體、人源化抗體和全人抗體。

【請求項6】 如請求項 1 至 4 中任一項所述的抗 BDCA2 抗體或其抗原結合片段，其中該抗原結合片段選自 Fab、Fab'、F(ab')2、Fv、scFv 和 sdAb。

【請求項7】 如請求項 1 至 4 中任一項所述的抗 BDCA2 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段是任何 IgG 亞型，如 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4，較佳為 IgG1 亞型。

【請求項8】 如請求項 4 所述的抗 BDCA2 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體包含以下序列或由其組成：

(I) 胺基酸序列如 SEQ ID NO: 183 所示或與其具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的重鏈，和胺基酸序列如 SEQ ID NO: 186 所示或與其具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的輕鏈；或

(II) 胺基酸序列如 SEQ ID NO: 184 所示或與其具有至少 95%、96%、97%、

98%或 99%序列同一性的重鏈，和胺基酸序列如 SEQ ID NO: 187 所示或與其具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的輕鏈；或

(III)胺基酸序列如 SEQ ID NO: 185 所示或與其具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的重鏈，和胺基酸序列如 SEQ ID NO:188 所示或與其具有至少 95%、96%、97%、98%或 99%序列同一性的輕鏈。

【請求項9】 如請求項 8 所述的抗 BDCA2 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體包含以下序列或由其組成：

(I)與 SEQ ID NO: 183 所示的胺基酸序列具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的重鏈，和胺基酸序列如 SEQ ID NO: 186 所示的輕鏈；或

(II)與 SEQ ID NO: 184 所示的胺基酸序列具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的重鏈，和胺基酸序列如 SEQ ID NO: 187 所示的輕鏈；或

(III)與 SEQ ID NO: 185 所示的胺基酸序列具有 1、2 或 3 個胺基酸差異的重鏈，和胺基酸序列如 SEQ ID NO: 188 所示的輕鏈。

【請求項10】 如請求項 8 所述的抗 BDCA2 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體包含以下序列或由其組成：

(I) 胺基酸序列如 SEQ ID NO: 191、SEQ ID NO: 192 或 SEQ ID NO: 193 所示的重鏈，和胺基酸序列如 SEQ ID NO: 186 所示的輕鏈；或

(II) 胺基酸序列如 SEQ ID NO: 194、SEQ ID NO: 195 或 SEQ ID NO: 196 所示的重鏈，和胺基酸序列如 SEQ ID NO: 187 所示的輕鏈。

【請求項11】 一種多核苷酸分子，其編碼如請求項 1 至 10 中任一項所述的抗 BDCA2 抗體或其抗原結合片段。

【請求項12】 一種表達載體，其包含如請求項 11 所述的多核苷酸分子，較

佳地，該表達載體為真核表達載體。

【請求項13】 一種宿主細胞，其包含如請求項 11 所述的多核苷酸分子或如請求項 12 所述的表達載體，較佳地，該宿主細胞是真核細胞，更佳哺乳動物細胞。

【請求項14】 一種製備如請求項 1 至 10 中任一項所述的抗 BDCA2 抗體或其抗原結合片段的方法，該方法包括在適合於該抗體或其抗原結合片段表達的條件下在請求項 13 所述的宿主細胞中表達該抗體或其抗原結合片段，並從該宿主細胞回收所表達的抗體或其抗原結合片段。

【請求項15】 一種免疫綴合物，其包含如請求項 1 至 10 中任一項所述的抗 BDCA2 抗體或其抗原結合片段，該抗體或其抗原結合片段與至少一種治療劑或診斷劑綴合，較佳地，抗炎藥或免疫抑制劑。

【請求項16】 一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 10 中任一項所述的抗 BDCA2 抗體或其抗原結合片段、如請求項 11 所述的多核苷酸分子、如請求項 12 所述的表達載體、如請求項 13 所述的宿主細胞、如請求項 15 所述的免疫綴合物，和藥學上可接受的載體或賦形劑。

【請求項17】 一種抑制受試者免疫細胞釋放細胞因子超出的方法，該方法包括將如請求項 1 至 10 中任一項所述的抗 BDCA2 抗體或其抗原結合片段、如請求項 15 所述的免疫綴合物或如請求項 16 所述的醫藥組成物接觸受試者免疫細胞，較佳地，該免疫細胞為 CpG-A 刺激的 PBMC 細胞。

【請求項18】 一種如請求項 1 至 10 中任一項所述的抗 BDCA2 抗體或其抗原結合片段、如請求項 15 所述的免疫綴合物或如請求項 16 所述的醫藥組成物在製備用於治療和/或預防 BDCA2 介導的疾病的藥物中的用途，較佳該疾病為

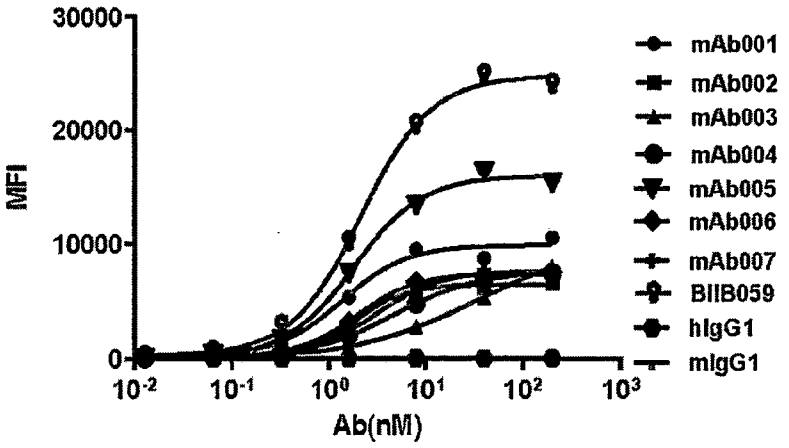
炎症性疾病；更佳地，該炎症性疾病選自全身性紅斑狼瘡、盤狀狼瘡、狼瘡性腎炎、表皮性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、炎性腸疾病、全身性硬化症(硬皮病)、銀屑病、I型糖尿病、皮肌炎和多肌炎。

【請求項19】一種試劑盒，其包括如請求項 1 至 10 中任一項所述的抗 BDCA2 抗體或其抗原結合片段、如請求項 15 所述的免疫綴合物或如請求項 16 所述的醫藥組成物。

【請求項20】一種使用如請求項 1 至 10 中任一項所述的抗 BDCA2 抗體或其抗原結合片段或含有該抗體或其抗原結合片段的檢測組成物檢測 BDCA2 在樣品中的存在的方法，包括使該抗體或其抗原結合片段或含有該抗體或其抗原結合片段的檢測組成物與該樣品接觸的步驟。

