



(21)申請案號：111127060

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 07 月 19 日

(51)Int. Cl.：

*C07K14/55 (2006.01)**C07K16/28 (2006.01)**A61K38/20 (2006.01)**A61K39/395 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/07/20

美國

63/223,786

2021/12/10

美國

63/288,111

(71)申請人：美商英伊布里斯克斯公司(美國)INHIBRX, INC. (US)

美國

(72)發明人：湯門 約翰 C TIMMER, JOHN C. (US)；奎葛 威廉 CRAGO, WILLIAM (US)；

薩梅爾 佛羅里安 SULZMAIER, FLORIAN (DE)；瑞斯肯 盧卡斯 RASCON,

LUCAS (US)；艾克曼 伯瑞登 P ECKELMAN, BRENDAN P. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：58 項 圖式數：14 共 237 頁

(54)名稱

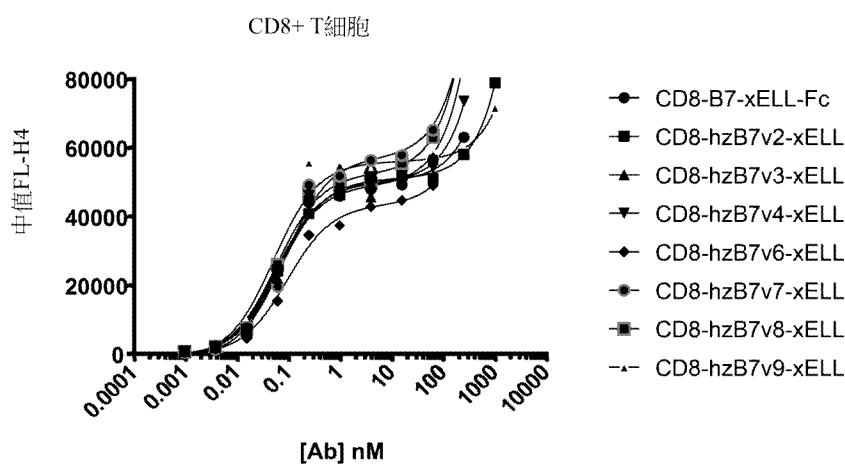
CD8 結合多肽及其用途

(57)摘要

本發明提供結合 CD8 之含 VHH 多肽。亦提供該等含 VHH 多肽之用途。

Provided herein are VHH-containing polypeptides that bind CD8. Uses of the VHH-containing polypeptides are also provided.

指定代表圖：



【圖1A】

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

CD8結合多肽及其用途

### 【英文發明名稱】

CD8-BINDING POLYPEPTIDES AND USES THEREOF

### 【中文】

本發明提供結合CD8之含VHH多肽。亦提供該等含VHH多肽之用途。

### 【英文】

Provided herein are VHH-containing polypeptides that bind CD8. Uses of the VHH-containing polypeptides are also provided.

### 【指定代表圖】

圖1A

### 【代表圖之符號簡單說明】

無

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

CD8結合多肽及其用途

### 【英文發明名稱】

CD8-BINDING POLYPEPTIDES AND USES THEREOF

### 【技術領域】

【0001】 本發明係關於CD8結合多肽，及使用CD8結合多肽調節CD8之生物活性的方法。該等方法包括但不限於治療癌症之方法。在一些實施例中，CD8結合多肽為包含CD8結合多肽及結合除CD8以外之抗原的多肽的融合多肽。

### 【先前技術】

【0002】 CD8為跨膜糖蛋白，其表現於細胞毒性T細胞(CD8+ T細胞)以及淋巴系統之其他細胞(包括自然殺手細胞、 $\gamma\delta$  T細胞、皮質胸腺細胞及樹突狀細胞亞群)之表面上。CD8通常為由CD8 $\alpha$ 鏈及CD8 $\beta$ 鏈構成之雜二聚體，但在一些情況下可以CD8 $\alpha$ 均二聚體形式存在。在細胞毒性T細胞上，CD8充當T細胞受體(TCR)之共受體以增強抗原識別及T細胞活化。細胞毒性T細胞活化係藉由TCR與結合至I類主要組織相容複合體(MHC)蛋白質之肽抗原的相互作用來支配。CD8經由結合至I類MHC蛋白之恆定區來幫助使TCR/肽-MHC相互作用穩定。CD8亦藉由將Lck募集至CD8 $\alpha$ 之細胞質域來增強TCR信號傳導，從而產生放大T細胞活化信號之級聯。

【0003】 T細胞之活化亦由其他分子控制，諸如IL-2、IL-15、IL-7、IL-6、IL-12、IFN $\alpha$ 、IFN $\beta$ 及IFN $\gamma$ 。藉由活化T細胞本身合成及分泌

之細胞介素介白素-2 (IL-2)為一種調節輔助T細胞之分化、增強自然殺手細胞之溶胞活性及調節CD8+ T細胞產生的多效性細胞介素。IL-2結合至由T細胞表面上之三個次單元(IL-2 $\alpha$ 、IL-2 $\beta$ 及 $\gamma c$ )構成之高親和性受體。經由IL-2受體複合物之信號傳導觸發T細胞經由細胞分裂進行，驅動活化T細胞之純系擴增。

**【0004】** 需要CD8結合多肽，該等多肽可使活化分子特異性地靶向CD8+ T細胞以提高細胞毒性T細胞反應的效力及選擇性。

**【發明內容】**

**【0005】** 本文提供CD8結合多肽，及使用CD8結合多肽治療例如癌症之方法。在一些實施例中，CD8結合多肽包含一或多種額外結合域及/或細胞介素序列。下文提供某些編號實施例。

**實施例1** 一種多肽，其包含至少一個結合CD8之VHH域，該域包含CDR1，其包含SEQ ID NO: 3、73或74之胺基酸序列；CDR2，其包含SEQ ID NO: 4、12、14、22、27、29、31、75、76、77、78、79或80之胺基酸序列；及CDR3，其包含SEQ ID NO: 5、16或18之胺基酸序列。

**實施例2** 如實施例1之多肽，其中至少一個VHH域包含CDR1、CDR2及CDR3，其分別包含胺基酸序列SEQ ID NO: 3、4及5；3、12及5；3、14及5；3、4及16；3、4及18；3、22及5；3、14及18；3、27及5；3、29及5；3、31及5；73、14及18；74、14及18；3、75及18；3、76及18；3、77及18；3、78及18；3、79及18；或3、80及18。

**實施例3** 如實施例1或2之多肽，其中至少一個VHH域包含：CDR1，其包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列；CDR2，其包含SEQ ID NO: 78之胺基酸序列；及CDR3，其包含SEQ ID NO: 18之胺基酸序列。

實施例4 如實施例1至3中任一項之多肽，其中至少一個VHH域或各VHH域經人類化。

實施例5 如實施例1至4中任一項之多肽，其中至少一個VHH域包含與SEQ ID NO: 2、6、7、8、9、10、11、13、15、17、19、20、21、23、24、25、26、28、30、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99或100之胺基酸序列至少85%、90%、95%或至少99%一致的胺基酸序列。

實施例6 如實施例1至5中任一項之多肽，其中至少一個VHH域包含SEQ ID NO: 6、7、8、9、10、11、13、15、17、19、20、21、23、24、25、26、28、30、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98或99或100之胺基酸序列。

實施例7 如實施例1至6中任一項之多肽，其中至少一個VHH域包含SEQ ID NO: 92或100之胺基酸序列。

實施例8 如實施例1至7中任一項之多肽，其包含兩個VHH域。

實施例9 如實施例1至7中任一項之多肽，其包含三個VHH域。

實施例10 如實施例1至9中任一項之多肽，其中該多肽包含免疫細胞活化細胞介素。

實施例11 如實施例10之多肽，其中該免疫細胞活化細胞介素融合至結合CD8之VHH域之N端或C端。

實施例12 如實施例10或實施例11之多肽，其中該免疫細胞活化細胞介素為IL-2、IL-15、IL-7、IL-6、IL-12、IFN $\alpha$ 、IFN $\beta$ 或IFN $\gamma$ ，或其減毒或經修飾型式。

實施例13 如實施例1至12中任一項之多肽，其中該多肽包含Fc區。

實施例14 如實施例13之多肽，其中該Fc區包含選自SEQ ID NO: 32-70或101-111之胺基酸序列。

實施例15 如實施例13或實施例14之多肽，其中該多肽包含免疫細胞活化細胞介素。

實施例16 如實施例15之多肽，其中該免疫細胞活化細胞介素為IL-2、IL-15、IL-7、IL-6、IL-12、IFN $\alpha$ 、IFN $\beta$ 或IFN $\gamma$ ，或其減毒或經修飾型式。

實施例17 如實施例16之多肽，其中該免疫細胞活化細胞介素融合至該Fc區之C端。

實施例18 如實施例1至17中任一項之多肽，其中該多肽包含至少一個結合除CD8以外之抗原的抗原結合域。

實施例19 如實施例18之多肽，其中該多肽包含至少一個結合Lag3、CTLA4、TGFBR1、TGFBR2、Fas、TNFR2、PD1、PDL1或TIM3之抗原結合域。

實施例20 如實施例18或19之多肽，其中該多肽包含至少一個結合以下之抗原結合域：TGFBR1、TGFBR2、Fas、TNFR2、1-92-LFA-3、5T4、 $\alpha$ -4整合素、 $\alpha$ -V整合素、 $\alpha$ 4 $\beta$ 1整合素、 $\alpha$ 4 $\beta$ 7整合素、AGR2、抗Lewis-Y、Apelin J受體、APRIL、B7-H3、B7-H4、B7-H6、BAFF、BCMA、BTLA、C5補體、C-242、CA9、CA19-9、(Lewis a)、碳酸酐酶9、CD2、CD3、CD6、CD9、CD11a、CD19、CD20、CD22、CD24、CD25、CD27、CD28、CD30、CD33、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD41、CD44、CD44v6、CD47、CD51、CD52、CD56、CD64、CD70、CD71、CD73、CD74、CD80、CD81、CD86、CD95、CD117、

CD123、CD125、CD132、(IL-2RG)、CD133、CD137、CD138、  
 CD166、CD172A、CD248、CDH6、CEACAM5 (CEA)、CEACAM6  
 (NCA-90)、CLAUDIN-3、CLAUDIN-4、cMet、膠原蛋白、Cripto、  
 CSFR、CSFR-1、CTLA4、CTGF、CXCL10、CXCL13、CXCR1、  
 CXCR2、CXCR4、CYR61、DL44、DLK1、DLL3、DLL4、DPP-4、  
 DSG1、EDA、EDB、EGFR、EGFRviii、內皮素B受體(ETBR)、  
 ENPP3、EpCAM、EPHA2、EPHB2、ERBB3、RSV之F蛋白質、FAP、  
 FcRH5、FGF-2、FGF8、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FLT-3、  
 葉酸受體 $\alpha$  (FR $\alpha$ )、GAL3ST1、G-CSF、G-CSFR、GD2、GITR、  
 GLUT1、GLUT4、GM-CSF、GM-CSFR、GP IIb/IIIa受體、Gp130、  
 GPIIB/IIIA、GPNMB、GPCRC5D、GRP78、HAVCAR1、HER2/neu、  
 HER3、HER4、HGF、hGH、HVEM、玻尿酸酶、ICOS、IFN $\alpha$ 、  
 IFN $\beta$ 、IFN $\gamma$ 、IgE、IgE受體(Fc $\epsilon$ RI)、IGF、IGF1R、IL1B、IL1R、  
 IL2、IL11、IL12、IL12p40、IL-12R、IL-12R $\beta$ 1、IL13、IL13R、  
 IL15、IL17、IL18、IL21、IL23、IL23R、IL27/IL27R (wsx1)、IL29、  
 IL-31R、IL31/IL31R、IL2R、IL4、IL4R、IL6、IL6R、胰島素受體、  
 鋸齒狀配位體(Jagged Ligand)、鋸齒狀1、鋸齒狀2、KISS1-R、LAG-3、  
 LIF-R、Lewis X、LIGHT、LRP4、LRRC26、Ly6G6D、LyPD1、  
 MCSP、間皮素、MICA、MICB、MRP4、MUC1、黏蛋白-16 (MUC16、  
 CA-125)、Na/K ATP酶、NGF、Nicastrin、Notch受體、Notch 1、Notch  
 2、Notch 3、Notch 4、NOV、OSM-R、OX-40、PAR2、PDGF-AA、  
 PDGF-BB、PDGFR $\alpha$ 、PDGFR $\beta$ 、PD-1、PD-L1、PD-L2、磷脂醯絲胺  
 酸、P1GF、PSCA、PSMA、PSGR、RAAG12、RAGE、SLC44A4、神

經鞘胺醇1磷酸酯、STEAP1、STEAP2、TAG-72、TAPA1、TEM-8、TGF $\beta$ 、TIGIT、TIM-3、TLR2、TLR4、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TMEM31、TNF $\alpha$ 、TNFR、TNFRS12A、TRAIL-R1、TRAIL-R2、運鐵蛋白、運鐵蛋白受體、TRK-A、TRK-B、TROP-2 uPAR、VAP1、VCAM-1、VEGF、VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、VISTA、WISP-1、WISP-2或WISP-3。

實施例21 如實施例18至20中任一項之多肽，其中至少一個結合除CD8以外之抗原的抗原結合域為VHH域。

實施例22 如實施例21之多肽，其中各結合除CD8以外之抗原的抗原結合域為VHH域。

實施例23 如實施例18至21中任一項之多肽，其中至少一個結合除CD8以外之抗原的抗原結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。

實施例24 如實施例23之多肽，其中各結合除CD8以外之抗原的抗原結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。

實施例25 一種包含第一多肽及第二多肽之複合物，其中該第一多肽為如實施例13至24中任一項之多肽，其中該第一多肽包含第一Fc區，且其中該第二多肽包含第二Fc區，且其中該第一Fc區及該第二Fc區相同或不同。

實施例26 如實施例25之複合物，其中該第二多肽包含至少一個結合CD8之VHH域、至少一個免疫細胞活化細胞介素及/或至少一個結合除CD8以外之抗原的抗原結合域。

實施例27 如實施例26之複合物，其中若該結合除CD8以外之抗原的抗原結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區，則該重鏈可變區融合至包含該

第二Fc區之重鏈恆定區。

實施例28 如實施例25至27中任一項之複合物，其中該第一Fc區包含杵突變且該第二Fc區包含臼突變。

實施例29 如實施例28之複合物，其中該第一Fc區包含T366W突變且該第二Fc區包含T366S、L368A及Y407V突變。

實施例30 如實施例29之複合物，其中該第二Fc區包含H435R或H435K突變。

實施例31 如實施例13至30中任一項之多肽或複合物，其中該多肽在生理條件下為二聚體，或其中該複合物在生理條件下形成。

實施例32 如實施例1至31中任一項之多肽或複合物，其中該CD8為人類CD8。

實施例33 如實施例32之多肽或複合物，其中該人類CD8包含SEQ ID NO: 1之序列。

實施例34 一種免疫結合物，其包含如實施例1至33中任一項之多肽或複合物及細胞毒性劑。

實施例35 如實施例34之免疫結合物，其中該細胞毒性劑係選自卡奇黴素(calicheamicin)、奧瑞他汀(auristatin)、尾海兔素(dolastatin)、微管素(tubulicin)、類美登素(maytansinoid)、念珠藻素(cryptophycin)、倍癌黴素(duocarmycin)、埃斯培拉黴素(esperamicin)、吡咯并苯并二氮呋及烯二炔抗生素。

實施例36 一種醫藥組合物，其包含如實施例1至33中任一項之多肽或複合物或如實施例34或實施例35之免疫結合物及醫藥學上可接受之載劑。

實施例37 一種經分離核酸，其編碼如實施例1至33中任一項之多肽或複合物。

實施例38 一種載體，其包含如實施例37之核酸。

實施例39 一種宿主細胞，其包含如實施例37之核酸或如實施例38之載體。

實施例40 一種宿主細胞，其表現如實施例1至33中任一項之多肽或複合物。

實施例41 一種產生如實施例1至33中任一項之多肽或複合物之方法，其包含在適合於表現該多肽或複合物之條件下培育如實施例38或實施例39之宿主細胞。

實施例42 如實施例41之方法，其進一步包含分離該多肽或複合物。

實施例43 一種增加CD8<sup>+</sup> T細胞增殖之方法，其包含使T細胞與如實施例1至33中任一項之多肽或複合物接觸。

實施例44 如實施例43之方法，其中該等CD8<sup>+</sup> T細胞係在活體外。

實施例45 如實施例43之方法，其中該等CD8<sup>+</sup> T細胞係在活體內。

實施例46 一種治療癌症之方法，其包含向患有癌症之個體投與醫藥學上有效量之如實施例1至33中任一項之多肽或複合物或如實施例36之醫藥組合物。

實施例47 如實施例46之方法，其中該癌症係選自基底細胞癌、膽道癌；膀胱癌；骨癌；腦部及中樞神經系統癌；乳癌；腹膜癌；子宮頸癌；絨毛膜癌；大腸直腸癌；結締組織癌；消化系統癌；子宮內膜癌；食道癌；眼部癌；頭頸癌；胃癌；胃腸癌；神經膠母細胞瘤；肝癌瘤；肝腫瘤；上皮內贅瘤；腎臟癌或腎癌；喉癌；肝癌；肺癌；小細胞肺癌；非小

細胞肺癌；肺腺癌；鱗狀細胞肺癌(squamous carcinoma of the lung)；黑素瘤；骨髓瘤；神經母細胞瘤；口腔癌；卵巢癌；胰臟癌；前列腺癌；視網膜母細胞瘤；橫紋肌肉瘤；直腸癌；呼吸系統癌；唾液腺癌；肉瘤；皮膚癌；鱗狀細胞癌；胃癌；睪丸癌；甲狀腺癌；子宮或子宮內膜癌；泌尿系統癌；外陰癌；淋巴瘤；霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)；非霍奇金氏淋巴瘤；B細胞淋巴瘤；低惡性度(low grade)/濾泡型非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)；小淋巴球性(SL) NHL；中惡性度/濾泡型NHL；中惡性度彌漫性NHL；高惡性度免疫母細胞NHL；高惡性度淋巴母細胞NHL；高惡性度小型無裂隙細胞NHL；腫塊性病變NHL (bulky disease NHL)；套細胞淋巴瘤；AIDS 相關淋巴瘤；瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)；慢性淋巴球性白血病(CLL)；急性淋巴母細胞白血病(ALL)；毛細胞白血病及慢性骨髓母細胞白血病。

實施例48 如實施例46或47之方法，其進一步包含投與額外治療劑。

實施例49 如實施例48之方法，其中該額外治療劑為抗癌劑。

實施例50 如實施例49之方法，其中該抗癌劑係選自化學治療劑、抗癌生物製劑、放射線療法、CAR-T療法及溶瘤病毒。

實施例51 如實施例48之方法，其中該額外治療劑為抗癌生物製劑。

實施例52 如實施例51之方法，其中該抗癌生物製劑為抑制PD-1及/或PD-L1之藥劑。

實施例53 如實施例51之方法，其中該抗癌生物製劑為抑制VISTA、gpNMB、B7H3、B7H4、HHLA2、CTLA4或TIGIT之藥劑。

實施例54 如實施例49中任一項之方法，其中該抗癌劑為抗體。

實施例55 如實施例51之方法，其中該抗癌生物製劑為細胞介素。

實施例56 如實施例49之方法，其中該抗癌劑為CAR-T療法。

實施例57 如實施例49之方法，其中該抗癌劑為溶瘤病毒。

實施例58 如實施例46至57中任一項之方法，其進一步包含腫瘤切除及/或放射線療法。

#### 【圖式簡單說明】

【0006】 圖1A-1B展示如藉由流動式細胞測量術所評定的格式化為VHH-hIgG1-Fc融合蛋白之靶向CD8a之sdAb的結合。圖1A展示與經分離人類T細胞之結合。圖1B展示作為CD8a陰性對照與HEK293FS細胞之結合。

【0007】 圖2A-2B展示如藉由流動式細胞測量術所評定的格式化為VHH-hIgG1-Fc融合蛋白之靶向CD8a之sdAb的結合。圖2A展示與經分離人類T細胞之結合。圖2B展示作為CD8a陰性對照與HEK293FS細胞之結合。

【0008】 圖3A-3B展示如藉由流動式細胞測量術所評定的格式化為VHH-hIgG1-Fc融合蛋白之靶向CD8a之sdAb的結合。圖3A展示與人類CD8a-FL細胞之結合(表現全長CD8a)。圖3B展示食蟹獼猴CD8a-FL細胞上之結合。

【0009】 圖4A-4B展示如藉由流動式細胞測量術所評定的格式化為VHH-hIgG1-Fc融合蛋白之靶向CD8a之sdAb的結合。圖4A展示與經分離人類CD3+ CD4- T細胞之結合。圖4B展示與經分離食蟹獼猴CD3+ CD4- 周邊血液單核細胞(PBMC)之結合。

【0010】 圖5A-5B展示如藉由流動式細胞測量術評定的融合蛋白CD8a-hzB7v15 xELL-Fc之結合。圖5A展示與人類CD3+ CD4- Leuko 29

T細胞之結合。圖5B展示與食蟹獼猴CD3+ CD4- CD16- T細胞之結合。

【0011】 圖6A-6C展示野生型靶向IL-2及CD8a之VHH-hIgG1融合蛋白之IL-2活性，該等融合蛋白包含CD8a-hzB7v15及IL-2報導細胞上之減毒IL-2。圖6A展示不表現CD8之報導細胞上之IL-2活性。圖6B展示確實表現CD8之IL-2報導細胞上之IL-2活性。圖6C展示野生型IL-2、包含CD8a-hzB7v31及減毒IL-2突變體之融合蛋白及包含表現CD8之IL-2報導細胞上之相同突變的非靶向減毒IL-2突變體之活性。

【0012】 圖7展示在單次給藥包含CD8a-hzB7v15及減毒IL-2之融合蛋白之後食蟹獼猴之周邊血液中的細胞擴增。

【0013】 圖8A-8B展示如藉由流動式細胞測量術評定的格式化為VHH均二聚體Fc融合蛋白或為包含減毒IL-2突變體之VHH杵白Fc融合蛋白的靶向CD8a之sdAb的結合。圖8A展示與用全長人類CD8a (CD8a-FL) 轉染之HEK 293F細胞的結合。圖8B展示與用全長人類CD8b (CD8b-FL) 轉染之HEK 293F細胞的結合。

【0014】 圖9A-9B展示如藉由流動式細胞測量術評定的格式化為VHH均二聚體Fc融合蛋白或為包含減毒IL-2突變體之VHH杵白Fc融合蛋白的靶向CD8a之sdAb的結合。圖9A展示與自人類全血中富集之泛T細胞 (pan T cell)內之CD8 T細胞的結合。圖9B展示缺乏與自人類全血中富集之泛T細胞內之CD4 T細胞的結合。

【0015】 圖10A-10H展示如藉由流動式細胞測量術所評定的格式化為VHH-hIgG1-Fc融合蛋白之靶向CD8a之sdAb的結合。圖10A-10B及圖10E-10F展示與自人類全血中富集之泛T細胞(圖10A及10B)或周邊血液單核細胞(PBMC) (圖10E及圖10F)內的CD8 T細胞(圖10A及圖10D)或CD4 T

細胞(圖10B及圖10F)之結合。圖10C-10D及圖10F-10H展示與自食蟹獼猴全血分離之周邊血液單核細胞(PBMC)內的CD8 T細胞(圖10C及圖10G)或CD4 T細胞(圖10D及圖10H)之結合。

**【0016】** 圖11A-11B展示人類供體之周邊血液內的STAT5信號傳導細胞群。展示自人類全血中富集之泛T細胞內的CD8 T細胞(圖11A、圖11C)或調節性T細胞(Treg, 圖11B)或CD4 T細胞(圖11D)中的磷酸化STAT5 (pSTAT5)之含量(圖11A-11B)或表現pSTAT5之細胞百分比(圖11C-11D)。細胞用包含CD8a-hzB7v31或CD8aB7v41、Fc區及突變減毒IL-2的融合蛋白；包含CD8a-hzB7v31及Fc區(無IL-2)的融合蛋白；包含非靶向VHH、Fc區及減毒IL-2的融合蛋白；或野生型IL-2處理。

**【0017】** 圖12A-12C展示來自人類腫瘤樣品(兩個頭頸癌或腎癌病例及一個大腸癌病例, 圖12A及圖12B)的經解離腫瘤細胞準備物或來自健康血液供體(圖12C)之PBMC內的CD8 T細胞(圖12A及圖12C)或CD4 T細胞(圖12B)之擴增, 該等T細胞用包含CD8a-hzB7v31、Fc區及突變減毒IL-2的融合蛋白；包含CD8a-hzB7v31及Fc區(無IL-2)的融合蛋白；包含非靶向VHH、Fc區及減毒IL-2的融合蛋白；或野生型IL-2進行離體處理。

**【0018】** 圖13A-13B展示食蟹獼猴中單一劑量(1 mg/kg)之包含CD8a-hzB7v15、Fc區及突變減毒IL-2之融合蛋白的活性。圖13A展示某些PBMC亞群之擴增, 作為給藥後七天的細胞數相對於基線之變化倍數。圖13B展示在給藥前(基線)及給藥後七天此等亞群內Ki67+細胞的百分比。

**【0019】** 圖14A-14B展示針對A431表皮樣癌細胞經富集之預刺激CD8 T細胞的細胞毒活性(圖14A)或PBMC之抗體依賴性細胞毒性(ADCC)

(圖14B)。如所指示，用包含CD8a-hzB7v31、Fc區及減毒IL-2突變體的融合蛋白；包含非靶向VHH、Fc區及減毒IL-2突變體的融合蛋白；或野生型IL-2處理細胞。如所指示，以不同效應子與目標細胞比率(20:1、10:1或5:1)添加CD8 T細胞或PBMC。將EGFR特異性治療抗體西妥昔單抗添加至圖14B中之細胞培養物中。

### 【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0020】本申請案主張2021年7月20日申請之美國臨時申請案第63/223,786號及2021年12月10日申請之美國臨時申請案第63/288,111號之優先權，該等申請案各自出於任何目的以全文引用的方式併入本文中。

【0021】本文所提供之實施例係關於CD8結合多肽及其在治療例如癌症之各種方法中之用途。

### 定義及各種實施例

【0022】本文使用之章節標題僅出於組織目的而不應被視為限制所述標的物。

【0023】本文所引用之所有參考文獻(包括專利申請案、專利公開案及Genbank寄存編號)均以引用方式併入本文中，如同各個別參考文獻具體地且單獨地指出以全文引用的方式併入本文中一般。

【0024】本文所描述或提及之技術及程序大體上由熟習此項技術者充分瞭解且通常使用習知方法而採用，諸如以下中所描述之廣泛利用的方法：Sambrook等人，Molecular Cloning: A Laboratory Manual 第3版(2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY (F. M. Ausubel等

人編, (2003)) ; METHODS IN ENZYMOLOGY 系列(Academic Press, Inc.): PCR 2: A PRACTICAL APPROACH (M. J. MacPherson, B. D. Hames及G. R. Taylor編(1995)), Harlow及Lane編(1988) ANTIBODIES, A LABORATORY MANUAL, and ANIMAL CELL CULTURE (R. I. Freshney編(1987)) ; Oligonucleotide Synthesis (M. J. Gait編, 1984) ; Methods in Molecular Biology, Humana Press ; Cell Biology: A Laboratory Notebook (J. E. Cellis編, 1998) Academic Press ; Animal Cell Culture (R. I. Freshney)編, 1987) ; Introduction to Cell and Tissue Culture (J. P. Mather及P. E. Roberts, 1998) Plenum Press ; Cell and Tissue Culture Laboratory Procedures (A. Doyle、J. B. Griffiths及D. G. Newell編, 1993-8) J. Wiley and Sons ; Handbook of Experimental Immunology (D. M. Weir及C. C. Blackwell編) ; Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J. M. Miller及M. P. Calos編, 1987) ; PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis等人編, 1994) ; Current Protocols in Immunology (J. E. Coligan等人編, 1991) ; Short Protocols in Molecular Biology (Wiley and Sons, 1999) ; Immunobiology (C. A. Janeway及P. Travers, 1997) ; Antibodies (P. Finch, 1997) ; Antibodies: A Practical Approach (D. Catty 等人, IRL Press, 1988-1989) ; Monoclonal Antibodies: A Practical Approach (P. Shepherd及C. Dean編, Oxford University Press, 2000) ; Using Antibodies: A Laboratory Manual (E. Harlow及D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999) ; The Antibodies (M. Zanetti及J. D. Capra編, Harwood Academic Publishers, 1995) ; 及Cancer: Principles and Practice of Oncology (V. T. DeVita等人

編, J.B. Lippincott Company, 1993); 及其更新版本。

【0025】除非另外定義，否則結合本發明使用之科學與技術術語將具有一般技術者通常理解之含義。此外，除非情景另有需要或另外明確地指出，否則單數術語應包括複數且複數術語應包括單數。關於各種來源或參考文獻之間在定義方面之任何衝突，將以本文所提供之定義為準。

【0026】一般而言，免疫球蛋白重鏈中之殘基編號係如Kabat等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.(1991)中之EU索引之編號。「如Kabat中之EU索引」係指人類IgG1 EU抗體之殘基編號。

【0027】應瞭解，本文所述之本發明實施例包括「由實施例組成」及/或「基本上由實施例組成」。除非另外指示，否則如本文所用，單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個參考物。術語「或」在本文中之使用不意圖暗示替代方案係互相排斥的。

【0028】在本申請案中，除非明確地敘述或如熟習此項技術者所瞭解，否則「或」之使用意謂「及/或」。在多重附屬項之情況下，「或」之使用重新提及一個以上前述獨立項或附屬項。

【0029】片語「參考樣品」、「參考細胞」或「參考組織」表示可用作與具有至少一種未知特徵之樣品進行比較的具有至少一種已知特徵之樣品。在一些實施例中，參考樣品可用作陽性或陰性指示物。參考樣品可用於確定例如在健康組織中存在之蛋白質及/或mRNA之含量，與在具有未知特徵之樣品中存在之蛋白質及/或mRNA之含量形成對比。在一些實施例中，參考樣品來自同一個體，但來自所測試個體之不同部位。在一些實施例中，參考樣品來自癌周圍或鄰近癌之組織區域。在一些實施例中，

參考樣品並非來自所測試個體，而是來自己知患有或不患有所討論病症(例如特定癌症或CD8相關病症)之個體的樣品。在一些實施例中，參考樣品係來自同一個體，但來自在個體罹患癌症前之時間點。在一些實施例中，參考樣品係來自相同或不同個體之良性癌樣品。在使用陰性參考樣品進行比較時，陰性參考樣品中所討論的分子之表現量或量將指示出熟習此項技術者將瞭解之含量，假定本發明中無分子及/或具有低含量之分子。在使用陽性參考樣品進行比較時，陽性參考樣品中所討論的分子之表現量或量將指示出熟習此項技術者將瞭解之含量，假定本發明中存在一定含量之分子。

**【0030】** 如本文在受益於治療劑投與或對治療劑投與有反應之上下文中所用之術語「益處」、「臨床益處」、「反應」及「治療反應」可藉由評定各種評估指標來量測，例如在一定程度上抑制疾病進展，包括減緩及完全遏止；減少疾病發作及/或症狀之數量；減小病變大小；抑制(即，減少、減緩或完全停止)疾病細胞浸潤至鄰近周邊器官及/或組織；抑制(即，減少、減緩或完全停止)疾病擴散；在一定程度上減輕與該病症相關之一或多種症狀；增加在治療後呈現無病(例如，無進展存活期)之時長；增加總體存活率；反應率更高；及/或減小在治療後給定時間點之死亡率。「無反應」或「無法反應」之個體或癌症係無法滿足關於「反應」之上述限制條件之個體或癌症。

**【0031】** 術語「核酸分子」、「核酸」及「聚核苷酸」可互換使用，且係指核苷酸聚合物。此類核苷酸聚合物可含有天然及/或非天然核苷酸且包括但不限於DNA、RNA及PNA。「核酸序列」係指包含於核酸分子或多核苷酸中之核苷酸線性序列。

【0032】術語「多肽」與「蛋白」可互換使用以指胺基酸殘基之聚合物，且不限於最小長度。此類胺基酸殘基之聚合物可含有天然或非天然胺基酸殘基且包括但不限於胺基酸殘基構成之肽、寡肽、二聚體、三聚體及多聚體。全長蛋白質與其片段皆涵蓋於該定義中。術語亦包括多肽之表現後修飾，例如糖基化、唾液酸化、乙醯化、磷酸化及類似修飾。此外，出於本發明之目的，「多肽」係指蛋白質，其包括對天然序列之修飾，諸如缺失、添加及取代(實際上通常係保守的)，只要該蛋白質保持所需活性即可。此等修飾可為有意的，如經由定點突變誘發進行；或可為偶然的，諸如經由產生蛋白質之宿主的突變或由於PCR擴增所引起的錯誤引起。在一些實施例中，多肽為第一多肽及第二多肽之「複合物」。

【0033】術語「CD8a」及「CD8」在本文中可互換使用，指代由細胞中處理CD8前驅體產生的任何天然成熟CD8。除非另外規定，否則該術語包括來自任何脊椎動物來源之CD8，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如，人類及食蟹獼猴或恆河猴)及嚙齒動物(例如，小鼠及大鼠)。該術語亦包括CD8之天然存在之變異體，諸如剪接變異體或對偶基因變異體。非限制性例示性成熟人類CD8胺基酸序列展示於例如NCBI寄存編號NP\_001369627.1中。參見SEQ ID NO. 1。

【0034】術語「特異性結合」至抗原或抗原決定基係此項技術中充分瞭解之術語，且用於測定此特異性結合之方法亦為此項技術中所熟知。若分子與特定細胞或物質之反應或締合比其與替代性細胞或物質更頻繁、更快速，持續時間更長及/或親和力更大，則稱其呈現「特異性結合」或「較佳結合」。若單域抗體(sdAb)或含VHH多肽與目標之結合比其與其他物質之結合親和力、親合力更大、更容易及/或持續時間更長，則其

「特異性結合」或「優先結合」於目標。舉例而言，特異性或優先結合至CD8抗原決定基之sdAb或含VHH多肽為與此抗原決定基之結合比其與其他CD8抗原決定基或非CD8抗原決定基之結合親和力、親合力更大、更容易及/或持續時間更長的sdAb或含VHH多肽。藉由閱讀此定義，亦應理解，例如特異性或優先結合至第一目標之sdAb或含VHH多肽可能或可能不特異性或優先結合至第二目標。因此，「特異性結合」或「優先結合」未必需要(儘管其可包括)獨佔式結合。一般而言，但不一定，提及結合意謂優先結合。「特異性」係指結合蛋白選擇性結合抗原之能力。

**【0035】** 術語「抑制(inhibition)」或「抑制(inhibit)」係指任何表型特徵減少或停止，或彼特徵之發生率、程度或可能性降低或停止。「降低」或「抑制」係使活性、功能及/或量相較於參考物減小、降低或停滯。在一些實施例中，「降低」或「抑制」意調整體減少10%或更多之能力。在一些實施例中，「降低」或「抑制」意調整體減少50%或更多之能力。在一些實施例中，「減小」或「抑制」意謂能夠引起總體減少75%、85%、90%、95%或更大。在一些實施例中，一段時間內上文所提及之量相對於同一段時間內之對照而言受到抑制或減少。

**【0036】** 如本文所用，術語「直接抑制」及類似術語係指其中增加的抗體濃度導致抑制增加的抑制特徵。在一些實施例中，在特定濃度之後，達至最大抑制且抑制概況平穩。最大抑制無需為100%抑制，但可為至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%或90%。

**【0037】** 如本文所用，術語「抗原決定基」係指抗原結合分子(例如sdAb或含VHH多肽)在目標分子(例如抗原，諸如蛋白質、核酸、碳水化合物或脂質)上結合之位點。抗原決定基常常包括一組表面具有化學活性

之分子，諸如胺基酸、多肽或糖側鏈，且具有特定三維結構特徵以及荷質比特徵。抗原決定基可由目標分子之相鄰及/或併接非相鄰殘基(例如，胺基酸、核苷酸、糖、脂質部分)形成。由相鄰殘基(例如，胺基酸、核苷酸、糖、脂質部分)形成之抗原決定基通常在暴露於變性溶劑時得以保留，而藉由三級摺疊形成之抗原決定基通常在經變性溶劑處理時丟失。抗原決定基可包括但不限於至少3個、至少5個或8至10個殘基(例如，胺基酸或核苷酸)。在一些實施例中，抗原決定基之長度小於20個殘基(例如，胺基酸或核苷酸)、小於15個殘基或小於12個殘基。若兩個抗體對一抗原展現競爭性結合，則其可結合該抗原內之同一個抗原決定基。在一些實施例中，可根據相對於抗原結合分子上之CDR殘基的某一最小距離鑑別抗原決定基。在一些實施例中，抗原決定基可藉由以上距離鑑別，且進一步受限於抗原結合分子之殘基與抗原殘基之間的一鍵(例如，氫鍵)所涉及之彼等殘基。抗原決定基亦可藉由各種掃描來鑑別，例如丙胺酸或精胺酸掃描可指示可與抗原結合分子相互作用之一或多個殘基。除非明確表示，否則作為抗原決定基之一組殘基不排除其他殘基作為特定抗原結合分子之抗原決定基的一部分。實際上，此類集合之存在表示最小的抗原決定基系列(或物種集合)。因此，在一些實施例中，鑑別為抗原決定基之殘基集合表示該抗原之最小相關抗原決定基，而非抗原上之抗原決定基的排他性殘基清單。