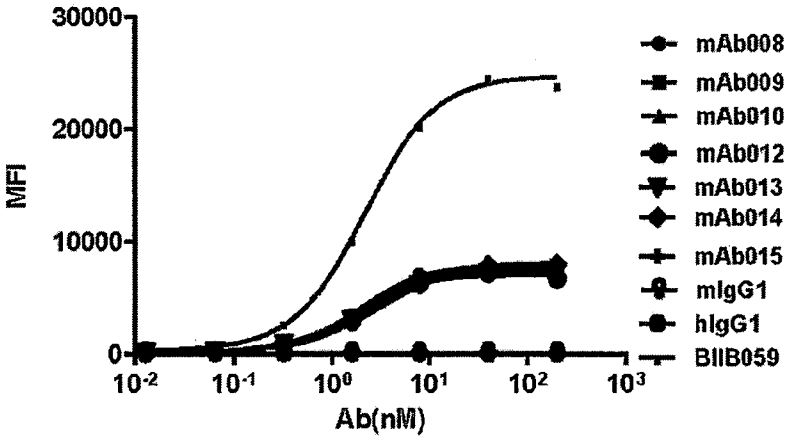
【發明圖式】

a. 經純化抗體與CHOK1-hBDCA2(1B2)的結合親和力



	mAb001	mAb002	mAb003	mAb004	mAb005	mAb006	mAb007	BIIB059
EC50	1.369	1.893	37.11	4.791	1.827	1.985	3.113	2.174

b. 經純化抗體與CHOK1-hBDCA2的結合親和力

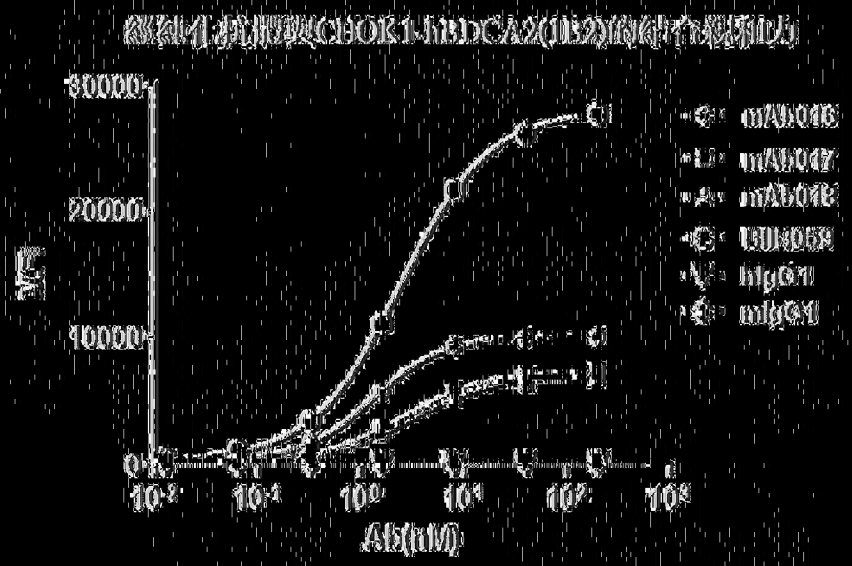


	mAb008	mAb009	mAb010	mAb012	mAb013	mAb014	mAb015	BIIB059
EC50	1.941	2.091	1.866	2.055	2.192	2.573	2.979	2.174

【圖1】

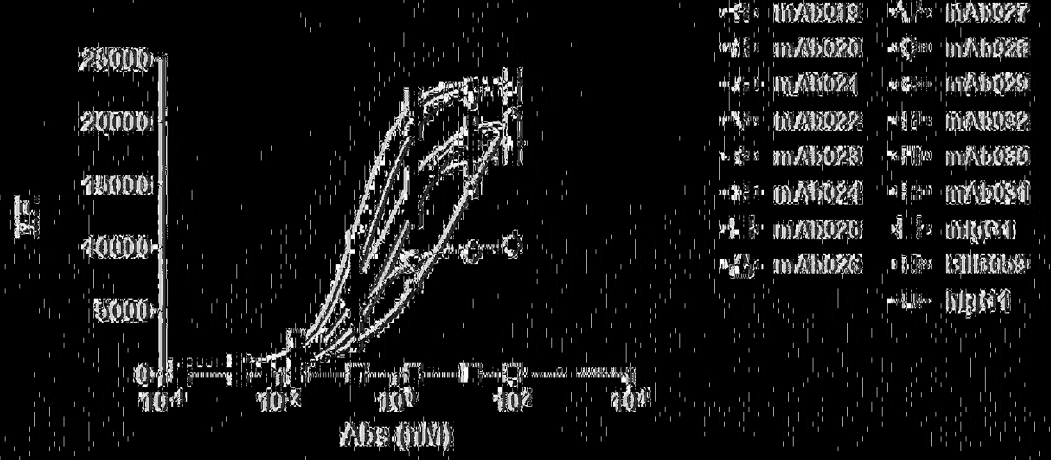
202400652

c.



	mAb016	mAb017	mAb018	BIIB059
EC50	1.328	2.705	3.059	2.480

d.

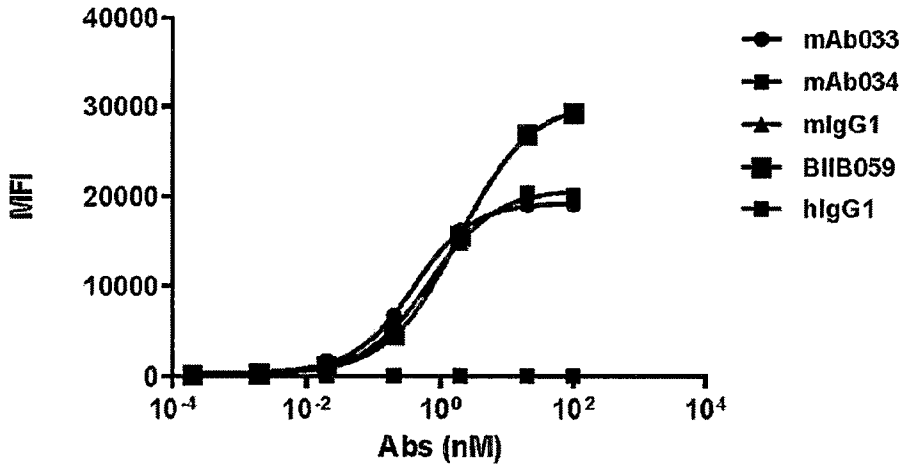


	mAb019	mAb020	mAb021	mAb022	mAb023	mAb024	mAb025
EC50	0.2710	0.7076	0.3281	0.7227	0.6618	0.3430	0.5204

	mAb026	mAb027	mAb028	mAb029	mAb030	mAb031	mAb032	BIIB059
EC50	0.7726	0.3020	0.2607	18.29	0.2828	0.3990	0.2249	-1.050