**【0038】** 「非線性抗原決定基」或「構形抗原決定基」包含在對抗原決定基具有特異性之抗原結合分子所結合之抗原蛋白質內的非相鄰多肽、胺基酸及/或糖。在一些實施例中，至少一個殘基將與抗原決定基之其他所指出之殘基不相鄰；然而，一或多個殘基亦可與其他殘基相鄰。

【0039】 「線性抗原決定基」包含在對抗原決定基具有特異性之抗原結合分子所結合之抗原蛋白質內的相鄰多肽、胺基酸及/或糖。應注意，在一些實施例中，並非線性抗原決定基內之每一個殘基均需要與抗原結合分子直接結合(或與鍵相關)。在一些實施例中，線性抗原決定基可來自有效地由線性抗原決定基之序列組成之肽免疫，或來自蛋白質中與蛋白質之其餘部分相對分離之結構部分(使得抗原結合分子可至少首先與彼序列部分相互作用)。

【0040】 術語「抗體」以最廣泛意義使用且涵蓋包含抗體樣抗原結合域之各種多肽，包括但不限於習知抗體(通常包含至少一條重鏈及至少一條輕鏈)、單域抗體(sdAb，包含至少一個VHH域及Fc區)、含VHH多肽(包含至少一個VHH域之多肽)及前述中之任一者之片段，只要其展現所需抗原結合活性即可。在一些實施例中，抗體包含二聚域。此等二聚域包括但不限於重鏈恆定域(包含CH1、鉸鏈、CH2及CH3，其中CH1通常與輕鏈恆定域CL配對，而鉸鏈介導二聚化)及Fc區(包含鉸鏈、CH2及CH3，其中鉸鏈介導二聚化)。

【0041】 術語抗體亦包括但不限於嵌合抗體、人類化抗體及諸如駱駝(包括駱馬)、鯊魚、小鼠、人類、食蟹獼猴等各種物種之抗體。

【0042】 如本文所用，術語「抗原結合域」係指抗體足以結合抗原之一部分。在一些實施例中，習知抗體之抗原結合域包含三個重鏈CDR及三個輕鏈CDR。因此，在一些實施例中，抗原結合域包含：重鏈可變區，其包含CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3及維持與抗原結合所需的FR1及/或FR4之任何部分；及輕鏈可變區，其包含CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3及維持與抗原結合所需的FR1及/或FR4之任何部分。在一些實施例中，

sdAb或含VHH多肽之抗原結合域包含VHH域之三CDR。因此，在一些實施例中，sdAb或含VHH多肽之抗原結合域包含VHH域，該VHH域包含CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3及維持與抗原之結合所需的FR1及/或FR4之任何部分。

**【0043】** 如本文中所用之術語「VHH」或「VHH域」或「VHH抗原結合域」係指單域抗體之抗原結合部分，該單域抗體諸如駱駝抗體或鯊魚抗體。在一些實施例中，VHH包含三個CDR及四個構架區，稱為FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及FR4。在一些實施例中，VHH可在N端或C端截短，使得其僅包含部分FR1及/或FR4，或缺乏彼等構架區中之一者或兩者，只要VHH實質上維持抗原結合及特異性即可。

**【0044】** 術語「單域抗體」及「sdAb」在本文中可互換使用，指代包含至少一個無輕鏈單體域(諸如VHH域)及Fc區之抗體。在一些實施例中，sdAb為兩種多肽之二聚物，其中各多肽包含至少一個VHH域及Fc區。如本文所用，術語「單域抗體」及「sdAb」涵蓋包含多個VHH域之多肽，諸如具有結構VHH<sub>1</sub>-VHH<sub>2</sub>-Fc或VHH<sub>1</sub>-VHH<sub>2</sub>-VHH<sub>3</sub>-Fc之多肽，其中VHH<sub>1</sub>、VHH<sub>2</sub>及VHH<sub>3</sub>可相同或不同。

**【0045】** 術語「含VHH多肽」係指包含至少一個VHH域之多肽。在一些實施例中，VHH多肽包含兩個、三個或四個或更多個VHH域，其中各VHH域可相同或不同。在一些實施例中，含VHH多肽包含Fc區。在一些此類實施例中，含VHH多肽可稱為sdAb。另外，在一些此類實施例中，VHH多肽可形成二聚體。含VHH多肽之非限制性結構(其亦為sdAb)包括VHH<sub>1</sub>-Fc、VHH<sub>1</sub>-VHH<sub>2</sub>-Fc及VHH<sub>1</sub>-VHH<sub>2</sub>-VHH<sub>3</sub>-Fc，其中VHH<sub>1</sub>、VHH<sub>2</sub>及VHH<sub>3</sub>可相同或不同。在此類結構之一些實施例中，一個VHH可

藉由連接子連接至另一VHH，或一個VHH可藉由連接子連接至Fc。在一些此類實施例中，連接子包含1-20個胺基酸，較佳為1-20個主要由甘胺酸且視情況由絲胺酸構成之胺基酸。在一些實施例中，連接子包含：Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO: 112)、Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:113)及/或Gly-Gly-Ser-Ser-Gly-Ser (SEQ ID NO:114)。在一些實施例中，當含VHH多肽包含Fc時，其形成二聚體。因此，若結構VHH<sub>1</sub>-VHH<sub>2</sub>-Fc形成二聚體，則認為其為四價的(亦即，二聚體具有四個VHH域)。類似地，若結構VHH<sub>1</sub>-VHH<sub>2</sub>-VHH<sub>3</sub>-Fc形成二聚體，則認為其為六價的(亦即，二聚體具有六個VHH域)。

**【0046】** 術語「單株抗體」係指實質上均質之抗體群的抗體(包括sdAb或含VHH多肽)，即，包含此群體之個別抗體除可能存在少量天然產生之突變以外均相同。單株抗體為高度特異性的，其針對單一抗原位點。此外，與典型地包括針對不同決定子(抗原決定基)之不同抗體的多株抗體製劑相反，各單株抗體針對抗原上之單個決定子。因此，單株抗體之樣品可結合於抗原上之同一抗原決定基。修飾語「單株」指示抗體之特徵為自實質上均質之抗體群獲得，且不應理解為需要藉由任何特定方法來產生該抗體。舉例而言，單株抗體可藉由Kohler及Milstein, 1975, Nature 256:495首次描述之融合瘤方法製造，或可藉由諸如美國專利第4,816,567號中所述之重組DNA方法製造。舉例而言，單株抗體亦可自使用McCafferty等人，1990, Nature 348:552-554中所描述之技術生成的噬菌體庫中分離。

**【0047】** 術語「CDR」表示互補決定區，如由熟習此項技術者藉由至少一種鑑別方式所定義。在一些實施例中，CDR可根據Chothia編號方

案、Kabat編號方案、Kabat與Chothia之組合、AbM定義及/或接觸定義中之任一者來定義。VHH包含三個CDR，稱為CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，CDR係根據AbM定義來定義。

**【0048】** 如本文所用，術語「重鏈恆定區」係指包含至少三個重鏈恆定域 $C_{H1}$ 、鉸鏈、 $C_{H2}$ 及 $C_{H3}$ 之區域。當然，除非另外指示，否則此等域中之非功能改變性缺失及修改係涵蓋於術語「重鏈恆定區」之範疇內。非限制性例示性重鏈恆定區包括 $\gamma$ 、 $\delta$ 及 $\alpha$ 。非限制性例示性重鏈恆定區亦包括 $\epsilon$ 及 $\mu$ 。各重鏈恆定區對應於一種抗體同型。舉例而言，包含 $\gamma$ 恆定區之抗體為IgG抗體，包含 $\delta$ 恆定區之抗體為IgD抗體，且包含 $\alpha$ 恆定區之抗體為IgA抗體。此外，包含 $\mu$ 恆定區之抗體為IgM抗體，且包含 $\epsilon$ 恆定區之抗體為IgE抗體。某些同型可進一步再分為亞類。舉例而言，IgG抗體包括但不限於IgG1（包含 $\gamma_1$ 恆定區）、IgG2（包含 $\gamma_2$ 恆定區）、IgG3（包含 $\gamma_3$ 恆定區）及IgG4（包含 $\gamma_4$ 恆定區）抗體；IgA抗體包括但不限於IgA1（包含 $\alpha_1$ 恆定區）及IgA2（包含 $\alpha_2$ 恆定區）抗體；且IgM抗體包括但不限於IgM1及IgM2。

**【0049】** 如本文所用，「Fc區」係指包含 $CH_2$ 及 $CH_3$ 之重鏈恆定區之部分。在一些實施例中，Fc區包含鉸鏈、 $CH_2$ 及 $CH_3$ 。在各種實施例中，當Fc區包含鉸鏈時，鉸鏈介導兩個含Fc之多肽之間的二聚化。Fc區可為本文所論述之任何抗體重鏈恆定區同型。在一些實施例中，Fc區為IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。在一些實施例中，當Fc區包含鉸鏈時，該鉸鏈具有與Fc區相同的同型。在一些實施例中，IgG4鉸鏈包含S228P穩定突變。

**【0050】** 如本文所論述，如本文所用之「受體人類構架」為包含源

自人類免疫球蛋白構架或人類共同構架之重鏈可變域(V<sub>H</sub>)構架之胺基酸序列的構架。源自人類免疫球蛋白構架或人類共同構架之受體人類構架可包含與其相同之胺基酸序列，或其可含有胺基酸序列改變。在一些實施例中，跨單一抗原結合域(諸如V<sub>HH</sub>)中之所有人類構架，胺基酸改變之數目少於10，或少於9，或少於8，或少於7，或少於6，或少於5，或少於4，或少於3。

**【0051】** 「親和力」係指分子(例如抗體，諸如sdAb，或含V<sub>HH</sub>多肽)之單一結合位點與其結合搭配物(例如抗原)之間的非共價相互作用之總和之強度。分子X對其搭配物Y之親和力或表觀親和力通常可分別由解離常數(K<sub>D</sub>)或K<sub>D-表觀</sub>來表示。親和力可藉由此項技術中已知之常用方法(諸如ELISA K<sub>D</sub>、KinExA、流動式細胞測量術及/或表面電漿子共振裝置)，包括本文所描述之彼等方法來量測。此類方法包括但不限於涉及BIAcore®、Octet®或流動式細胞測量術之方法。

**【0052】** 如本文所用之術語「K<sub>D</sub>」係指抗原結合分子/抗原相互作用之平衡解離常數。當本文使用術語「K<sub>D</sub>」時，其包括K<sub>D</sub>及K<sub>D-表觀</sub>。

**【0053】** 在一些實施例中，抗原結合分子之K<sub>D</sub>使用表現抗原之細胞株且將在各抗體濃度下量測之平均螢光擬合至非線性單點結合方程式(Prism Software graphpad)藉由流動式細胞測量術來量測。在一些此類實施例中，K<sub>D</sub>為K<sub>D-表觀</sub>。

**【0054】** 術語「生物活性」係指分子之任一或多種生物特性(無論係在活體內發現為天然存在的，或藉由重組方式提供或實現的)。生物特性包括但不限於結合配體、誘導或增加細胞增殖(諸如T細胞增殖)及誘導或增加細胞介素之表現。

【0055】 「促效劑」或「活化」抗體為增加及/或活化目標抗原之生物活性的抗體。在一些實施例中，促效劑抗體結合於抗原且使其生物學活性增加至少約20%、40%、60%、80%、85%或更多。

【0056】 「拮抗劑」，一種「阻斷」或「中和」抗體，為抑制、降低及/或不活化目標抗原之生物活性的抗體。在一些實施例中，中和抗體結合於抗原且使其生物學活性降低至少約20%、40%、60%、80%、85%、90%、95%、99%或更多。

【0057】 「親和力成熟」sdAb或含VHH多肽係指相較於在一或多個CDR中不具有一或多個改變之親本sdAb或含VHH多肽，具有此類改變之sdAb或含VHH多肽，此類改變改良sdAb或含VHH多肽對抗原之親和力。

【0058】 如本文所用，「人類化VHH」係指其中一或多個構架區已實質上經人類構架區置換之VHH。在一些情況下，人類免疫球蛋白之某些構架區(FR)殘基經對應非人類殘基置換。此外，人類化VHH可包含既不存在於原始VHH亦不存在於人類構架序列中的殘基，但包括該等殘基在內以進一步改進及優化sdAb含VHH多肽效能。在一些實施例中，人類化sdAb或含VHH多肽包含人類Fc區。如將瞭解，人類化序列可藉由其一級序列鑑別且不一定表示創建抗體之過程。

【0059】 「效應子陽性Fc區」具有天然序列Fc區之「效應功能」。例示性「效應功能」包括Fc受體結合；C1q結合及補體依賴性細胞毒性(CDC)；Fc受體結合；抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；吞噬作用；細胞表面受體(例如B細胞受體)之下調；以及B細胞活化等。該等效應功能一般需要Fc區與結合域(例如抗體可變域)組合且可使用各種分析評

定。

**【0060】** 「天然序列Fc區」包含與自然界中存在之Fc區之胺基酸序列一致的胺基酸序列。天然序列人類Fc區包括天然序列人類IgG1 Fc區(非A及A異型)；天然序列人類IgG2 Fc區；天然序列人類IgG3 Fc區；及天然序列人類IgG4 Fc區，以及其天然存在之變異體。

**【0061】** 「變異Fc區」包含與天然序列Fc區之胺基酸序列相差至少一個胺基酸修飾的胺基酸序列。在一些實施例中，「變異Fc區」包含與天然序列Fc區之胺基酸序列相差至少一個胺基酸修飾，但保留天然序列Fc區之至少一種效應功能的胺基酸序列。在一些實施例中，變異Fc區相較於天然序列Fc區或相較於親本多肽之Fc區具有至少一個胺基酸取代，例如在天然序列Fc區中或在親本多肽之Fc區中約一個至約十個胺基酸取代，且較佳約一個至約五個胺基酸取代。在一些實施例中，本文中的變異型Fc區與天然序列Fc區及/或親本多肽之Fc區具有至少約80%序列一致性、與其具有至少約90%序列一致性、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%，或與其至少約99%序列一致性。

**【0062】** 「Fc受體」或「FcR」描述與抗體Fc區結合之受體。在一些實施例中，Fc $\gamma$ R為天然人類FcR。在一些實施例中，FcR為結合IgG抗體之FcR ( $\gamma$ 受體)且包括Fc $\gamma$ RI、Fc $\gamma$ RII及Fc $\gamma$ RIII亞類之受體，包括彼等受體之對偶基因變異體及交替剪接形式。Fc $\gamma$ RII受體包括Fc $\gamma$ RIIA (「活化受體」)及Fc $\gamma$ RIIB (「抑制受體」)，兩者具有主要在其細胞質域方面不同的類似胺基酸序列。活化受體Fc $\gamma$ RIIA在其細胞質域中含有基於免疫受體酪胺酸之活化模體(ITAM)。抑制受體Fc $\gamma$ RIIB在其細胞質域中含有基於免疫受體酪胺酸之抑制模體(ITIM)。(參見例如 Daeron, Annu. Rev.

Immunol. 15:203-234 (1997))。FcR評述於例如Ravetch及Kinet, *Annu. Rev. Immunol* 9:457-92 (1991)；Capel等人, *Immunomethods* 4:25-34 (1994)；及de Haas等人, *J. Lab. Clin. Med.* 126:330-41 (1995)中。其他FcR，包括待將來鑑別出之彼等FcR，為本文中之術語「FcR」所包涵。舉例而言，術語「Fc受體」或「FcR」亦包括新生兒受體FcRn，其負責將母體IgG轉移至胎兒(Guyer等人, *J. Immunol.* 117:587 (1976)及Kim等人, *J. Immunol.* 24:249 (1994))且調節免疫球蛋白之穩態。與FcRn之結合之量測方法為已知的(參見例如Ghetie及Ward, *Immunol. Today* 18(12):592-598 (1997)；Ghetie等人, *Nature Biotechnology*, 15(7):637-640 (1997)；Hinton等人, *J. Biol. Chem.* 279(8):6213-6216 (2004)；WO 2004/92219 (Hinton等人))。

**【0063】** 如本文所用，術語「實質上類似」或「實質上相同」表示兩個或兩個以上數值之間之相似度足夠高，以使得在藉由該值量測生物特徵之情況下，熟習此項技術者將認為該兩個或兩個以上值之間的差異具有極小或不具有生物及/或統計顯著性。在一些實施例中，兩個或更多個實質上相似的值相差大致不超過以下中之任一者：5%、10%、15%、20%、25%或50%。

**【0064】** 多肽「變異體」意謂在比對序列且必要時引入間隙以達到最大序列一致性百分比之後，且不考慮任何保守取代為序列一致性之一部分，與天然序列多肽具有至少約80%胺基酸序列一致性的生物活性多肽。該等變異體包括例如在多肽之N末端或C末端添加或缺失一或多個胺基酸殘基之多肽。在一些實施例中，變異體將具有至少約80%胺基酸序列一致性。在一些實施例中，變異體將具有至少約90%胺基酸序列一致性。在一

些實施例中，變異體與天然序列多肽將具有至少約95%胺基酸序列一致性。

**【0065】** 如本文所用，關於肽、多肽或抗體序列之「胺基酸序列一致性百分比(%)」及「同源性」定義為在比對序列且必要時引入間隙以達到最大序列一致性百分比之後，且不考慮任何保守取代為序列一致性之部分，候選序列中與特定肽或多肽序列中之胺基酸殘基一致的胺基酸殘基之百分比。用於確定胺基酸序列一致性百分比目的之比對可由此項技術範圍內之各種方式來達成，例如使用公開可用之電腦軟體，諸如BLAST、BLAST-2、ALIGN或MEGALIGN™ (DNASTAR)軟體。熟習此項技術者可確定適用於量測比對之參數，包括在所比較之序列全長內達成最大比對所需之任何演算法。