【図1】(続)

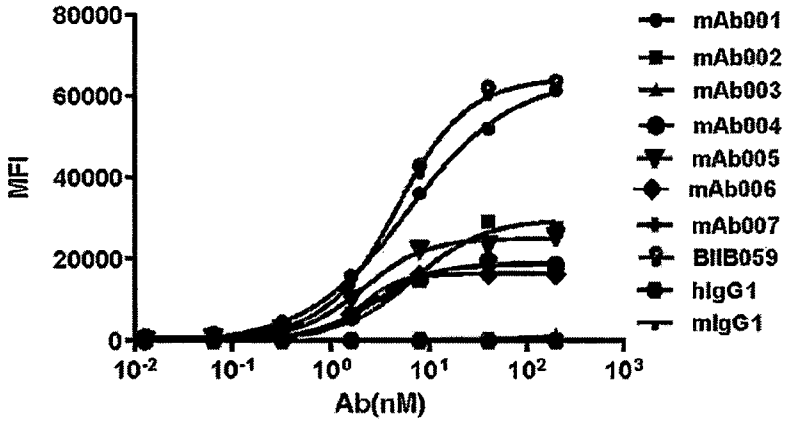
e. 經純化抗體與CHOK1-hBDCA2的結合親和力



	mAb033	mAb034	mIgG1	BIIB059	hIgG1
EC50	0.3882	0.7047	~175684	1.910	~4.327e-062

【圖1】(續)

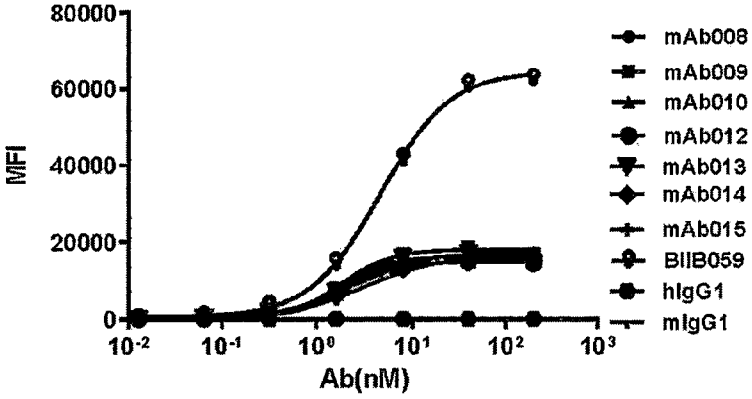
a. 經純化抗體與293F-cynoBDCA2的結合親和力



	mAb001	mAb002	mAb003	mAb004	mAb005	mAb006	mAb007	BIIB059
EC50	6.076	7.047	345248	2.961	2.106	2.019	2.649	4.651

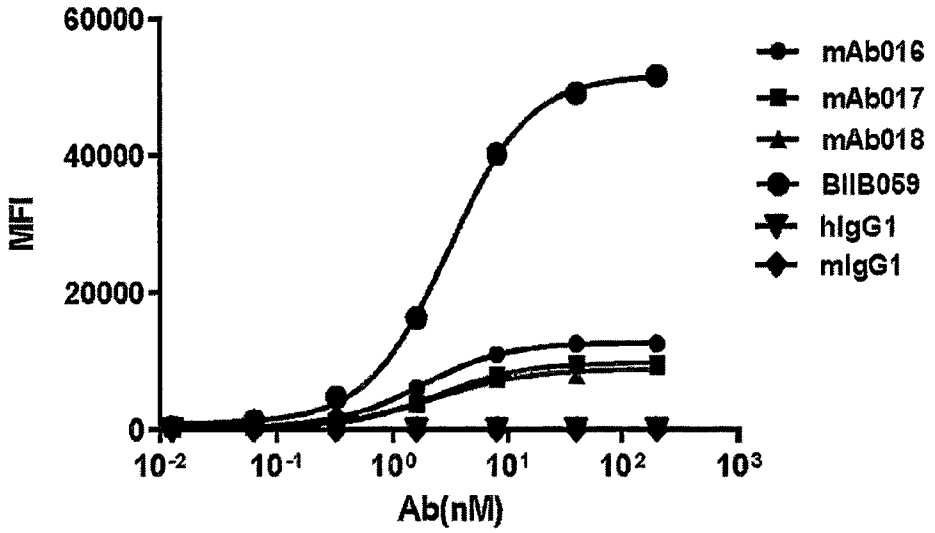
【圖2】

b. 經純化抗體與293F-chnoBDCA2的結合親和力



	mAb008	mAb009	mAb010	mAb012	mAb013	mAb014	mAb015	BIIB059
EC50	2.054	1.868	2.489	1.874	1.804	2.117	3.050	4.651

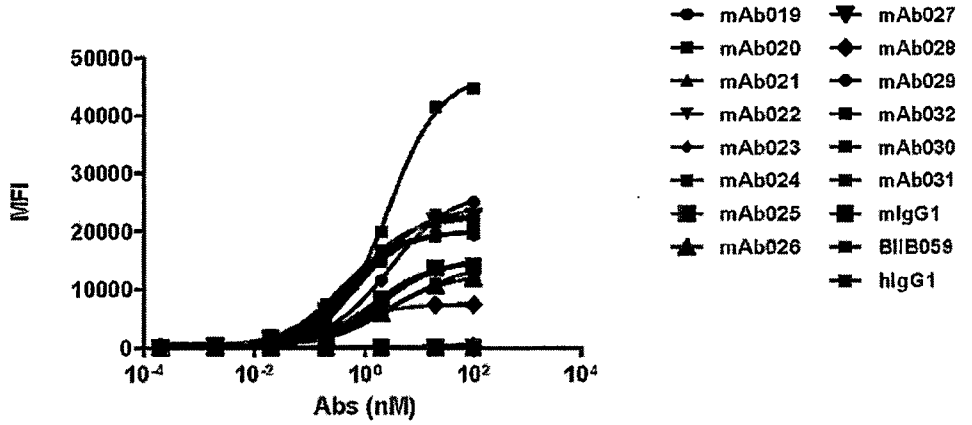
c. 經純化抗體與293F-chnoBDCA2的結合親和力



	mAb016	mAb017	mAb018	BIIB059
EC50	1.781	2.439	2.202	3.047

【圖2】(續)