**【0066】** 胺基酸取代可包括但不限於將多肽中之一個胺基酸置換為另一個胺基酸。例示性取代展示於表1中。可向所關注之抗體中引入胺基酸取代，且針對所需活性來篩選產物，該所需活性例如抗原結合保留/改良、免疫原性減小或ADCC或CDC改良。

表1

原始殘基	例示性取代
Ala (A)	Val ; Leu ; Ile
Arg (R)	Lys ; Gln ; Asn
Asn (N)	Gln ; His ; Asp, Lys ; Arg
Asp (D)	Glu ; Asn
Cys (C)	Ser ; Ala
Gln (Q)	Asn ; Glu
Glu (E)	Asp ; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn ; Gln ; Lys ; Arg
Ile (I)	Leu ; Val ; Met ; Ala ; Phe ; 正白胺酸
Leu (L)	正白胺酸 ; Ile ; Val ; Met ; Ala ; Phe
Lys (K)	Arg ; Gln ; Asn
Met (M)	Leu ; Phe ; Ile

Phe (F)	Trp ; Leu ; Val ; Ile ; Ala ; Tyr
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Val ; Ser
Trp (W)	Tyr ; Phe
Tyr (Y)	Trp ; Phe ; Thr ; Ser
Val (V)	Ile ; Leu ; Met ; Phe ; Ala ; 正白胺酸

**【0067】** 胺基酸可根據共有側鏈特性來進行分組：

- (1)疏水性：正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；
- (2)中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；
- (3)酸性：Asp、Glu；
- (4)鹼性：His、Lys、Arg；
- (5)影響鏈取向之殘基：Gly、Pro；
- (6)芳族：Trp、Tyr、Phe。

**【0068】** 非保守取代將引起此等類別中之一者的成員換成另一個類別。

**【0069】** 術語「載體」用於描述可經工程改造為含有可在宿主細胞中繁殖之一或多個經選殖之聚核苷酸的聚核苷酸。載體可包括以下元件中之一或多個：複製起點、一或多個調控所關注多肽之表現的調控序列(諸如啟動子及/或強化子)及/或一或多個可選擇標記基因(諸如抗生素抗性基因及可用於比色分析中之基因，例如 $\beta$ -半乳糖)。術語「表現載體」係指用於表現宿主細胞中之所關注多肽之載體。

**【0070】** 「宿主細胞」係指可為或已為載體或經分離聚核苷酸之接受者的細胞。宿主細胞可為原核細胞或真核細胞。例示性真核細胞包括哺乳動物細胞，諸如靈長類動物或非靈長類動物細胞；真菌細胞，諸如酵母；植物細胞；以及昆蟲細胞。非限制性例示性哺乳動物細胞包括但不限於NSO細胞、PER.C6<sup>®</sup>細胞(Crucell)以及293及CHO細胞，及其衍生物，

諸如293-6E、CHO-DG44、CHO-K1、CHO-S及CHO-DS細胞。宿主細胞包括單個宿主細胞之後代，且後代可能歸因於自然、偶然或故意突變而不一定與原始母細胞完全一致(在形態或基因體DNA補體方面)。宿主細胞包括在活體內經本文提供之多核苷酸轉染之細胞。

**【0071】** 如本文所用，術語「經分離」係指已與自然界中通常一起發現或產生之至少一些組分分離之分子。舉例而言，當多肽與產生該多肽之細胞的至少一些組分分離時，稱該多肽「經分離」。若多肽在表現後由細胞分泌，則以物理方式將含有該多肽之上清液與產生其之細胞分離即視為「分離」多肽。類似地，當聚核苷酸不為通常出現在自然界中之較大聚核苷酸之一部分(諸如在DNA聚核苷酸之情況下為基因體DNA或粒線體DNA)，或與產生其之細胞之至少一些組分分離(例如在RNA聚核苷酸之情況下)時，該聚核苷酸稱為「經分離」。因此，宿主細胞內部之載體中所含的DNA聚核苷酸可稱為「經分離」。

**【0072】** 術語「個體(individual)」與「受試者(subject)」在本文中可互換使用，係指例如哺乳動物之動物。在一些實施例中，提供治療哺乳動物之方法，該等哺乳動物包括但不限於人類、嚙齒動物、猿猴、貓科動物、犬科動物、馬科動物、牛科動物、豬科動物、綿羊、山羊、哺乳類實驗室動物、哺乳類農畜、哺乳類運動動物及哺乳類寵物。在一些實例中，「個體」或「受試者」係指需要治療疾病或病症之個體或個體。在一些實施例中，接受治療之個體可為患者，表明以下事實：該個體已鑑別為患有與該治療有關聯之病症，或有極大的風險感染該病症。

**【0073】** 如本文所用，「疾病」或「病症」係指需要及/或期望治療之病況。

【0074】除非另有指示，否則術語「腫瘤細胞」、「癌細胞」、「癌症」、「腫瘤」及/或「贅瘤」在本文中可互換使用，且係指出現生長失控及/或細胞存活異常增加及/或抑制細胞凋亡之細胞，其干擾身體器官及系統之正常功能。此定義中包括良性及惡性癌症、息肉、增生以及潛伏性腫瘤或微小轉移病灶。

【0075】術語「癌症」及「腫瘤」涵蓋實體癌症及血液/淋巴癌，且亦涵蓋惡性、癌前及良性生長，諸如發育異常。例示性癌症包括但不限於：基底細胞癌、膽道癌；膀胱癌；骨癌；腦部及中樞神經系統癌；乳癌；腹膜癌；子宮頸癌；絨毛膜癌；大腸及直腸癌；結締組織癌；消化系統癌；子宮內膜癌；食道癌；眼部癌；頭頸癌；胃癌(包括胃腸癌)；神經膠母細胞瘤；肝癌；肝癌；上皮內腫瘤；腎臟癌或腎癌；喉癌；白血病；肝癌；肺癌(例如小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌及肺之鱗狀癌)；黑素瘤；骨髓瘤；神經母細胞瘤；口腔癌(唇、舌、口及咽)；卵巢癌；胰臟癌；前列腺癌；視網膜母細胞瘤；橫紋肌肉瘤；直腸癌；呼吸系統癌；唾液腺癌；肉瘤；皮膚癌；鱗狀細胞癌；胃癌；睪丸癌；甲狀腺癌；子宮或子宮內膜癌；泌尿系統癌；外陰癌；淋巴瘤，包括霍奇金氏及非霍奇金氏淋巴瘤以及B細胞淋巴瘤(包括低惡性度/濾泡型非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)；小淋巴球性(SL) NHL；中惡性度/濾泡NHL；中惡性度彌漫性NHL；高惡性度免疫母細胞NHL；高惡性度淋巴母細胞NHL；高惡性度小非裂解細胞NHL；腫塊性病變NHL；套細胞淋巴瘤；AIDS相關淋巴瘤；及瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症；慢性淋巴球性白血病(CLL)；急性淋巴母細胞白血病(ALL)；毛細胞白血病；慢性骨髓母細胞白血病；以及其他癌瘤及肉瘤；及移植後淋巴增生病症(PTLD)，以及異常血管增殖伴

母斑(細胞)病、水腫(諸如伴有腦瘤之水腫)及梅格斯氏症候群(Meigs' syndrome)。

**【0076】** 如本文所用，術語「非腫瘤細胞」係指正常細胞或組織。示例性非腫瘤細胞包括但不限於：T細胞、B細胞、自然殺手(NK)細胞、自然殺手T (NKT)細胞、樹突狀細胞、單核球、巨噬細胞、上皮細胞、纖維母細胞、肝細胞、間質性腎細胞、纖維母細胞樣滑膜細胞、骨母細胞以及位於乳房、骨骼肌、胰臟、胃、卵巢、小腸、胎盤、子宮、睪丸、腎臟、肺、心臟、大腦、肝、前列腺、大腸、淋巴器官、骨及骨來源間葉幹細胞中之細胞。如本文所用，術語「位於周邊之細胞或組織」係指並非位於腫瘤細胞附近及/或腫瘤微環境內部之非腫瘤細胞。

**【0077】** 如本文所用，術語「腫瘤微環境內之細胞或組織」係指圍繞及/或餵飼腫瘤細胞之細胞、分子、細胞外基質及/或血管。腫瘤微環境內之例示性細胞或組織包括但不限於腫瘤血管結構；腫瘤浸潤淋巴細胞；纖維母細胞網狀細胞；內皮先驅細胞(EPC)；癌症相關纖維母細胞；外被細胞；其他基質細胞；細胞外基質之組分(ECM)；樹突狀細胞；抗原呈遞細胞；T細胞；調節性T細胞(Treg細胞)；巨噬細胞；嗜中性白血球；骨髓衍生之抑制細胞(MDSC)及位於靠近腫瘤處之其他免疫細胞。如下文中所描述，此項技術中熟知用於鑑別腫瘤細胞及/或位於腫瘤微環境內之細胞/組織的方法。

**【0078】** 在一些實施例中，「增加」或「減少」分別係指統計學上顯著之增加或減少。如熟習此項技術者將顯而易見，「調節」亦可包括相較於相同條件但不存在測試劑之情形，對目標或抗原之配體、結合搭配物、搭配物中之一或多者結合為均多聚體或雜多聚體形式或受質之親和

力、親合力、特異性及/或選擇性實現改變(可為增加或減少)；對目標或抗原對該目標或抗原所存在之介質或環境中之一或多種條件(諸如pH、離子強度、輔因子之存在等)的敏感度實現改變(可為增加或減少)；及/或細胞增殖或細胞介素產生。視所涉及之目標而定，此可藉由任何合適方式及/或使用本身已知或本文所描述之任何合適分析來確定。

**【0079】** 如本文所用，「免疫反應」意謂涵蓋足以抑制或阻止疾病發作或改善疾病症狀(例如癌症或癌轉移)之細胞及/或體液免疫反應。「免疫反應」可涵蓋先天性及後天性免疫系統兩者之態樣。

**【0080】** 如本文所用，「治療」為用於獲得有利的或所期望的臨床結果之途徑。如本文所用，「治療」涵蓋對於包括人類在內之哺乳動物之疾病進行之任何投與或施用治療方案。出於本發明之目的，有益或所需臨床結果包括但不限於以下中之任何一或多者：緩解一或多種症狀、減弱疾病程度、預防或延緩疾病擴散(例如轉移，例如轉移至肺或淋巴結)、預防或延緩疾病復發、延緩或減緩疾病進展、改善疾病狀態、抑制疾病或疾病進展、抑制或減緩疾病或其進展、遏制其發展，及緩解(無論部分或完全)。「治療」亦涵蓋增殖性疾病之病理後果減輕。本文所提供之方法涵蓋該等治療態樣中之任一種或多種。根據以上所述，術語治療不需要病症之所有方面百分之一百移除。

**【0081】** 「緩解」意謂相較於未投與治療劑，一或多種症狀得以減輕或改善。「改善」亦包括縮短或減少症狀之持續時間。

**【0082】** 術語「抗癌劑」在本文中以其最廣含義用於係指用於治療一或多種癌症之藥劑。例示性種類之此等藥劑包括但不限於化學治療劑、抗癌生物製劑(諸如細胞介素、受體細胞外域-Fc融合體及抗體)、放射線

療法、CAR-T療法、治療性寡核苷酸(諸如反義寡核苷酸及siRNA)及溶瘤病毒。

**【0083】** 術語「生物樣品」意謂一定量的來自活物或先前為活物之物質。該等物質包括但不限於血液(例如全血)、血漿、血清、尿液、羊水、滑液、內皮細胞、白細胞、單核細胞、其他細胞、器官、組織、骨髓、淋巴結及脾臟。

**【0084】** 術語「對照」或「參考」係指已知不含分析物之組合物(「陰性對照」)或已知含有分析物之組合物(「陽性對照」)。陽性對照可包含已知濃度之分析物。

**【0085】** 如本文所用，「延遲疾病發展」意謂延緩、阻礙、減緩、扼止、穩定、遏制及/或推遲疾病(諸如癌症)之發展。此延遲可具有不同時間長度，視所治療之疾病及/或個體之病史而定。如熟習此項技術者顯而易見，充分或顯著延遲可實際上涵蓋預防，使得該個體不發展該疾病。舉例而言，可延遲晚期癌症，諸如癌轉移發展。

**【0086】** 如本文所用，「預防」包括在個體疾病出現或復發方面提供預防作用，該個體可能易患該疾病但尚未診斷患有該疾病。除非另有規定，否則術語「降低」、「抑制」或「預防」不表示或不要求一直完全預防，而僅在所量測之時間段內。

**【0087】** 物質/分子(促效劑或拮抗劑)之「治療有效量」可根據以下因素改變：諸如個體之疾病病況、年齡、性別及體重、及物質/分子(促效劑或拮抗劑)在個體體內引發所要反應之能力。治療有效量亦係治療之有利作用超過該物質/分子(促效劑或拮抗劑)之任何有毒或有害作用的量。治療有效量可經一或多次投與來傳遞。「治療有效量」係指在必需劑量下且

在必需時間內有效實現所需治療及/或預防結果的量。

**【0088】** 術語「醫藥調配物」及「醫藥組合物」可互換地使用，且係指所呈形式准許活性成分之生物活性有效，且不含對調配物將投與之個體具有不可接受毒性之額外組分的製劑。此類調配物可為無菌的。

**【0089】** 「醫藥學上可接受之載劑」係指此項技術中習知之無毒固體、半固體或液體填補劑、稀釋劑、囊封材料、調配助劑或載劑，其與治療劑一起使用，一起構成向個體投與之「醫藥組合物」。醫藥學上可接受之載劑在所用劑量及濃度下對接受者無毒且與調配物之其他成分相容。醫藥學上可接受之載劑適於所用之調配物。

**【0090】** 與一或多種其他治療劑「組合」投與包括同時(並行)及以任何次序依序投與。

**【0091】** 術語「並行地」在本文中用以指代投與兩種或更多種治療劑，其中投與之至少部分在時間上重疊，或其中一個治療劑之投與落入針對另一治療劑之投與的一較短時間段內，或其中兩種藥劑之治療效果重疊至少一個時間段。

**【0092】** 術語「依序」在本文中用以指代兩種或更多種治療劑之投與在時間上不重疊，或其中該等藥劑之治療作用不重疊。

**【0093】** 如本文中所用，「結合」係指除一種處理形式以外亦投與另一種處理形式。因此，「結合」係指在向個體投與一種處理形式之前、在投與一種處理形式期間或在投與一種處理形式之後投與另一種處理形式。

**【0094】** 術語「藥品說明書」用以指通常包括於治療性產品之商業包裝中的說明，其含有關於與使用此類治療性產品有關之適應症、用法、

劑量、投與、組合療法、禁忌及/或警告的資訊。

【0095】「製品」係包含至少一種試劑，例如用於治療疾病或病症(例如，癌症)之藥物之任何製品(例如，包裝或容器)，或用於特異性偵測本文所述之生物標記之探針。在一些實施例中，製品或套組係以用於執行本文所描述之方法之單元形式推銷、分銷或出售。

【0096】術語「標記」及「可偵測標記」意謂例如附著至抗體或抗原以使得特異性結合對之成員之間的反應(例如，結合)可偵測之部分。特異性結合對之經標記成員稱為「可偵測地標記」。因此，術語「經標記之結合蛋白」係指併入標記以便鑑別結合蛋白之蛋白質。在一些實施例中，標記為可產生可藉由目視或儀器方式偵測的信號之可偵測標記，例如併入經放射性標記之胺基酸或連接至可藉由經標記之抗生物素蛋白(例如含有可藉由光學或比色方法偵測之螢光標記或酶促活性的鏈黴抗生物素蛋白)偵測之生物素基部分的多肽。用於多肽之標記的實例包括但不限於以下：放射性同位素或放射性核素(例如<sup>3</sup>H、<sup>14</sup>C、<sup>35</sup>S、<sup>90</sup>Y、<sup>99</sup>Tc、<sup>111</sup>In、<sup>125</sup>I、<sup>131</sup>I、<sup>177</sup>Lu、<sup>166</sup>Ho或<sup>153</sup>Sm)；色素原、螢光標記(例如FITC、若丹明(rhodamine)、鐳系磷光體(lanthanide phosphor))、酶標記(例如辣根過氧化酶、螢光素酶、鹼性磷酸酶)；化學發光標記；生物素基；由二級報導子識別之預定多肽抗原決定基(例如白胺酸拉鏈對序列、二級抗體之結合位點、金屬結合域、抗原決定基標籤)；及磁化劑，諸如釷螯合物。常用於免疫檢定之標記之代表性實例包括產生光之部分，例如吡啶化合物，及產生螢光之部分，例如螢光素。就此而言，該部分自身可能並非可偵測標記的，但可在與又一部分反應之後變為可偵測的。

### 例示性CD8結合多肽

【0097】 本文提供拮抗性CD8結合多肽。在各種實施例中，CD8結合多肽包含至少一個結合CD8之VHH域。在一些實施例中，本文所提供之CD8結合多肽包含一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個或八個結合CD8之VHH域。在一些實施例中，本文所提供之CD8結合多肽包含結合CD8之一個、兩個、三個或四個VHH域。此類CD8結合多肽可包含一或多個額外抗原結合域(例如VHH域)，其結合一或多種除CD8以外之目標蛋白及/或可包含一或多個額外多肽序列，諸如細胞介素序列。

【0098】 在一些實施例中，CD8結合多肽包含至少一個結合CD8之VHH域及Fc區。在一些實施例中，本文所提供之CD8結合多肽包含一個、兩個、三個或四個結合CD8之VHH域及Fc區。在一些實施例中，Fc區介導CD8結合多肽在生理條件下之二聚化，使得形成使CD8結合位點數目加倍的二聚體。舉例而言，包含三個結合CD8之VHH域及Fc區的CD8結合多肽作為單體為三價，但在生理條件下，Fc區可介導二聚化，使得CD8結合多肽在此類條件下以六價二聚體形式存在。

【0099】 在一些實施例中，CD8結合多肽包含至少兩個VHH域，其中第一VHH域結合CD8之第一抗原決定基且第二VHH域結合CD8之第二抗原決定基。當CD8結合多肽包含結合CD8之第一抗原決定基之VHH域及結合CD8之第二抗原決定基的VHH域時，CD8結合多肽可稱為「雙抗原決定基」或「雙特異性」。

### *CD8結合多肽*

【0100】 在各種實施例中，結合CD8之VHH域包含選自SEQ ID NO: 3、73及74之CDR1序列、選自SEQ ID NO: 4、12、14、22、27、29、31、75、76、77、78、79及80之CDR2序列及選自SEQ ID NO: 5、

16及18之CDR3。在各種實施例中，結合CD8之VHH域包含選自以下之CDR1、CDR2及CDR3序列：SEQ ID NO: 3、4及5；SEQ ID NO: 3、12及5；3、14及5；3、4及16；3、4及18；3、22及5；3、14及18；3、27及5；3、29及5；3、31及5；73、14及18；74、14及18；3、75及18；3、76及18；3、77及18；3、78及18；3、79及18；以及3、80及18。在各種實施例中，將VHH域人類化。

**【0101】** 在一些實施例中，結合CD8之VHH域包含與選自SEQ ID NO: 2、6、7、8、9、10、11、13、15、17、19、20、21、23、24、25、26、28、30、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99及100之胺基酸序列至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，結合CD8之VHH域包含選自SEQ ID NO: 2、6、7、8、9、10、11、13、15、17、19、20、21、23、24、25、26、28、30、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99及100之胺基酸序列。在一些實施例中，結合CD8之VHH域包含選自SEQ ID NO: 2、6、7、8、9、10、11、13、15、17、19、20、21、23、24、25、26、28及30之胺基酸序列，其中殘基XX不存在。在一些實施例中，結合CD8之VHH域包含選自SEQ ID NO: 2、6、7、8、9、10、11、13、15、17、19、20、21、23、24、25、26、28、30之胺基酸序列，其中殘基XX為Gly-Gly。在一些實施例中，結合CD8之VHH域包含選自SEQ ID NO: 2、6、7、8、9、10、11、13、15、17、19、20、21、23、24、25、26、28、30、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98及99之胺

基酸序列，其中VHH域包含突變K117D、K117E或K117R。

【0102】 在一些實施例中，結合CD8之VHH域包含SEQ ID NO: 3之CDR1序列、SEQ ID NO: 14之CDR2序列及SEQ ID NO: 18之CDR3。在一些實施例中，結合CD8之VHH域包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 25至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%一致的胺基酸序列。在一些實施例中，結合CD8之VHH域包含SEQ ID NO: 25之胺基酸序列。在一些實施例中，結合CD8之VHH域包含SEQ ID NO: 3之CDR1序列、SEQ ID NO: 78之CDR2序列及SEQ ID NO: 18之CDR3。在一些實施例中，結合CD8之VHH域包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 92或100至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%一致的胺基酸序列。在一些實施例中，結合CD8之VHH域包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列。在一些實施例中，結合CD8之VHH域包含SEQ ID NO: 100之胺基酸序列。

【0103】 在各種實施例中，CD8結合多肽包含一個、兩個、三個或四個結合CD8之VHH域。

【0104】 在一些實施例中，結合CD8之VHH域可經人類化。人類化抗體(諸如sdAbs或含VHH多肽)適用作治療性分子，此係因為人類化抗體減少或消除對非人類抗體之人類免疫反應，人類免疫反應可引起對抗體治療劑之免疫反應且減小治療劑之有效性。一般而言，人類化抗體包含一或多個可變域，其中CDR (或其部分)來源於非人類抗體，且FR (或其部分)來源於人類抗體序列。人類化抗體視情況亦將包含人類恆定區之至少一部分。在一些實施例中，人類化抗體中之一些FR殘基經來自非人類抗體(例如用於獲得CDR殘基之抗體)之對應殘基取代，從而例如恢復或改良抗體

特異性或親和力。

【0105】 人類化抗體及其製造方法綜述於例如Almagro及Fransson, (2008) *Front. Biosci.* 13: 1619-1633中，且進一步描述於以下各者中：例如Riechmann等人, (1988) *Nature* 332:323-329；Queen等人, (1989) *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 86: 10029-10033；美國專利第5,821,337號、第7,527,791號、第6,982,321號及第7,087,409號；Kashmiri等人, (2005) *Methods* 36:25-34；Padlan, (1991) *Mol. Immunol.* 28:489-498 (描述「表面再塑(resurfacing)」)；Dall'Acqua等人, (2005) *Methods* 36:43-60 (描述「FR改組」)；及Osourn等人, (2005) *Methods* 36:61-68及Klimka等人, (2000) *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (描述FR改組之「導向選擇」方法)。

【0106】 可用於人類化之人類構架區包括但不限於：使用「最佳擬合(best-fit)」法選擇之構架區(參見例如Sims等人 (1993) *J. Immunol.* 151 :2296)；來源於具有重鏈可變區之特定子組之人類抗體的共同序列之構架區(參見例如Carter等人 (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285；及Presta等人 (1993) *J. Immunol*, 151:2623)；人類成熟(體細胞突變)構架區或人類生殖系構架區(參見例如Almagro及Fransson, (2008) *Front. Biosci.* 13:1619-1633)；及來源於篩選FR庫之構架區(參見例如Baca等人, (1997) *J. Biol. Chem.* 272: 10678-10684及Rosok等人, (1996) *J. Biol. Chem.* 271 :22611-22618)。通常，VHH之FR區經人類FR區置換以製備人類化VHH。在一些實施例中，人類FR之某些FR殘基經置換以便改良人類化VHH之一或多個特性。具有此等經置換殘基之VHH域在本文中仍稱為「人類化」。

【0107】 在各種實施例中，CD8結合多肽中所包括之Fc區為人類Fc

區，或來源於人類Fc區。

【0108】 在一些實施例中，包括於CD8結合多肽中之Fc區來源於人類Fc區，且在低級鉸鏈中包含對應於IgG1 E233、L234及L235之三個胺基酸缺失，本文中稱為「Fc xELL」。Fc xELL多肽不接合Fc $\gamma$ R，且因此稱為「效應子靜默」或「效應子空缺」，然而在一些實施例中，xELL Fc區結合FcRn且因此具有延長之半衰期及與FcRn介導之再循環相關的胞吞轉送。

【0109】 在一些實施例中，包括於CD8結合多肽中的Fc區來源於人類Fc區且包含突變M252Y及M428V，本文中稱作「Fc-YV」。在一些實施例中，此等突變在核內體之酸性pH（接近6.5）下增強與FcRn之結合，而在中性pH（約7.2）下失去可偵測之結合，使得FcRn介導之再循環增強且半衰期延長。

【0110】 在一些實施例中，包括於CD8結合多肽中之Fc區來源於人類Fc區且包含針對雜二聚化設計之突變，本文中稱為「杵」及「臼」。在一些實施例中，「杵」Fc區包含突變T366W。在一些實施例中，「臼」Fc區包含突變T366S、L368A及Y407V。在一些實施例中，用於雜二聚化之Fc區包含額外突變，諸如位於形成不對稱二硫鍵之雜二聚體Fc對之第一成員上之突變S354C及位於雜二聚體Fc對之第二成員上之對應突變Y349C。在一些實施例，雜二聚體Fc對之一個成員包含修飾H435R或H435K以阻止蛋白質A結合，同時維持FcRn結合。在一些實施例中，雜二聚體Fc對之一個成員包含修飾H435R或H435K，而雜二聚體Fc對之第二成員在H435處不經修飾。在各種實施例中，固持Fc區包含修飾H435R或H435K（在一些情況下，當修飾為H435R時，稱為「臼-R」），而杵Fc區

不包含修飾。在一些情況下，相對於可能存在之均二聚體Fc區， $\alpha$ -R突變改良雜二聚體之純化。

**【0111】** 在一些實施例中，包括於CD8結合多肽中之Fc區來源於人類Fc區且缺乏C端離胺酸殘基( $\Delta$ K447)。

**【0112】** 可用於CD8結合多肽之非限制性例示性Fc區包括包含SEQ ID NO: 32-70及101-111之胺基酸序列的Fc區。在一些實施例中，CD8結合多肽包括包含選自SEQ ID NO: 33、36-52、68-70及101-111之胺基酸序列的Fc區。

### **CD8結合多肽之例示性活性**

**【0113】** 在各種實施例中，本文所提供之CD8結合多肽活體外及/或活體內刺激CD8+細胞。在一些實施例中，使用本文實例中所提供之方法可測定活體外及/或活體內CD8+細胞之刺激或活性。

**【0114】** 在一些實施例中，本文所提供之CD8結合多肽包含免疫細胞活化細胞介素或結合除CD8以外之抗原且刺激CD8+ T細胞之抗原的抗原結合域。在一些實施例中，免疫細胞活化細胞介素或結合除CD8以外之抗原的抗原結合域的CD8+刺激活性增加，及/或在融合至CD8結合VHH時，比單獨使用時更特異性地靶向細胞毒性T細胞。在一些實施例中，免疫細胞活化細胞介素或結合除CD8外之抗原的抗原結合域之毒性藉由使其特異性靶向CD8+ T細胞而降低。

**【0115】** 在一些實施例中，包含免疫細胞活化細胞介素或結合除本文所提供之CD8以外之抗原的抗原結合域的CD8結合多肽活體外及/或活體內增加T細胞增殖。

**【0116】** 在一些實施例中，本文所提供之CD8結合多肽包含本文所

提供之CD8結合VHH及免疫細胞活化細胞介素。在一些此類實施例中，免疫細胞活化細胞介素為IL-2、IL-15、IL-7、IL-6、IL-12、IFN $\alpha$ 、IFN $\beta$ 或IFN $\gamma$ 。在一些此類實施例中，免疫細胞活化細胞介素為野生型免疫細胞活化細胞介素。在一些實施例中，免疫細胞活化細胞介素包含使免疫細胞活化細胞介素之活性相對於野生型細胞介素之活性減弱的突變。在一些實施例中，包含免疫細胞活化細胞介素之CD8結合多肽活體內刺激CD8<sup>+</sup> T細胞活化及增殖。在一些實施例中，包含免疫細胞活化細胞介素之CD8結合多肽用於治療癌症之方法中。

**【0117】** 活化CD8<sup>+</sup> T細胞之增殖的增加可藉由此項技術中之任何方法，諸如本文實例中提供的方法測定。一種非限制性例示性分析如下。CD8<sup>+</sup> T細胞可自一或多個健康人類供體分離。T細胞用CellTrace紫(CTV)染色且藉由抗CD3抗體活化，與本文提供之多肽接觸，且隨後藉由FACS分析。CTV染色損失指示增殖。在一些實施例中，諸如藉由量測自不同健康人類供體分離之CD8<sup>+</sup> T細胞之增殖，以一組實驗或合併T細胞之平均值形式測定CD8<sup>+</sup> T細胞增殖之增加。在一些實施例中，以使用來自至少五個或至少十個不同健康供體之T細胞或來自至少五個或至少十個不同健康供體之T細胞池進行的實驗的平均值形式測定CD8<sup>+</sup> T細胞增殖之增加。

**【0118】** 在一些實施例中，本文所提供之CD8結合多肽包含CD8結合VHH及結合除CD8以外之抗原的抗原結合域。在一些此類實施例中，抗原係Lag3、CTLA4、TGFBR1、TGFBR2、Fas、TNFR2、PD1、PDL1或TIM3。在一些實施例中，抗原為1-92-LFA-3、5T4、 $\alpha$ -4整合素、 $\alpha$ -V整合素、 $\alpha$ 4 $\beta$ 1整合素、 $\alpha$ 4 $\beta$ 7整合素、AGR2、抗Lewis-Y、Apelin J受體、APRIL、B7-H3、B7-H4、B7-H6、BAFF、BCMA、

BTLA、C5補體、C-242、CA9、CA19-9、(Lewis a)、碳酸酐酶9、CD2、CD3、CD6、CD9、CD11a、CD19、CD20、CD22、CD24、CD25、CD27、CD28、CD30、CD33、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD41、CD44、CD44v6、CD47、CD51、CD52、CD56、CD64、CD70、CD71、CD73、CD74、CD80、CD81、CD86、CD95、CD117、CD123、CD125、CD132、(IL-2RG)、CD133、CD137、CD138、CD166、CD172A、CD248、CDH6、CEACAM5 (CEA)、CEACAM6 (NCA-90)、CLAUDIN-3、CLAUDIN-4、cMet、膠原蛋白、Cripto、CSFR、CSFR-1、CTLA4、CTGF、CXCL10、CXCL13、CXCR1、CXCR2、CXCR4、CYR61、DL44、DLK1、DLL3、DLL4、DPP-4、DSG1、EDA、EDB、EGFR、EGFRviii、內皮素B受體(ETBR)、ENPP3、EpCAM、EPHA2、EPHB2、ERBB3、RSV之F蛋白質、FAP、FcRH5、FGF-2、FGF8、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FLT-3、葉酸受體 $\alpha$  (FR $\alpha$ )、GAL3ST1、G-CSF、G-CSFR、GD2、GITR、GLUT1、GLUT4、GM-CSF、GM-CSFR、GP IIb/IIIa受體、Gp130、GPIIB/IIIA、GPNMB、GPCR5D、GRP78、HAVCAR1、HER2/neu、HER3、HER4、HGF、hGH、HVEM、玻尿酸酶、ICOS、IFN $\alpha$ 、IFN $\beta$ 、IFN $\gamma$ 、IgE、IgE受體(Fc $\epsilon$ RI)、IGF、IGF1R、IL1B、IL1R、IL2、IL11、IL12、IL12p40、IL-12R、IL-12R $\beta$ 1、IL13、IL13R、IL15、IL17、IL18、IL21、IL23、IL23R、IL27/IL27R (wsx1)、IL29、IL-31R、IL31/IL31R、IL2R、IL4、IL4R、IL6、IL6R、胰島素受體、鋸齒狀配位體、鋸齒狀1、鋸齒狀2、KISS1-R、LAG-3、LIF-R、Lewis X、LIGHT、LRP4、LRRC26、Ly6G6D、LyPD1、MCSP、間皮素、

MICA、MICB、MRP4、MUC1、黏蛋白-16 (MUC16、CA-125)、Na/K ATP酶、NGF、Nicastrin、Notch受體、Notch 1、Notch 2、Notch 3、Notch 4、NOV、OSM-R、OX-40、PAR2、PDGF-AA、PDGF-BB、PDGFR $\alpha$ 、PDGFR $\beta$ 、PD-1、PD-L1、PD-L2、磷脂醯絲胺酸、PIGF、PSCA、PSMA、PSGR、RAAG12、RAGE、SLC44A4、神經鞘胺醇1磷酸酯、STEAP1、STEAP2、TAG-72、TAPA1、TEM-8、TGF $\beta$ 、TIGIT、TIM-3、TLR2、TLR4、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TMEM31、TNF $\alpha$ 、TNFR、TNFRS12A、TRAIL-R1、TRAIL-R2、運鐵蛋白、運鐵蛋白受體、TRK-A、TRK-B、TROP-2、uPAR、VAP1、VCAM-1、VEGF、VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、VISTA、WISP-1、WISP-2或WISP-3。在一些實施例中，CD8結合多肽包含CD8結合VHH及結合腫瘤細胞抗原之抗原結合域。

### 多肽表現及產生

**【0119】** 提供包含編碼CD8結合多肽之聚核苷酸的核酸分子。在一些實施例中，核酸分子亦可編碼引導CD8結合多肽之分泌的前導序列，該前導序列通常裂解使得其不存在於所分泌之多肽中。前導序列可為天然重鏈(或VHH)前導序列，或可為另一種異源前導序列。

**【0120】** 核酸分子可使用此項技術中習知之重組DNA技術來構築。在一些實施例中，核酸分子為適於在所選宿主細胞中表現的表現載體。

**【0121】** 提供包含編碼本文所述之CD8結合多肽之核酸的載體。此類載體包括但不限於DNA載體、噬菌體載體、病毒載體、逆轉錄病毒載體等。在一些實施例中，選擇經最佳化以在所需細胞型(諸如CHO或CHO

衍生之細胞)或NSO細胞中表現多肽之載體。例示性此類載體描述於例如Running Deer等人, *Biotechnol. Prog.* 20:880-889 (2004)中。

【0122】 在一些實施例中，CD8結合多肽可在原核細胞中表現，諸如細菌細胞；或在真核細胞中表現，諸如真菌細胞(諸如酵母)、植物細胞、昆蟲細胞及哺乳動物細胞。此類表現可例如根據此項技術中已知的程序進行。可用於表現多肽的例示性真核細胞包括但不限於COS細胞，包括COS 7細胞；293細胞，包括293-6E細胞；CHO細胞，包括CHO-S、DG44. Lec13 CHO細胞，及FUT8 CHO細胞；PER.C6<sup>®</sup>細胞(Crucell)；及NSO細胞。在一些實施例中，CD8結合多肽可在酵母中表現。參見例如美國公開案第US 2006/0270045 A1號。在一些實施例中，特定的真核宿主細胞係基於其對多肽產生所需轉譯後修飾的能力來選擇。舉例而言，在一些實施例中，CHO細胞產生多肽，該等多肽之唾液酸化程度高於293細胞中所產生之相同多肽。

【0123】 將一或多種核酸(諸如載體)引入至所需宿主細胞中可藉由任何方法完成，包括但不限於磷酸鈣轉染、DEAE-聚葡萄糖介導之轉染、陽離子脂質介導之轉染、電穿孔、轉導、感染等。非限制性例示性方法描述於例如Sambrook等人, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, 第3版 Cold Spring Harbor Laboratory Press (2001)中。核酸可根據任何適合方法短暫或穩定轉染於所需宿主細胞中。

【0124】 亦提供包含本文所描述之任何核酸或載體之宿主細胞。在一些實施例中，提供表現本文所描述之CD8結合多肽的宿主細胞。宿主細胞中表現之CD8結合多肽可藉由任何適合方法純化。此類方法包括但不限於使用親和基質或疏水性相互作用層析。適合之親和配體包括ROR1 ECD

及結合Fc區之藥劑。舉例而言，蛋白質A、蛋白質G、蛋白質A/G或抗體親和管柱可用於結合Fc區及純化包含Fc區之CD8結合多肽。疏水相互作用層析，例如丁基或苯基管柱，亦可適用於純化一些多肽，諸如抗體。離子交換層析(例如，陰離子交換層析及/或陽離子交換層析)亦可適用於純化一些多肽，諸如抗體。混合模式層析(例如逆相/陰離子交換、逆相/陽離子交換、親水相互作用/陰離子交換、親水相互作用/陽離子交換等)亦適合於純化一些多肽，諸如抗體。此項技術中已知多種用於純化多肽之方法。

**【0125】** 在一些實施例中，CD8結合多肽在無細胞系統中產生。非限制性例示性無細胞系統描述於例如Sitaraman等人, *Methods Mol. Biol.* 498: 229-44 (2009)；Spirin, *Trends Biotechnol.* 22: 538-45 (2004)；Endo等人, *Biotechnol. Adv.* 21: 695-713 (2003)中。

**【0126】** 在一些實施例中，提供藉由上文所描述之方法製備之CD8結合多肽。在一些實施例中，CD8結合多肽係在宿主細胞中製備。在一些實施例中，CD8結合多肽係在無細胞系統中產生。在一些實施例中，純化CD8結合多肽。在一些實施例中，提供包含CD8結合多肽之細胞培養基。