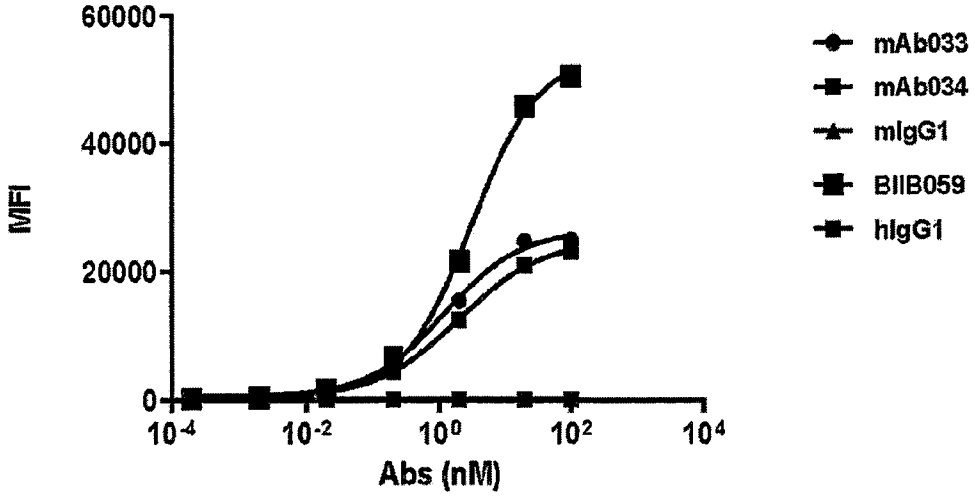
d. 經純化抗體與293F-chnoBDCA2的結合親和力



	mAb019	mAb020	mAb021	mAb022	mAb023	mAb024	mAb025
EC50	0.4853	1.902	0.5662	1.964	101373	1.040	1.352

	mAb026	mAb027	mAb028	mAb029	mAb030	mAb031	mAb032	BIIB059
EC50	2.487	0.6805	0.2795	2.802	0.5662	4.144	0.3593	2.742

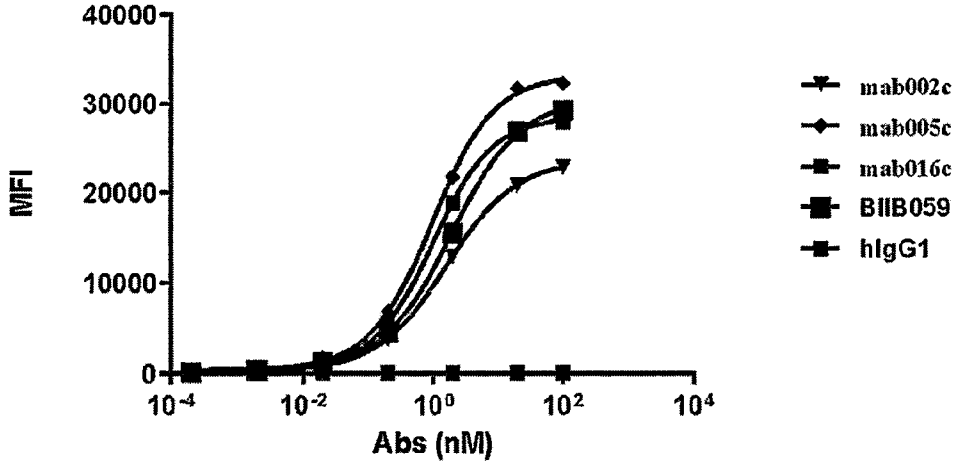
e. 經純化抗體與293F-chnoBDCA2的結合親和力



	mAb033	mAb034	mIgG1	BIIB059	hIgG1
EC50	1.176	1.961	20.63	3.067	~ 21.75

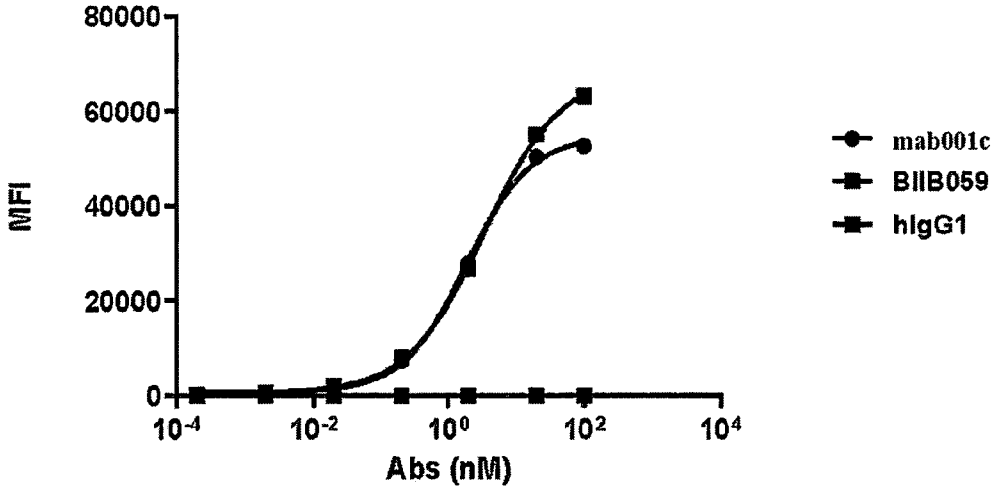
【圖2】(續)

a. 經純化抗體對CHOK1-hBDCA2的FACS結合



	mab002c	mab005c	mab016c	BIIB059	hIgG1
EC50	1.612	0.9639	0.9772	1.910	~4.327e-062

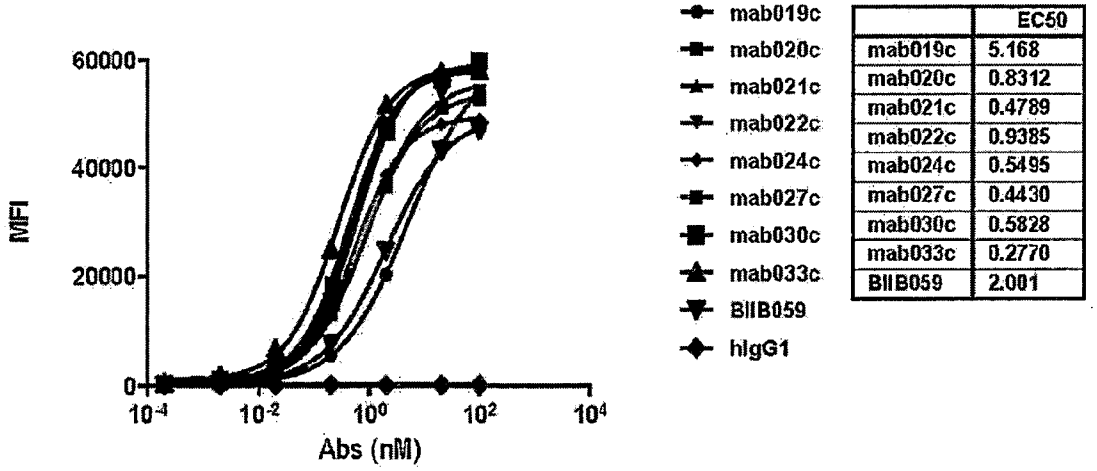
b. 經純化抗體對CHOK1-hBDCA2的FACS結合



	mab001c	BIIB059	hIgG1
EC50	1.897	3.450	~61.26

【圖3】

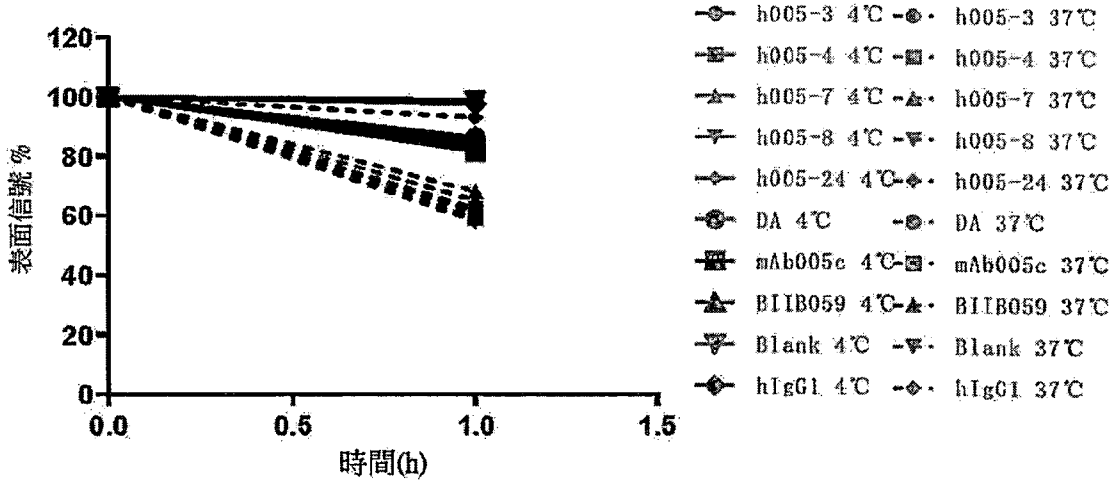
c. 經純化抗體對CHOK1-hBDCA2的FACS結合



	EC50
mab019c	5.168
mab020c	0.8312
mab021c	0.4789
mab022c	0.9385
mab024c	0.5495
mab027c	0.4430
mab030c	0.5828
mab033c	0.2770
BIIB059	2.001

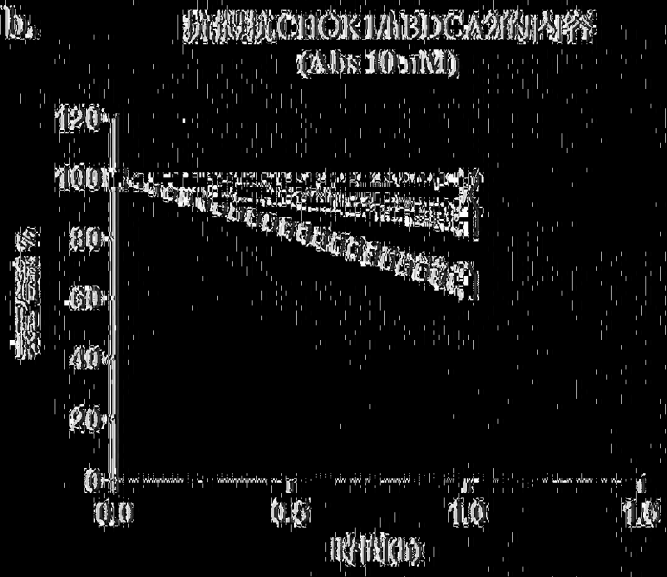
【圖3】(續)

a. 抗體抗CHOK1/hBDCA2的內容
(Abs 100 nM)

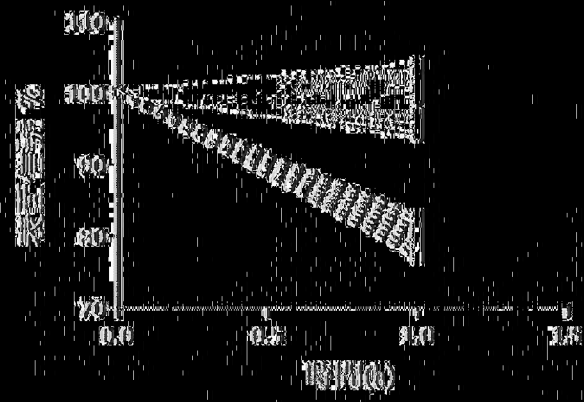


【圖4】

b.

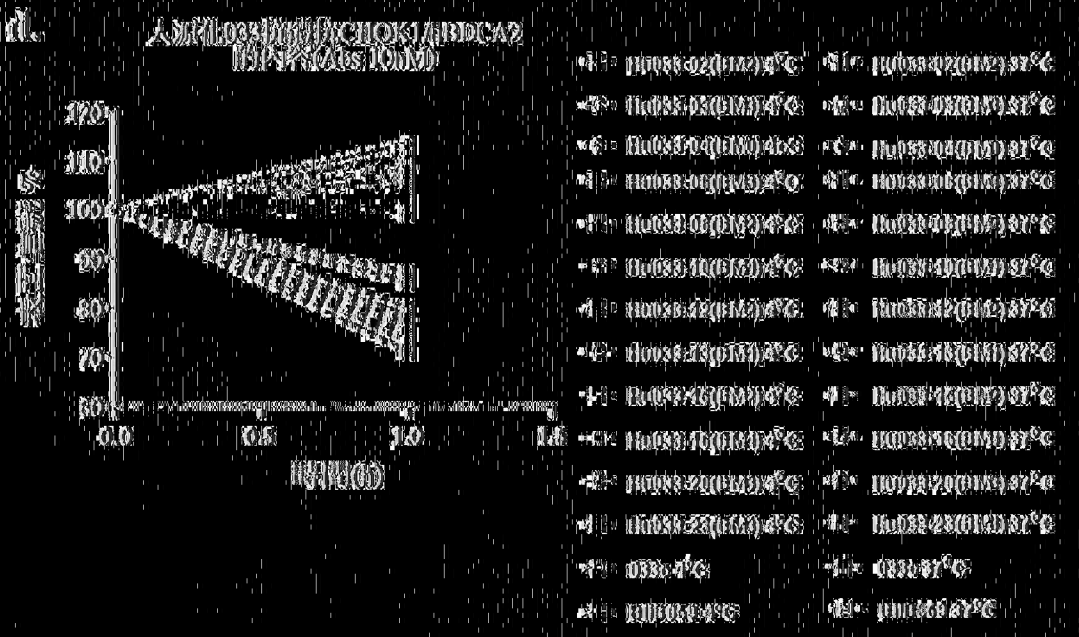


c.