**【0127】** 在一些實施例中，提供包含藉由上文所述方法製備之抗體的組合物。在一些實施例中，組合物包含在宿主細胞中製備之CD8結合多肽。在一些實施例中，組合物包含在無細胞系統中製備之CD8結合多肽。在一些實施例中，組合物包含經純化之CD8結合多肽。

### 使用CD8結合多肽治療疾病之例示性方法

**【0128】** 在一些實施例中，提供治療個體之疾病之包含投與CD8結合多肽的方法。此類疾病包括將得益於T細胞，諸如CD8<sup>+</sup> T細胞之增殖及活化增加的任何疾病。在一些實施例中，提供用於治療個體之癌症的方

法。在一些實施例中，治療癌症之方法包含藉由投與包含CD8結合VHH及免疫細胞活化細胞介素或結合除CD8以外之腫瘤細胞抗原的抗原結合域的CD8結合多肽來增加CD8+ T細胞之增殖及/或活化。

**【0129】** 所述方法包含向個體投與有效量的本文所提供之CD8結合多肽。此類治療方法可係針對人類或動物。在一些實施例中，提供治療人類之方法。可用本發明提供之CD8結合多肽治療之非限制性例示性癌症包括基底細胞癌、膽道癌；膀胱癌；骨癌；腦部及中樞神經系統癌；乳癌；腹膜癌；子宮頸癌；絨毛膜癌；大腸及直腸癌；結締組織癌；消化系統癌；子宮內膜癌；食道癌；眼部癌；頭頸癌；胃癌(包括胃腸癌)；神經膠母細胞瘤；肝癌；肝癌；上皮內腫瘤；腎臟癌或腎癌；喉癌；白血病；肝癌；肺癌(例如小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌及肺之鱗狀癌)；黑素瘤；骨髓瘤；神經母細胞瘤；口腔癌(唇、舌、口及咽)；卵巢癌；胰臟癌；前列腺癌；視網膜母細胞瘤；橫紋肌肉瘤；直腸癌；呼吸系統癌；唾液腺癌；肉瘤；皮膚癌；鱗狀細胞癌；胃癌；睪丸癌；甲狀腺癌；子宮或子宮內膜癌；泌尿系統癌；及外陰癌；淋巴瘤；霍奇金氏淋巴瘤；非霍奇金氏淋巴瘤；B細胞淋巴瘤；低惡性度/濾泡型非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、小淋巴球性(SL) NHL；中惡性度/濾泡型NHL；中惡性度彌漫性NHL；高惡性度免疫母細胞NHL；高惡性度淋巴母細胞NHL；高惡性度小型無裂隙細胞NHL；腫塊性病變NHL (bulky disease NHL)；套細胞淋巴瘤；AIDS相關淋巴瘤；瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症；慢性淋巴球性白血病(CLL)；急性淋巴母細胞白血病(ALL)；毛細胞白血病及慢性骨髓母細胞白血病。

**【0130】** 可視需要向個體投與CD8結合多肽。可由熟習此項技術

者，諸如主治醫師，基於考慮所治療病況、所治療個體之年齡、所治療病況之嚴重度、所治療個體之一般健康狀況及其類似因素來決定投與頻率。在一些實施例中，向個體投與有效劑量之CD8結合多肽一或多次。在一些實施例中，每天、每半週、每週、每兩週、每月一次等向個體投與有效劑量的CD8結合多肽。向個體投與有效劑量之CD8結合多肽至少一次。在一些實施例中，可多次，包括在至少一個月、至少六個月或至少一年之時程內多次投與有效劑量之CD8結合多肽。

**【0131】** 在一些實施例中，以有效治療(包括預防)癌症及/或增加T細胞增殖之量投與醫藥組合物。治療有效量通常取決於所治療個體之體重、其生理或健康狀況、所治療病狀之延伸性或所治療個體之年齡。一般而言，可以每次給藥約0.05 mg/kg體重至約100 mg/kg體重範圍內之量投與抗體。

**【0132】** 在一些實施例中，CD8結合多肽可在活體內藉由各種途徑投與，該等途徑包括但不限於靜脈內、動脈內、非經腸、腹膜內或皮下。適當調配物及投與途徑可根據預期應用選擇。

**【0133】** 在一些實施例中，使用CD8結合多肽之治療性治療藉由增加T細胞增殖及/或活化及/或藉由使CD8+ T細胞與癌細胞接觸達成。在一些實施例中，增加T細胞增殖及/或活化抑制癌症生長。

### 醫藥組合物

**【0134】** 在一些實施例中，包含CD8結合多肽之組合物與廣泛多種醫藥學上可接受之載劑一起提供於調配物中(參見例如 Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus, 第20版. (2003); Ansel等人, Pharmaceutical

Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第7版, Lippencott Williams and Wilkins (2004); Kibbe等人, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第3版, Pharmaceutical Press (2000))。各種醫藥學上可接受之載劑，包括媒劑、佐劑及稀釋劑係可用的。此外，各種醫藥學上可接受之輔助物質，諸如pH調節劑及緩衝劑、張力調節劑、穩定劑、濕潤劑及類似物，亦係可用的。非限制性例示性載劑包括鹽水、緩衝鹽水、右旋糖、水、丙三醇、乙醇及其組合。

【0135】 在一些實施例中，醫藥組合物包含濃度為至少10 mg/mL之CD8結合多肽。

### 組合療法

【0136】 CD8結合多肽可單獨或與其他治療模式，諸如其他抗癌劑組合投與。其可在其他治療模式之前、實質上同時或之後(亦即，並行或依序)提供。在一些實施例中，本文所描述之治療方法可進一步包括投與：放射線療法、化學療法、疫苗接種、靶向腫瘤療法、CAR-T療法、溶瘤病毒療法、癌症免疫療法、細胞介素療法、手術切除、染色體修飾、消融、冷凍療法、針對腫瘤目標的反義藥劑、針對腫瘤目標的siRNA藥劑、針對腫瘤目標的微小RNA藥劑或抗癌/腫瘤藥劑，或生物製劑，諸如抗體、細胞介素或受體胞外域-Fc融合體。

【0137】 在一些實施例中，本文提供之CD8結合多肽與第二治療劑(例如PD1或PD-L1療法)同時給予。PD-1/PD-L1療法之實例包括納武單抗(nivolumab)(BMS)；皮立珠單抗(pidilizumab)(CureTech, CT-011)、派立珠單抗(pembrolizumab)(Merck)；德瓦魯單抗(durvalumab)(Medimmune/AstraZeneca)；阿特珠單抗

(atezolizumab)(Genentech/Roche)；艾維路單抗(avelumab)(Pfizer)；AMP-224 (Amplimmune)；BMS-936559；AMP-514 (Amplimmune)；MDX-1105 (Merck)；TSR-042 (Tesaro/AnaptysBio，ANB-011)；STI-A1010 (Sorrento Therapeutics)；STI-A1110 (Sorrento Therapeutics)；以及針對程式化死亡-1 (PD-1)或程式化死亡配位體1 (PD-L1)之其他藥劑。

**【0138】** 在一些實施例中，本文提供之CD8結合多肽與免疫刺激劑(例如腫瘤壞死因子受體超家族(TNFRSF)之成員的促效劑或B7家族之成員)同時給予。免疫刺激TNFRSF成員之非限制性實例包括OX40、GITR、41BB、CD27及HVEM。B7家族成員之非限制性實例包括CD28及ICOS。因此，在一些實施例中，本文提供之CD8結合多肽與OX40、GITR、41BB、CD27、HVEM、CD28及/或ICOS之促效劑(諸如促效劑抗體)同時給予。

**【0139】** 在一些實施例中，本文提供之CD8結合多肽與CAR-T (嵌合抗原受體T細胞)療法、溶瘤病毒療法、細胞介素療法及/或靶向其他檢查點分子之藥劑(諸如VISTA、gpNMB、B7H3、B7H4、HHLA2、CTLA4、TIGIT等)同時給予。

### 非限制性例示性診斷及治療方法

**【0140】** 在一些實施例中，本文所描述之方法適用於評估個體及/或來自個體(例如，癌症患者)之試樣。在一些實施例中，評估係診斷、預後及/或對治療之反應中之一或多者。

**【0141】** 在一些實施例中，本文所描述之方法包含評估蛋白質之存在、不存在或含量。在一些實施例中，本文所描述之方法包含評估核酸之存在、不存在或表現量。本文所描述之組合物可用於該等量測。舉例而

言，在一些實施例中，本文所描述之方法包含使腫瘤或由腫瘤培養之細胞試樣與如本文所描述之治療劑接觸。

**【0142】** 在一些實施例中，評估可為直接治療(包括用本文所述之抗體治療)。在一些實施例中，評估可導引輔助療法在切除之後的使用或保留。輔助療法(亦稱作輔助護理)為除初級、主要或初步治療以外給與之治療。藉助於非限制性實例，輔助療法可為通常在手術後當所有可偵測疾病已移除，但由於隱性疾病而仍存在統計學復發風險時所給與之額外治療。在一些實施例中，抗體用作癌症治療中之輔助療法。在一些實施例中，抗體用作癌症治療中唯一之輔助療法。在一些實施例中，本文所描述之抗體被拒絕作為癌症治療中之輔助療法。舉例而言，若患者不大可能對本文所描述之抗體起反應或將具有最低反應，則為生活品質起見及為避免來自無效化學療法之不必要毒性，可不投與治療。在此等情況下，可使用姑息性照護。

**【0143】** 在一些實施例中，投與該等分子作為切除前之新輔助療法。在一些實施例中，新輔助療法係指在任何手術之前使腫瘤縮小及/或降等之療法。在一些實施例中，新輔助療法意謂在手術之前向癌症患者投與之化學療法。在一些實施例中，新輔助療法意謂在手術之前向癌症患者投與抗體。通常考慮新輔助化學療法之癌症類型包括例如乳腺癌、大腸直腸癌、卵巢癌、子宮頸癌、膀胱癌及肺癌。在一些實施例中，抗體用作癌症治療中之新輔助療法。在一些實施例中，在切除之前使用。

**【0144】** 在一些實施例中，本文所述方法中涵蓋之腫瘤微環境係以下中之一或多者：腫瘤血管結構；腫瘤浸潤淋巴細胞；纖維母細胞網狀細胞；內皮先驅細胞(EPC)；癌症相關纖維母細胞；外被細胞；其他基質細

胞；胞外基質之組分(ECM)；樹突狀細胞；抗原呈遞細胞；T細胞；調節性T細胞；巨噬細胞；嗜中性白血球；及位於靠近腫瘤處之其他免疫細胞。

## 套組

**【0145】** 亦提供包括如本文所描述之任何CD8結合多肽及合適包裝的製品及套組。在一些實施例中，本發明包括具有(i) CD8結合多肽及(ii) 關於使用套組向個體投與CD8結合多肽之說明書的套組。

**【0146】** 適用於本文所描述之組合物的包裝為此項技術中已知，且包括例如小瓶(例如，密封小瓶)、容器、安瓿、瓶子、罐、可撓性包裝(例如，密封聚酯薄膜(Mylar)或塑料袋)及其類似物。此等製品可進一步經滅菌及/或密封。亦提供包含本文所描述之組合物之單位劑型。該等單位劑型可按單個或多個單位劑量儲存於適合包裝中且亦可經進一步滅菌及密封。本發明套組中供應之說明書為通常在標記或藥品說明書(例如，套組中包括之紙片)上之書面說明書，但機器可讀說明書(例如，磁化或光學儲存盤上載有的說明書)亦為可接受的。與使用抗體相關之說明一般包括關於用於預期治療或工業用途之劑量、給藥時程及投與途徑之資訊。套組可進一步包含關於選擇適合之個體或治療的描述。

**【0147】** 容器可為單位劑量、散裝(例如，多劑量包裝)或次單位劑量。舉例而言，亦可提供含有足夠劑量之本文所揭示分子以對個體提供延長週期之有效治療的套組，該延長週期諸如約1週、2週、3週、4週、6週、8週、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月或更多個月中之任一者。套組亦可包括多個單位劑量之分子及使用說明且以對於在藥房(例如醫院藥房及配藥房)中儲存及使用而言足夠之量進行包裝。在

一些實施例中，套組包括乾燥(例如凍乾)組合物，其可經復原、再懸浮或復水以形成一般穩定之抗體水性懸浮液。

## 實例

**【0148】** 下文所述之實例僅意欲例示本發明，且不應視為以任何方式限制本發明。該等實例並非意欲表示下述實驗為所進行之所有實驗或唯一實驗。已儘力確保關於所用數字(例如量、溫度等)之準確度。但應考慮一些實驗誤差及偏差。除非另外指明，否則份為重量份，分子量為平均分子量，溫度以攝氏度計，且壓力為大氣壓或接近大氣壓。

### 實例1：CD8a結合VHH域之產生

**【0149】** 經由用融合至駱馬Fc (SEQ ID NO: 72)之人類CD8a之胞外域免疫接種駱馬來產生靶向人類CD8a之單域抗體。產生特定抗CD8a抗體效價之後，自經免疫接種之動物的500 mL血液中分離出駱馬周邊血液單核細胞(PBMC)，且使用Qiagen RNeasy Maxi套組分離總mRNA，且隨後使用Thermo Superscript IV逆轉錄酶及寡聚dT引發(oligo-dT priming)轉化為第一股cDNA。VHH序列經由PCR使用cDNA作為模板特異性擴增且選殖至酵母表面顯示載體中作為VHH-Fc-AGA2融合蛋白。Fc為人類IgG1 Fc (SEQ ID NO: 32)，或在一些情況下，具有降低之效應功能的變異IgG1 Fc (例如Fc xELL；SEQ ID NO: 33)。

**【0150】** 顯示VHH-Fc-AGA2融合蛋白之酵母庫使用CD8a ECD之重組形式，經由磁珠分離，接著進行螢光活化細胞分選(FACS)來富集。使分選的酵母析出，且挑選分離的群落置於96孔板中且使其在培養基中生長，使表面顯示之VHH-Fc表現轉變成分泌至培養基中。將來自96孔酵母菌分泌培養物之上清液施加至經CD8a短暫轉染之293F細胞(CD8a陽性)或

未經轉染之293F細胞(CD8a陰性)，洗滌，用螢光團標記之抗人類IgG1 Fc二級抗體處理，且藉由96孔流動式細胞測量術分析。

**【0151】** 編碼結合於CD8a陽性細胞及不結合於CD8a陰性細胞之VHH的核酸序列用人類Fc xELL編碼區同框選殖至哺乳動物表現載體中，且藉由在HEK293 Freestyle細胞(293F細胞)或CHO細胞中使用聚乙烯亞胺瞬時轉染表現。在3-7天之後收集上清液，藉由蛋白質A層析純化所分泌之重組蛋白，且由280 nm下之吸光度及消光係數計算濃度。

**【0152】** 使結合CD8a之一個VHH域(純系B7)人類化。簡言之，B7之各種人類化形式係基於人類重鏈構架製成。某些胺基酸回復突變成供體胺基酸，且例如在CDR中對某些突變針對其結合特性進行測試。B7之胺基酸序列及各種人類化形式提供於下文之某些序列表格中。應注意B7 VHH之序列(SEQ ID NO: 2)及人類化形式hzB7v1-hzB7v 18 (SEQ ID NO: 6-30可在其C端包括視情況存在之Gly-Gly (GG)連接子(由某些序列表格中之XX表示)。另外，其限制條件為所揭示之VHH域中之任一者中殘基117處的離胺酸(K117)可經天冬胺酸(K117D)、麩胺酸(K117E)或精胺酸(K117R)取代。命名為hzB7v41 (SEQ ID NO:100)之人類化VHH包含K117R取代(在某些序列表格中以粗體展示且加下劃線)。

**【0153】** 藉由流動式細胞測量術在經分離之人類CD8+ T細胞上評定格式化為CD8a VHH-hIgG1-Fc之CD8a結合多肽的結合。將經分離T細胞以30,000個細胞/孔塗鋪於96孔盤之FACS緩衝液(PBS，1% BSA，0.1% NaN<sub>3</sub>，pH 7.4)中。未經轉染之HEK293F細胞用作CD8a陰性對照且以30,000個細胞/孔塗鋪於單獨的盤中。隨後將測試多肽稀釋至2×最終濃度1000 nM，且進行3、4及5倍連續稀釋。無多肽之FACS緩衝液用作僅二級

抗體之對照。將多肽稀釋液添加至等體積之細胞中，且將分析盤在4°C下培育30分鐘。用150  $\mu$ L FACS緩衝液/孔洗滌兩次之後，將細胞再懸浮於FACS緩衝液中，其中螢光標記抗人類Fc抗體以1:2000稀釋以偵測結合，且螢光標記抗CD4抗體(純系OKT4)以1:100稀釋作為複染劑。在4°C下培育分析盤20分鐘。再一次用150  $\mu$ L FACS緩衝液/孔洗滌之後，藉由流動式細胞測量術對CD4-細胞偵測結合多肽。CD8a結合在此群體上量測為647nm下之中值螢光形式。繪製資料且使用GraphPad Prism分析軟體分析。在Intellicyt iQue Plus上進行流動式細胞測量術偵測。所得最大結合(Bmax)值及結合親和力(K<sub>d</sub>)展示於表2及表3中，且結合曲線展示於圖1A-B及圖2A-B中。較高Bmax值通常指示較慢之解離速率，較低Bmax值可能指示較快之解離速率。

表2

融合蛋白	Bmax (MFI)	K <sub>d</sub> (nM)	SEQ ID NO.
B7-xELL-Fc	50903	0.06072	2, 33
hzB7v2-xELL-Fc	51439	0.06946	7, 33
hzB7v3-xELL-Fc	50103	0.05792	8, 33
hzB7v4-xELL-Fc	50839	0.05671	9, 33
hzB7v6-xELL-Fc	43658	0.09356	11, 33
hzB7v7-xELL-Fc	58151	0.08346	13, 33
hzB7v8-xELL-Fc	53344	0.05797	15, 33
hzB7v9-xELL-Fc	57324	0.05084	17, 33

表3

融合蛋白	Bmax (MFI)	K <sub>d</sub> (nM)	SEQ ID NO.
B7-xELL-Fc	39806	0.06663	2, 33
hzB7v2-xELL-Fc	38832	0.05951	7, 33
hzB7v10-xELL-Fc	26561	0.1065	19, 33
hzB7v11-xELL-Fc	41041	0.06089	20, 33
hzB7v12-xELL-Fc	29460	0.05847	21, 33
hzB7v13-xELL-Fc	31494	0.05805	23, 33
hzB7v14-xELL-Fc	36208	0.06564	24, 33
hzB7v15-xELL-Fc	39345	0.09653	25, 33