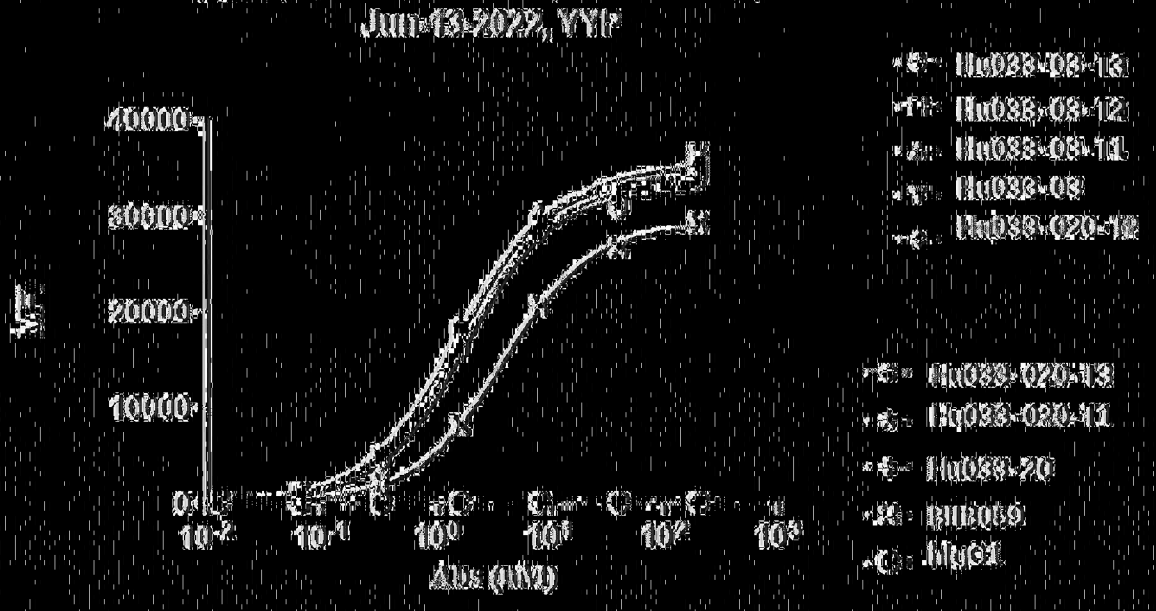
【附图】（续）

d.

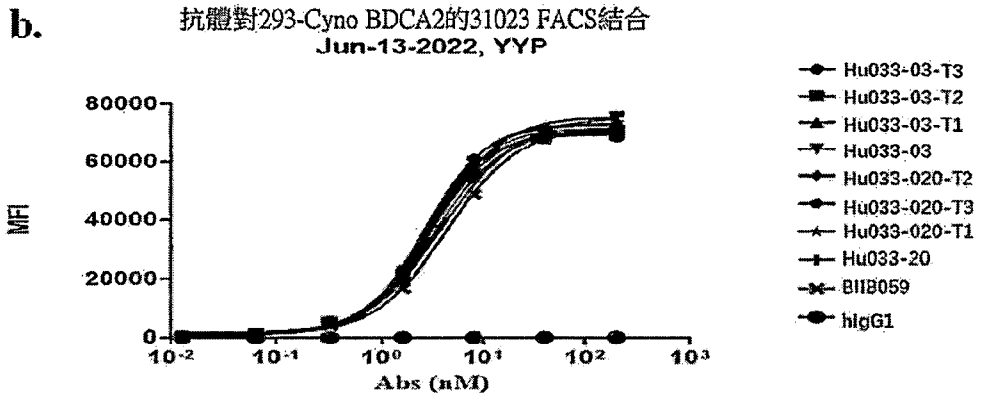

人工化033抗体/CHOK1/BDCA2
时间/s (Abs 10nM)
120
110
100
90
80
70
60
0.0
0.5
1.0
1.5
Hu033-02(BM2) 4°C
Hu033-03(BM1) 4°C
Hu033-04(BM1) 4°C
Hu033-06(BM3) 4°C
Hu033-08(BM2) 4°C
Hu033-10(BM1) 4°C
Hu033-12(BM2) 4°C
Hu033-13(BM1) 4°C
Hu033-16(BM2) 4°C
Hu033-18(BM1) 4°C
Hu033-20(BM2) 4°C
Hu033-23(BM1) 4°C
033b 4°C
BIB059 4°C
Hu033-02(BM2) 37°C
Hu033-03(BM1) 37°C
Hu033-04(BM1) 37°C
Hu033-06(BM1) 37°C
Hu033-08(BM2) 37°C
Hu033-10(BM1) 37°C
Hu033-12(BM2) 37°C
Hu033-13(BM1) 37°C
Hu033-16(BM2) 37°C
Hu033-18(BM1) 37°C
Hu033-20(BM2) 37°C
Hu033-23(BM1) 37°C
033b 37°C
BIB059 37°C

【圖4】(續)

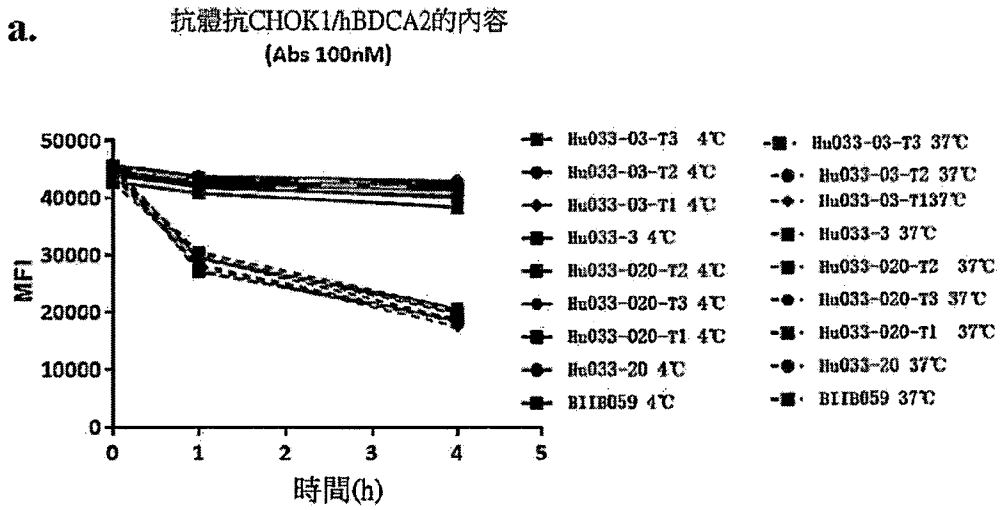
a.

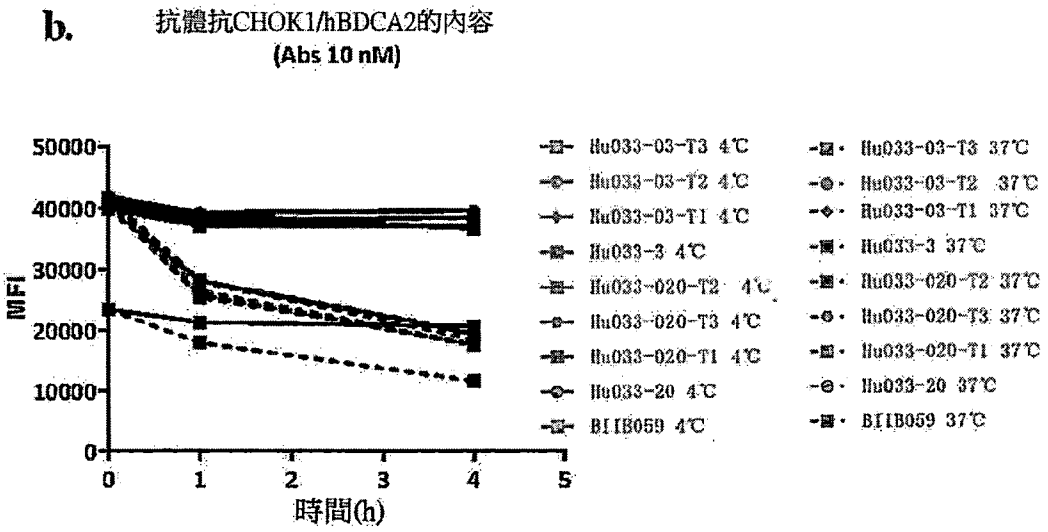

抗体/CHOK1·人BDCA2/S310Z3 FACS结合
Jun-13-2022, YYF
40000
30000
20000
10000
0
10⁻²
10⁻¹
10⁰
10¹
10²
10³
Abs (nM)
Hu033-03-13
Hu033-03-12
Hu033-03-11
Hu033-03
Hu033-020-12
Hu033-020-13
Hu033-020-11
Hu033-20
BIB059
MuG1

【圖5】


b.
抗體對293-Cyno BDCA2的31023 FACS結合
Jun-13-2022, YYP
MFI
Abs (nM)
Hu033-03-T3
Hu033-03-T2
Hu033-03-T1
Hu033-03
Hu033-020-T2
Hu033-020-T3
Hu033-020-T1
Hu033-20
BIIB059
hIgG1

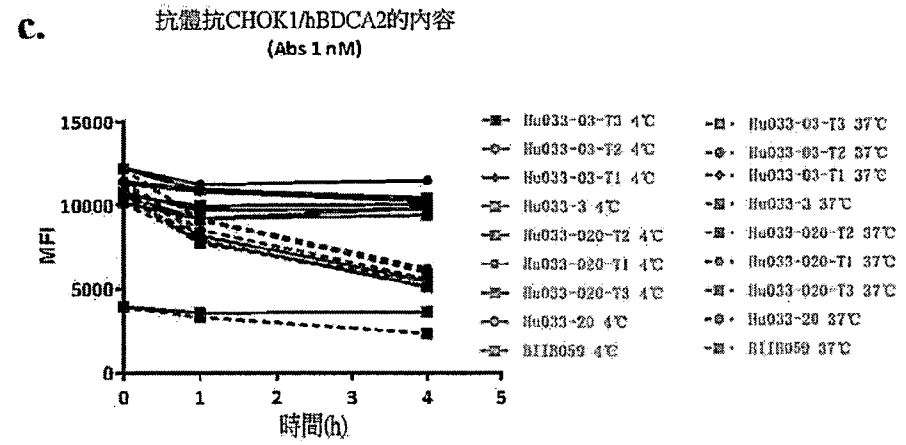
【圖5】(續)


a.
抗體抗CHOK1/hBDCA2的內容
(Abs 100nM)
MFI
時間(h)
Hu033-03-T3 4℃
Hu033-03-T2 4℃
Hu033-03-T1 4℃
Hu033-3 4℃
Hu033-020-T2 4℃
Hu033-020-T3 4℃
Hu033-020-T1 4℃
Hu033-20 4℃
BIIB059 4℃
Hu033-03-T3 37℃
Hu033-03-T2 37℃
Hu033-03-T137℃
Hu033-3 37℃
Hu033-020-T2 37℃
Hu033-020-T3 37℃
Hu033-020-T1 37℃
Hu033-20 37℃
BIIB059 37℃

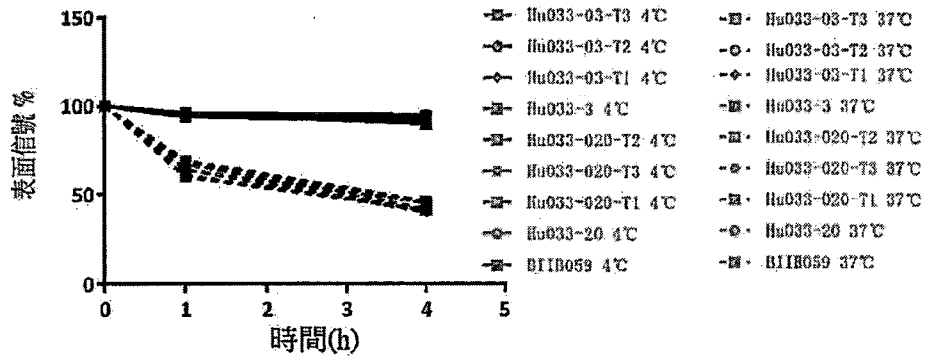

b.
抗體抗CHOK1/hBDCA2的內容
(Abs 10 nM)
MFI
時間(h)
Hu033-03-T3 4℃
Hu033-03-T2 4℃
Hu033-03-T1 4℃
Hu033-3 4℃
Hu033-020-T2 4℃
Hu033-020-T3 4℃
Hu033-020-T1 4℃
Hu033-20 4℃
BIIB059 4℃
Hu033-03-T3 37℃
Hu033-03-T2 37℃
Hu033-03-T1 37℃
Hu033-3 37℃
Hu033-020-T2 37℃
Hu033-020-T3 37℃
Hu033-020-T1 37℃
Hu033-20 37℃
BIIB059 37℃

【圖6】

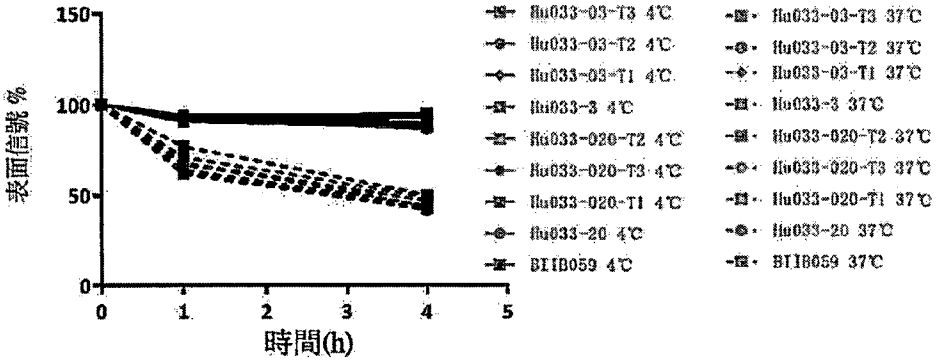
c.