【0154】如圖中所示。1A及2A及上表，所測試CD8結合多肽以低  
第 56 頁(發明說明書)

於0.2 nM且在大多數實例中低於0.1 nM之親和力結合人類CD8+ T細胞。如圖1B及圖2B中所示，除親本B7-xELL-Fc之外的所有測試多肽不展現與293對照細胞之顯著結合，且B7-xELL-Fc以相比於結合於CD8+ T細胞而言減少超過2,000倍之親和力結合對照細胞。此等結果表明CD8a結合多肽特異性結合CD8。

## 實例2：CD8結合多肽與人類及食蟹獼猴CD8之結合

**【0155】** 藉由流動式細胞測量術對經轉染之HEK293F細胞評定上文所描述之親本及兩種人類化CD8a結合多肽的結合。HEK293F細胞用編碼全長人類或食蟹獼猴CD8a之質體，接著用IRES及GFP瞬時轉染。將經轉染的細胞以30,000個細胞/孔塗鋪於96孔盤之FACS緩衝液(PBS，1% BSA，0.1% NaN<sub>3</sub>，pH 7.4)中。隨後將測試多肽稀釋至2×最終濃度500 nM，且進行3、4及5倍連續稀釋。無多肽之FACS緩衝液用作僅二級抗體之對照。將測試多肽添加至等體積之細胞中，且將分析盤在4°C下培育30分鐘。用150 µL FACS緩衝液/孔洗滌兩次之後，將細胞再懸浮於FACS緩衝液中，其中螢光標記抗人類Fc抗體以1:2000稀釋。在4°C下培育分析盤20分鐘。再一次用150 µL FACS緩衝液洗滌之後，藉由流動式細胞測量術偵測結合多肽。在Intellicyt iQue Plus上進行流動式細胞測量術偵測。表現CD8a之經轉染細胞作為GFP陽性閘控且多肽結合量測為647 nm下之中值螢光形式。繪製資料且使用GraphPad Prism分析軟體分析。結果展示於表4及表5以及圖3A-B中。

表4：人類CD8a轉染之HEK293F細胞上之結合

融合蛋白	Bmax (MFI)	K <sub>d</sub> (nM)	SEQ ID NO.
B7-xELL-Fc	189563	0.1448	2, 33
hzB7v10-xELL-Fc	171061	0.5654	19, 33
hzB7v15-xELL-Fc	187850	0.1784	25, 33

表5：食蟹獼猴CD8a轉染之HEK293F細胞上之結合

融合蛋白	Bmax (MFI)	K <sub>d</sub> (nM)	SEQ ID NO.
B7-xELL-Fc	82948	0.03533	2, 33
hzB7v10-xELL-Fc	69358	0.09725	19, 33
hzB7v15-xELL-Fc	82954	0.04056	25, 33

【0156】如圖3A及表4中所示，所測試CD8結合多肽結合經轉染之HEK293F細胞，該細胞表現人類CD8a，其親和力低於0.6 nM。如圖3B及表5中所示，所測試的CD8結合多肽以低於0.1 nM的親和力結合表現食蟹獼猴CD8a的HEK293F細胞。

### 實例3：CD8結合多肽結合於人類及食蟹獼猴免疫細胞

【0157】藉由流動式細胞測量術對經分離人類T細胞及經分離食蟹獼猴PBMC評定上文所描述之親本及兩種人類化CD8a結合多肽的結合。對於食蟹獼猴PBMC，將經分離細胞以每孔200,000個細胞，且對於人類T細胞，以每孔50,000個細胞塗鋪於96孔盤中FACS緩衝液(PBS，1% BSA，0.1% NaN<sub>3</sub>，pH 7.4)中。隨後將測試多肽稀釋至2×最終濃度250 nM且進行4倍連續稀釋。單獨的FACS緩衝液用作僅二級抗體之對照。將多肽稀釋液添加至等體積之細胞中，且將分析盤在4°C下培育30分鐘。用150 μL FACS緩衝液/孔洗滌兩次之後，將細胞再懸浮於FACS緩衝液中，其中螢光標記抗人類抗體以1:1000稀釋以偵測CD8a結合，且螢光標記抗CD3抗體(純系SP34.2)以1:40稀釋且抗CD4抗體(純系OKT4)以1:100稀釋。在4°C下培育分析盤20分鐘。再一次用150 μL FACS緩衝液洗滌之後，藉由流動式細胞測量術對CD3+ CD4-細胞偵測CD8a結合。在此等細胞群上之結合經量測為647 nm下之平均螢光形式。繪製資料且使用GraphPad Prism分析軟體分析。在ACEA Biosciences Novocyte-Quanteon流動式細胞儀上進行流動式細胞測量術偵測。結果展示於表6及

表7及圖4A-B中。

表6：人類CD3+ CD4- T細胞上之結合

融合蛋白	Bmax (MFI)	K <sub>d</sub> (nM)	SEQ ID NO.
B7-xELL-Fc	111947	0.02335	2, 33
hzB7v10-xELL-Fc	102521	0.08498	19, 33
hzB7v15-xELL-Fc	112777	0.02296	25, 33

表7：食蟹獼猴CD3+ CD4-細胞上之結合

融合蛋白	Bmax (MFI)	K <sub>d</sub> (nM)	SEQ ID NO.
B7-xELL-Fc	180823	0.04832	2, 33
hzB7v10-xELL-Fc	142617	0.07370	19, 33
hzB7v15-xELL-Fc	181851	0.05399	25, 33

【0158】 如圖4A及表6中所示，所測試的CD8結合多肽以低於0.1 nM的親和力結合人類CD3+ CD4- T細胞。如圖4B及表7中所示，所測試的CD8結合多肽以低於0.08 nM的親和力結合食蟹獼猴CD3+ CD4-細胞。

【0159】 藉由流動式細胞測量術對人類leukopak T細胞及食蟹獼猴PBMC評定CD8a結合多肽hzB7v15-xELL-Fc之結合。將leukopak T細胞用CTL抗聚集體洗滌解凍溶液解凍且塗鋪於96孔U底分析盤中。細胞在400× g下離心5分鐘，且丟棄上清液。跨10個孔自200 nM之初始濃度以1:3連續稀釋hzB7v15-xELL-Fc。FACS緩衝液用作非結合對照，且將該盤在4℃下培育30分鐘。以400× g離心分析盤5分鐘且丟棄上清液。洗滌細胞一次且在4℃下使其再懸浮於染色組(抗CD3抗體純系OKT3-BV605 (1:200)、抗CD4抗體純系OKT4-B785 (1:200)及螢光標記抗人類Fc抗體(1:500))中30分鐘。以400× g離心分析盤5分鐘且丟棄上清液。細胞用150 μL FACS緩衝液洗滌，且用70 μL FACS緩衝液再懸浮以便在Novocyte流動式細胞儀上讀數。結果展示於下表8及圖5A中。

【0160】 食蟹獼猴PBMC用CTL抗聚集體洗滌解凍溶液解凍且以每孔500,000個細胞塗鋪於96孔U底分析盤中。細胞在400× g下離心5分鐘且

丟棄上清液。跨10個孔自30 nM之初始分析濃度以1:3連續稀釋經Alexa Fluor 647化學標記之hzB7v15-xELL-Fc (AF647-hzB7v15-xELL-Fc)。FACS緩衝液用作非結合對照，且將該盤在4°C下培育20分鐘。以400× g離心分析盤5分鐘且丟棄上清液。細胞用150 μL PBS緩衝液洗滌，且用40 μL FACS緩衝液、10 μL BV染色緩衝液(Brilliant Stain Buffer Plus；BD Biosciences)再懸浮，且將抗體(抗CD3抗體純系SP34-BV421 (1:25)、抗CD4抗體純系OKT4-BV785 (1:100)及抗CD16抗體純系3G8-PE (1:100))於FACS緩衝液中之50 μL混合物添加至細胞。細胞在4°C下染色20分鐘。以400× g離心分析盤5分鐘且丟棄上清液。細胞用150 μL FACS緩衝液洗滌，且用70 μL FACS緩衝液再懸浮以便在Novocyte流動式細胞儀上讀數。結果展示於下表9及圖5B中。

表8：人類CD3+ CD4- T細胞上之結合

融合蛋白	K <sub>d</sub> (nM)	SEQ ID NO.
hzB7v15-xELL-Fc	0.09465	25, 33

表9：食蟹獼猴CD3+ CD4- CD16-細胞上之結合

融合蛋白	K <sub>d</sub> (nM)	SEQ ID NO.
hzB7v15-xELL-Fc	0.05412	25, 33

【0161】如圖5A及表8中所示，hzB7v15-xELL-Fc以低於0.1 nM之親和力結合人類CD3+ CD4- T細胞。如圖5B及表9中所示，hzB7v15-xELL-Fc以低於0.06 nM之親和力結合食蟹獼猴CD3+ CD4- CD16-細胞。

#### 實例4：減毒IL-2之CD8a靶向恢復活性

【0162】在IL-2報導細胞中評定包含CD8a結合VHH hzB7v15或VHH hzB7v31域、Fc區及融合至Fc區之C端的減毒IL-2的多肽的靶向CD8a之IL-2活性。融合蛋白為二聚物，包含融合至Fc區及減毒IL-2之VHH hzB7v15或VHH hzB7v31域以及融合至Fc區之VHH hzB7v15或

VHH hzB7v31域。因此，二聚融合蛋白包含兩個CD8a結合VHH域、兩個Fc區及一個減毒IL-2。分離HEK-Blue IL2報導細胞或表現CD8a之HEK-Blue IL2報導細胞，將其轉移至50 mL錐形管，以400× g離心集結5分鐘，且以 $0.5 \times 10^6$ 個細胞/ml之密度再懸浮於新鮮之預溫熱分析培養基(DMEM + 4.5g/L葡萄糖、2 mM L-麩醯胺酸 + 10%熱滅活之FBS + 100U/mL青黴素 + 100μg/mL鏈黴素 + 100μg/mL normocin)中。在分析培養基中製備2×最終濃度之一系列多肽稀釋液，且每孔添加100 μL。將100 μL之50,000個細胞添加至經組織培養物處理之平底96孔盤的各孔中。將該盤在CO<sub>2</sub>培育箱中在37°C下培育20小時。遵循製造商說明書製備Quanti-Blue溶液(再懸浮於水中且在水浴中升溫至37°C持續30分鐘)。在400× g下短暫離心分析盤5分鐘。將100 μL上清液轉移至新的平底96孔組織培養盤中，且添加100 μL/孔之Quanti-Blue溶液，且在5% CO<sub>2</sub>培育箱中在37°C下培育1-2小時。在EMax讀盤儀上在650 nm下讀取吸光度。

**【0163】** 如圖6A中所示，在不表現CD8a之細胞上，包含減毒IL-2之靶向CD8a之多肽展現比包含非靶向VHH域及野生型IL-2之多肽顯著較低的活性。如圖6B及圖6C中所示，在表現CD8a之細胞中，包含CD8a結合VHH及減毒IL-2之多肽展現穩定的IL-2活性，其類似於包含非靶向VHH域及野生型IL-2之多肽的活性。包含非靶向VHH域及減毒IL-2之多肽在表現CD8a之報導細胞上展現顯著較低的活性。此等結果顯示IL-2活性可在較寬濃度範圍內特異性地靶向表現CD8a之細胞，其範圍在此報導分析中大致落在0.01至1 nM之間。

#### **實例5：由包含CD8a結合VHH及減毒IL-2之多肽誘導的T細胞增殖**

**【0164】** 在非人類靈長類動物中測試對融合蛋白之CD8+ T細胞擴

增之影響，該融合蛋白包含融合至CD8a結合VHH hzB7v15之C端的減毒IL-2。對食蟹獼猴靜脈內推注注射投與0.3 mg/kg之融合蛋白。在融合蛋白投與之前及融合蛋白投與之後7天，自研究動物收集全血樣品。在Lymphoprep™中使用密度離心來分離各時間點的周邊血液單核細胞(PBMC)，且用螢光標記細胞類型特異性抗體組合染色細胞。將T細胞分類為表現CD4或CD8a但不表現B細胞標記CD20的CD3+細胞。調節性T細胞(「Treg」)定義為亦表現CD25且具有降低之CD127含量的CD4+ T細胞。CD4+習知T細胞(「CD4+ Tcon」)定義為不表現CD25且具有正常CD127含量的CD4+ T細胞。NK細胞定義為表現NKG2A之非T及非B細胞。針對CD20染色呈陽性之群體歸類為B細胞。使用流動式細胞測量術測定各PBMC亞群之絕對細胞計數，且藉由用給藥後7天絕對細胞計數除以給藥前基線計數來計算擴增倍數。

**【0165】** 如圖7中所示，0.3 mg/kg之單次劑量之靶向CD8之減毒IL-2造成CD8+ T細胞之5.6倍擴增及NK細胞之2.8倍擴增，同時不顯著影響CD8-細胞群，包括Treg、CD4+習知T細胞及B細胞。較高數目之CD8+ T細胞亦導致總T細胞之3.2倍增加，且總PBMC數目相比於給藥前細胞計數增加2.7倍。此等資料展示靶向CD8a之減毒IL-2特異性地誘導活體內CD8+細胞群之細胞增殖。

#### **實例6：CD8a結合多肽與293F細胞上表現之人類CD8鏈的結合**

**【0166】** 藉由流動式細胞測量術在用編碼人類CD8a或CD8b鏈之質體瞬時轉染之HEK293F細胞上評定包含人類化CD8a結合VHH域、Fc區，且在某些多肽中包含融合至Fc區之C端的突變減毒IL-2的多肽之結合。經標記之複合物或多肽「KiH」包含杵臼雜二聚體Fc區，其中所指示之CD8a結合VHH域融合至各Fc區之N端，且突變IL-2僅融合至「杵」Fc區

第 62 頁(發明說明書)

之C端。在生理條件下未經標記之「KiH」的複合物或多肽形成均二聚體。將經轉染細胞以每孔50,000個細胞塗鋪於96孔盤之FACS緩衝液(PBS, 1% BSA, 0.1% NaN<sub>3</sub>, pH 7.4)中。隨後將測試多肽稀釋至2×最終濃度500 nM, 且進行6倍連續稀釋。無多肽之FACS緩衝液用作僅二級抗體之對照。將測試多肽添加至等體積之細胞中, 且將分析盤在4°C下培育30分鐘。用150 µL FACS緩衝液/孔洗滌兩次之後, 將細胞再懸浮於FACS緩衝液中, 其中螢光標記抗人類Fc抗體以1:1000稀釋以偵測CD8結合。分析盤在4°C下培育30分鐘。再用150 µL FACS緩衝液洗滌一次之後, 藉由流動式細胞測量術在對轉染標記citrine呈陽性之細胞上偵測結合於CD8之多肽。在此等細胞群上之結合經量測為647 nm下之平均螢光強度(MFI)。在IntelliCyt iQue Screener Plus上進行流動式細胞測量術偵測。使用GraphPad Prism分析軟體繪製及分析資料。結果展示於表10及圖8A-B中。

表10：與經轉染之HEK293F細胞上表現之人類CD8a的結合

融合蛋白	Bmax (MFI)	K <sub>d</sub> (nM)	SEQ ID NO.
hzB7v19-xELL-P329G-KiH Fc-IL-2突變體	14162685	7.495	81、68；及81、69及突變IL-2
hzB7v20-xELL-P329G-KiH Fc-IL-2突變體	11553318	4.482	82、68；及82、69及突變IL-2
hzB7v21-xELL-P329G-KiH Fc-IL-2突變體	14220676	5.234	83、68；及83、69及突變IL-2
hzB7v23-xELL-P329G-KiH Fc-IL-2突變體	14341168	3.897	84、68；及84、69及突變IL-2
hzB7v24-xELL-P329G-KiH Fc-IL-2突變體	12760589	6.543	85、68；及85、69及突變IL-2
hzB7v25-xELL-P329G-KiH Fc-IL-2突變體	14542422	3.279	86、68；及86、69及突變IL-2
hzB7v26-xELL-P329G-KiH Fc-IL-2突變體	15247397	4.546	87、68；及87、69及突變IL-2
hzB7v27-xELL-P329G-KiH Fc-IL-2突變體	14456494	3.179	88、68；及88、69及突變IL-2
hzB7v28-xELL-P329G-KiH Fc-IL-2突變體	13748843	2.838	89、68；及89、69及突變IL-2
hzB7v15-xELL Fc	14220016	0.8207	25、33

【0167】 如圖8A及表10中所示，所測試CD8a結合多肽以低奈莫耳範圍內之親和力結合人類CD8a。圖8B展示多肽以低至可忽略的親和力結合於人類CD8b。

### 實例7：CD8a結合多肽與T細胞之結合

【0168】 藉由流動式細胞測量術在經分離之人類T細胞上評定多肽之結合，該等多肽包含人類化CD8a結合VHH域、Fc區，且在某些多肽中包含融合至Fc區之C端的突變減毒IL-2。經標記之複合物或多肽「KiH」包含杵臼雜二聚體Fc區，其中所指示之CD8a結合VHH域融合至各Fc區之N端，且突變IL-2僅融合至「杵」Fc區之C端。在生理條件下未經標記之「KiH」的複合物或多肽形成均二聚體。將經分離細胞以每孔50,000個細胞塗鋪於96孔盤之FACS緩衝液(PBS，1% BSA，0.1% NaN<sub>3</sub>，pH 7.4)中。隨後將測試多肽稀釋至2×最終濃度200 nM，且進行5倍連續稀釋。無多肽之FACS緩衝液用作僅二級抗體之對照。將測試多肽添加至等體積之細胞中，且將分析盤在4°C下培育30分鐘。用150 μL FACS緩衝液/孔洗滌兩次之後，將細胞再懸浮於具有以1:1000稀釋以偵測CD8a結合的螢光標記抗人類IgG抗體及螢光標記抗CD4抗體(純系OKT4，1:200)的FACS緩衝液中。以1:2000添加碘化丙錠(PI)以區分活細胞與死細胞。分析盤在4°C下培育30分鐘。在用150 μL FACS緩衝液再洗滌一次之後，藉由流動式細胞測量術在PI- CD4-細胞及PI- CD4+細胞上偵測結合於CD8a之多肽。在此等細胞群上之結合經量測為647 nm下之平均螢光強度(MFI)。在ACEA Biosciences Novocyte-Quanteon流動式細胞儀上進行流動式細胞測量術偵測。使用GraphPad Prism分析軟體繪製及分析資料。結果展示於表11及圖9A-B中。