抗體抗CHOK1/hBDCA2的內容
(Abs 1 nM)
MFI
15000
10000
5000
0
0
1
2
3
4
5
時間(h)
Hu033-03-T3 4℃
Hu033-03-T2 4℃
Hu033-03-T1 4℃
Hu033-3 4℃
Hu033-020-T2 4℃
Hu033-020-T1 4℃
Hu033-020-T3 4℃
Hu033-20 4℃
BIIB059 4℃
Hu033-03-T3 37℃
Hu033-03-T2 37℃
Hu033-03-T1 37℃
Hu033-3 37℃
Hu033-020-T2 37℃
Hu033-020-T1 37℃
Hu033-020-T3 37℃
Hu033-20 37℃
BIIB059 37℃

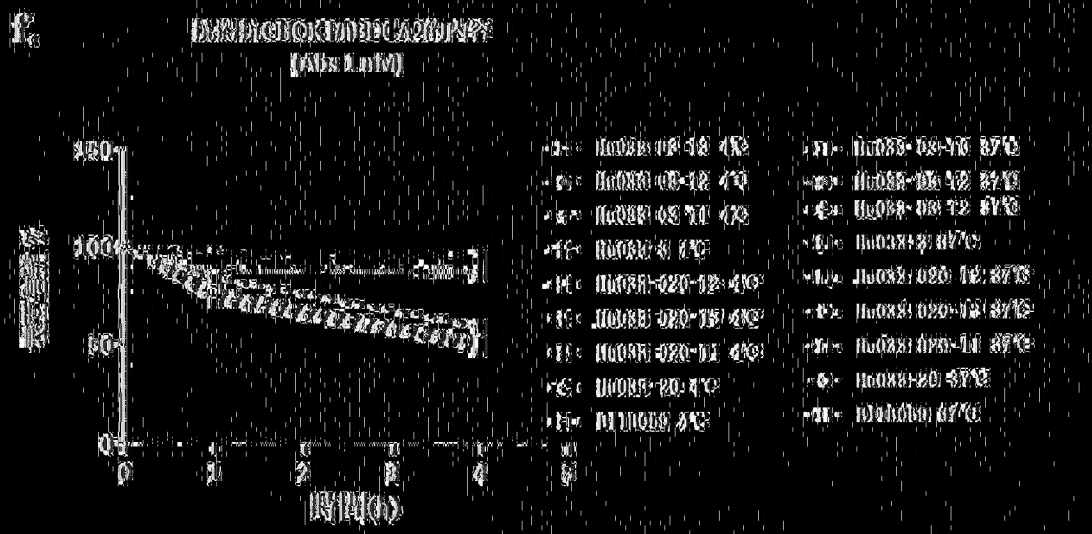
d.


抗體抗CHOK1/hBDCA2的內容
(Abs 100nM)
表面信號 %
150
100
50
0
0
1
2
3
4
5
時間(h)
Hu033-03-T3 4℃
Hu033-03-T2 4℃
Hu033-03-T1 4℃
Hu033-3 4℃
Hu033-020-T2 4℃
Hu033-020-T3 4℃
Hu033-020-T1 4℃
Hu033-20 4℃
BIIB059 4℃
Hu033-03-T3 37℃
Hu033-03-T2 37℃
Hu033-03-T1 37℃
Hu033-3 37℃
Hu033-020-T2 37℃
Hu033-020-T3 37℃
Hu033-020-T1 37℃
Hu033-20 37℃
BIIB059 37℃

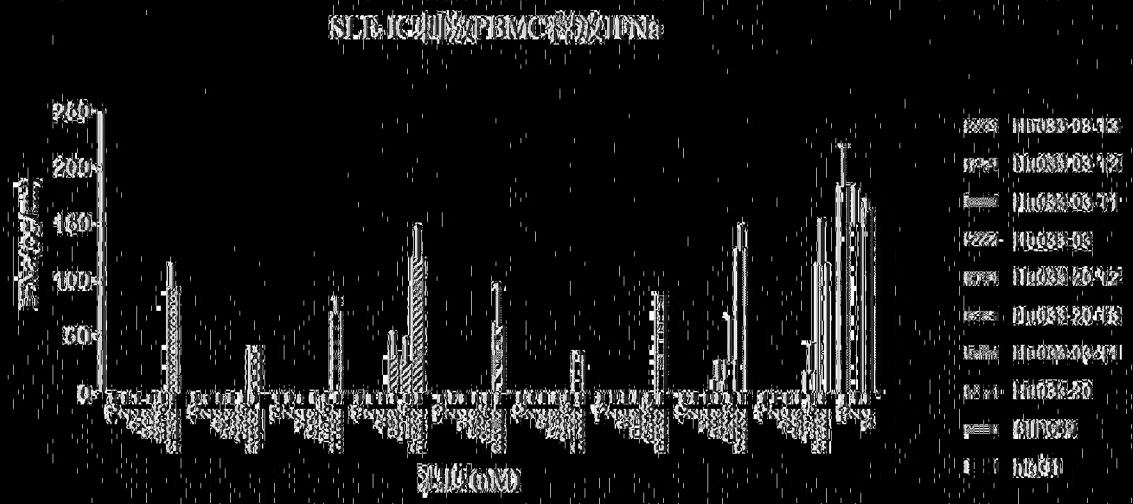
e.


抗體抗CHOK1/hBDCA2的內容
(Abs 10 nM)
表面信號 %
150
100
50
0
0
1
2
3
4
5
時間(h)
Hu033-03-T3 4℃
Hu033-03-T2 4℃
Hu033-03-T1 4℃
Hu033-3 4℃
Hu033-020-T2 4℃
Hu033-020-T3 4℃
Hu033-020-T1 4℃
Hu033-20 4℃
BIIB059 4℃
Hu033-03-T3 37℃
Hu033-03-T2 37℃
Hu033-03-T1 37℃
Hu033-3 37℃
Hu033-020-T2 37℃
Hu033-020-T3 37℃
Hu033-020-T1 37℃
Hu033-20 37℃
BIIB059 37℃

【圖6】(續)



【图6】(续)



【图7】