表11：與經轉染之HEK293F細胞上表現之人類CD8a的結合

融合蛋白	Bmax (MFI)	K <sub>d</sub> (nM)	SEQ ID NO.
hzB7v29-xELL-KiH Fc-IL-2突變體	287960	0.0606	90、48；及90、70及突變IL-2
hzB7v30-xELL-KiH Fc-IL-2突變體	246762	0.09433	91、48；及91、70及突變IL-2
hzB7v31-xELL-KiH Fc-IL-2突變體	276473	0.1288	92、48；及92、70及突變IL-2
hzB7v33-xELL-KiH Fc-IL-2突變體	212072	0.1392	93、48；及93、70及突變IL-2
hzB7v34-xELL-KiH Fc-IL-2突變體	76068	4.049	94、48；及94、70及突變IL-2
hzB7v36-xELL-KiH Fc-IL-2突變體	245259	0.07723	95、48；及95、70及突變IL-2
hzB7v37-xELL-KiH Fc-IL-2突變體	272085	0.08843	96、48；及96、70及突變IL-2
hzB7v39-xELL-KiH Fc-IL-2突變體	209090	0.1484	97、48；及97、70及突變IL-2
hzB7v40-xELL-KiH Fc-IL-2突變體	71704	4.434	98、48；及98、70及突變IL-2
hzB7v15-xELL Fc	266083	0.07576	25、33

【0169】如圖9A及表11中所示，所測試CD8a結合多肽以低奈莫耳濃度至次奈莫耳濃度範圍內之親和力結合人類CD8 T細胞。圖9B展示多肽不結合於人類CD4 T細胞。

#### 實例8：CD8a結合多肽與人類及食蟹獼猴CD8a之結合

【0170】藉由流動式細胞測量術在經分離人類T細胞及經分離人類或食蟹獼猴周邊血液單核細胞(PBMC)上評定包含融合至xELL fc區之人類化CD8a結合VHH域之四種多肽的結合。對於食蟹獼猴PBMC，將經分離細胞以每孔200,000個細胞，且對於人類T細胞，以每孔100,000個細胞塗鋪於96孔盤中FACS緩衝液(PBS，1% BSA，0.1% NaN<sub>3</sub>，pH 7.4)中。隨後將測試多肽稀釋至2×最終濃度25 nM或50 nM，且製備3或5倍連續稀釋液。單獨的FACS緩衝液用作僅二級抗體之對照。將多肽稀釋液添加至等體積之細胞中，且將分析盤在4°C下培育30分鐘。用150 μL FACS緩衝

液/孔洗滌兩次之後，將細胞再懸浮於FACS緩衝液中，其中該緩衝液具有1:1000稀釋以偵測CD8a結合之螢光標記抗人類IgG抗體、螢光標記抗CD3抗體(僅針對PBMC製劑，純系SP34.2，1:50)及螢光標記抗CD4抗體(純系OKT4，1:100)。以1:2000添加碘化丙錠(PI)以區分活細胞與死細胞。分析盤在4°C下培育30分鐘。再一次用150  $\mu$ L FACS緩衝液洗滌之後，藉由流動式細胞測量術對PI- (CD3+) CD4-細胞偵測CD8a結合。在此等細胞群上之結合經量測為647 nm下之平均螢光強度(MFI)。在ACEA Biosciences Novocyte-Quanteon流動式細胞儀上進行流動式細胞測量術偵測。使用GraphPad Prism分析軟體繪製及分析資料。結果展示於表12及表13及圖10 A-D中。

表12：與人類CD8 T細胞(CD4富集T細胞)之結合

融合蛋白	Bmax (MFI)	K <sub>d</sub> (nM)	SEQ ID NO.
hzB7v15-xELL-Fc	287001	0.09133	25, 33
hzB7v29-xELL-Fc	292513	0.07587	90, 33
hzB7v31-xELL-Fc	269349	0.09089	92, 33
hzB7v35-xELL-Fc	278470	0.07665	99, 33
hzB7v41-xELL-Fc	363856	0.1093	100, 33

表13：食蟹獼猴CD8 T細胞(CD3+ CD4- PBMC)上之結合

融合蛋白	Bmax (MFI)	K <sub>d</sub> (nM)	SEQ ID NO.
hzB7v15-xELL-Fc	121170	0.02514	25, 33
hzB7v29-xELL-Fc	123694	0.03172	90, 33
hzB7v31-xELL-Fc	103591	0.03887	92, 33
hzB7v35-xELL-Fc	110657	0.02359	99, 33
hzB7v41-xELL-Fc	99723	0.04993	100, 33

【0171】如圖10A及圖10E以及表12中所示，所測試CD8a結合多肽以等於或低於0.1 nM之親和力結合人類CD8 T細胞。圖10B及圖10F展示此等多肽不結合於人類CD4 T細胞。如圖10C及表13中所示，所測試CD8a結合多肽以低於0.04 nM之親和力結合食蟹獼猴CD8 T細胞。圖10D及圖10H展示多肽不結合於食蟹獼猴CD4 T細胞。

## 實例9：由包含CD8a結合VHH及減毒IL-2之多肽誘導的特異性IL-2信號傳導

【0172】 在pSTAT5分析中評定多肽之靶向CD8a之IL-2活性，該多肽包含CD8結合VHH域(hzB7v31，SEQ ID NO: 92，或hzB7v41，SEQ ID NO:100)、Fc區及與Fc區之C端融合之突變減毒IL-2。對照蛋白包括包含CD8a結合VHH域及Fc區但無IL-2之多肽、包含非靶向VHH、Fc區及突變減毒IL-2及野生型IL-2之融合蛋白。磷酸化STAT5 (pSTAT5)含量或表現pSTAT5之細胞百分比之增加係藉由細胞內流動式細胞測量術量測為IL-2受體接合及信號傳導之近端讀數形式。將富集之人類T細胞以500,000個細胞/孔塗鋪於96孔盤之完全生長培養基(RPMI，10% FBS，1%抗生素-抗黴劑(anti-anti))中。隨後將測試多肽稀釋至2×最終濃度200 nM或50 nM，且進行4倍連續稀釋。將連續稀釋液添加至細胞中且在37°C下培育15分鐘。隨後將細胞在4°C下於100 μL之Cytotfix固定緩衝液(BD)中固定30分鐘。隨後將細胞在200 μL FACS緩衝液中洗滌一次且在4°C下於Perm緩衝液III (BD Phosflow)中滲透30分鐘。將經滲透細胞在1×滲透緩衝液(eBioscience)中洗滌總共三次，且隨後在4°C下於含有針對以下之螢光標記抗體的1×滲透緩衝液中培育隔夜：CD4 (OKT4, 1:100)、CD3 (SP34-2, 1:50)、FoxP3 (236A/E7, 1:40)、pSTAT5 (SRBCZX, 1:70)、CD25 (M-A251, 1:500)及CD8 (RPA-T8, 1:4000)。次日，細胞用150 μL FACS緩衝液洗滌且使用ACEA Biosciences Novocyte-Quanteon流動式細胞儀分析。經由用偵測CD8 T細胞(CD3+CD8+)或調節性T細胞(Treg，CD3+CD4+FoxP3+)上之pSTAT5的螢光標記抗體染色的陽性細胞之中值螢光強度或百分比之增加來定量IL-2信號傳導。使用GraphPad Prism分析

軟體繪製及分析資料。

【0173】 如圖11A及圖11C中所示，包含CD8a結合VHH hzB7v31或VHH hzB7v41域、Fc區及融合至Fc區之C端的突變減毒IL-2的所測試多肽以濃度依賴性方式且以低於0.03 nM之EC<sub>50</sub>誘導pSTAT5含量增加或pSTAT5陽性CD8 T細胞之百分比升高。野生型IL-2 (非靶向)展現下降約50倍的強效活性，其中EC<sub>50</sub>為大致1.6 nM。野生型IL2亦以大致2.5 pM之EC<sub>50</sub>誘導Treg上之IL-2受體信號傳導，而Treg pSTAT5或pSTAT5陽性CD4 T細胞百分比之可偵測增加不由靶向CD8a之減毒IL-2誘導(圖11A-11D)。包含CD8a-hzB7v31而無IL-2之多肽或包含非靶向VHH、Fc區及突變減毒IL-2之多肽均不誘導任何測試細胞型中pSTAT5含量之可偵測增加，指示需要減毒IL-2靶向細胞以便誘導IL-2受體信號傳導活性(圖11A-11D)。

#### 實例10：由包含CD8a結合VHH及減毒IL-2的多肽誘導之人類腫瘤浸潤T細胞及健康供體T細胞之T細胞增殖

【0174】 在用來自人類癌症患者之解離腫瘤細胞(DTC)樣品或來自健康人類供體血液之PBMC進行的增殖分析中進一步評定包含CD8a結合VHH hzB7v31域、Fc區及融合至Fc區之C端的突變減毒IL-2的多肽之活性。使用人類腫瘤解離套組(Miltenyi Biotec)由頭頸、腎臟或大腸腫瘤之活組織切片產生DTC單細胞懸浮液。DTC或PBMC隨後根據製造商建議方案用增殖染料CellTrace紫(Thermo)標記。在補充有10 nM測試多肽或測試多肽以200 nM濃度開始之5倍稀釋液的完全生長培養基(RPMI，10% FBS，1% 抗生素-抗黴劑)中培育細胞。對照蛋白包括包含格式化為VHH-hIgG1-xELL Fc之CD8a-hzB7v31的多肽、包含非靶向VHH-hIgG1-xELL

Fc及突變減毒IL-2及野生型IL-2的融合蛋白。在培養六天或七天之後，用針對CD3 (Hit3, 1:100)、CD4 (OKT4, 1:200)、CD8 (RPA-T8, 1:200)及CD45 (HI30, 1:100)之螢光標記抗體以及碘化丙錠(PI, 1:2000)來標記細胞亞群以區分活細胞與死細胞。將T細胞分類為表現CD4或CD8a之CD45+ CD3+ PI-細胞。在第六或七天使用流動式細胞測量術定量此等T細胞亞群之細胞數。在ACEA Biosciences Novocyte-Quanteon流動式細胞儀上進行流動式細胞測量術偵測。使用GraphPad Prism分析軟體繪製及分析資料。細胞數以用CD8a-hzB7v31-Fc-xELL處理之樣品標準化，來確定相對於不包含IL-2且不引起細胞增殖之對照多肽之細胞計數的增加倍數。藉由定量具有比親本未分裂細胞峰值低的CellTrace紫螢光強度之細胞的百分比來確定增殖百分比。

**【0175】** 如圖12A及圖12C中所示，包含CD8a結合VHH hzB7v31域、Fc區及融合至Fc區之C端的突變減毒IL-2的所測試多肽誘導CD8 T細胞在解離腫瘤樣品及健康PBMC中之增殖。野生型IL2亦誘導CD8 (圖12A及圖12C)及CD4 (圖12B) T細胞之增殖，然而靶向CD8a之突變減毒IL-2不誘導CD4 T細胞之增殖。包含CD8a-hzB7v31而無IL-2之多肽及包含非靶向VHH、Fc區及突變減毒IL-2之多肽均不誘導CD8或CD4 T細胞增殖之可偵測增加，指示需要減毒IL-2靶向細胞以便誘導IL-2受體信號傳導活性，諸如增殖。

#### **實例11：由包含CD8a結合VHH及減毒IL-2之多肽誘導的食蟹獼猴PBMC亞群之細胞擴增**

**【0176】** 在非人類靈長類動物中測試融合蛋白對活體內細胞擴增的影響，該融合蛋白包含CD8a結合VHH hzB7v15、xELL P329G、杵白雜

二聚體Fc區及融合至「杵」Fc之C端的減毒IL-2。向食蟹獼猴以1.0 mg/kg靜脈內推注注射投與融合蛋白。在融合蛋白投與之前及之後七天自研究動物收集全血樣品。在Lymphoprep™中使用密度離心分離各時間點的PBMC且用螢光標記細胞類型特異性抗體組合染色細胞。將T細胞歸類為表現CD4或CD8a、不表現B細胞標記CD20的CD3+細胞。調節性T細胞(「Treg」)定義為亦表現CD25且具有降低之CD127含量的CD4+ T細胞。CD4+習知T細胞(「CD4+ Tcon」)定義為不表現CD25且具有正常CD127含量的CD4+ T細胞。NK細胞定義為表現NKG2A之非T且非B細胞，且對於CD16呈陽性或陰性。針對CD20染色呈陽性之群體歸類為B細胞。使用流動式細胞測量術測定各PBMC亞群之絕對細胞計數，且藉由用給藥後7天絕對細胞計數除以給藥前基線計數來計算擴增。使用額外固定、滲透及染色步驟在上文所述之PBMC亞群中量測Ki67表現。簡言之，針對細胞表面標記，細胞用螢光標記細胞類型特異性抗體組合染色，接著使用FoxP3轉錄因子染色緩衝液組(eBioscience)固定及滲透。FoxP3及Ki67接著用特異性螢光標記抗體偵測。T細胞歸類為表現CD4或CD8a、不表現NK細胞標記NKG2A的CD3+細胞。調節性T細胞(「Treg」)定義為亦表現CD25及FoxP3之CD4+ T細胞。CD4+習知T細胞(「CD4+ Tcon」)定義為不表現CD25或FoxP3之CD4+ T細胞。NK細胞定義為非T且表現NKG2A且對於CD16呈陽性或陰性。在ACEA Biosciences Novocyte-Quanteon流動式細胞儀上進行流動式細胞測量術偵測。使用GraphPad Prism分析軟體繪製及分析資料。藉由用第七天每mL全血中之細胞計數除以基線(給藥前)處每mL全血中之細胞計數來計算變化倍數。

【0177】 如圖13A中所示，單次劑量1 mg/kg的靶向CD8a之減毒IL-

2分別引起CD8 T細胞之5倍擴增，以及表現CD8a之CD16+或CD16-NK細胞的3.9倍及4.7倍擴增。CD8a陰性細胞群，包括Treg、CD4+習知T細胞及B細胞之數目在給藥前抽血與第七天之間未顯著增加。圖13B展示活體內表現CD8a之細胞群的特異性擴增伴隨增殖標記Ki67的特異性增加。Ki67+增殖CD8 T細胞之百分比自基線處6%增加至第七天之58%，而CD16+及CD16-NK細胞群在相同時間範圍中展示Ki67+細胞平均增加40-53%。CD8a陰性細胞群(包括Treg及CD4+習知T細胞)內Ki67+群體的百分比不變。此等資料展示靶向CD8a之減毒IL-2特異性地誘導活體內CD8a陽性細胞群之細胞增殖。

#### **實例12：由包含CD8a結合VHH及減毒IL-2之多肽誘導的CD8 T細胞之細胞毒活性及針對人類癌細胞之抗體依賴性細胞毒性的增強**

**【0178】** 在用富集CD8 T細胞之腫瘤細胞殺死分析及與西妥昔單抗組合之抗體依賴性細胞毒性(ADCC)分析中進一步評定融合物之活性，該融合物包含CD8a結合VHH hzB7v31域、xELL杵臼雜二聚體Fc區及包含融合至「杵」Fc區之C端的減毒IL-2。對照蛋白包括包含非靶向VHH-hIgG1-xELL Fc及突變減毒IL-2及野生型IL-2的融合蛋白。對於CD8 T細胞殺死分析，來自健康人類供體血液之PBMC用於分離CD8 T細胞，且在培養盤上，在存在或不存在來自野生型IL-2或包含CD8a結合VHH hzB7v31-hIgG1-xELL Fc及突變減毒IL-2之融合蛋白(各1nM)的額外細胞介素支持下，用以1 µg /ml塗佈的針對CD3之抗體(純系：OKT3)刺激所富集細胞3天。在目標細胞殺死分析當天，用CYTO-ID紅長期細胞示蹤劑(Enzo)標記A431細胞，接著在96孔平底培養盤中以4,000個細胞/孔塗鋪100 µL，且使其黏附4小時。將預刺激之CD8 T細胞在PBS中洗滌一次且

如所指示以不同效應子與目標細胞比(20:1、10:1及5:1)添加至經標記之A431目標細胞中。將凋亡蛋白酶-3/7綠色染料(Sartorius)添加至各孔中以偵測細胞死亡。20小時後藉由使用Incucyte成像器定量凋亡蛋白酶-3/7及CYTO-ID紅之重疊來測定A431殺死。

**【0179】** 對於ADCC分析，用CYTO-ID紅長期細胞示蹤劑(Enzo)標記A431細胞，接著在96孔平底培養盤中以10,000個細胞/孔塗鋪100  $\mu$ L，且使其黏附4小時。將人類PBMC解凍且藉由流動式細胞測量術測試NK細胞頻率。對於各孔而言，25  $\mu$ L Incucyte®針對細胞凋亡的凋亡蛋白酶-3/7綠色染料(Sartorius)之最終稀釋度為1:2000，25  $\mu$ L培養基或ADCC抗體西妥昔單抗之最終濃度為20 nM，25  $\mu$ L培養基，野生型重組IL-2之最終濃度為1 nM，或IL-2變異體融合多肽之最終濃度為1 nM，及25  $\mu$ L人類PBMC的濃度調整至每1個A431細胞10或5個NK細胞。使細胞在室溫下靜置10分鐘，隨後將培養盤置於37°C下之Incucyte成像器中進行成像。15小時後藉由定量凋亡蛋白酶-3/7及CYTO-ID紅之重疊來測定A431殺死，其中最大殺死由20 nM西妥昔單抗界定。使用GraphPad Prism分析軟體繪製及分析所有資料。

**【0180】** 如圖14A及圖14B中所示，包含CD8a結合VHH hzB7v31域、Fc區及融合至Fc區之C端之突變減毒IL-2的所測試多肽在不同效應子與目標細胞比下增強CD8 T細胞之相對細胞毒性(圖14A)，且有助於以次佳子與目標細胞比增加PBMC針對EGFR陽性A431目標細胞之西妥昔單抗驅動之ADCC活性(圖14B)。CD8 T細胞活性程度比在野生型IL-2下觀測到之程度高3至4倍，但在ADCC分析中為相當的。包含非靶向VHH-hIgG1-xELL Fc及突變減毒IL-2的融合蛋白不能夠增加較低效應子與目標細胞比

之ADCC活性，指示需要減毒IL-2靶向效應細胞以便誘導IL-2受體信號傳導活性及增強之細胞毒性。

【0181】在不偏離本發明之精神或基本特徵之情況下，本發明可以其他特定形式體現。前述實施例因此在所有態樣中均欲視為說明性而非限制本發明。本發明之範疇因此由所附申請專利範圍而非由前述描述來指示，且具有申請專利範圍等效性之含義及範圍內的所有變化因此均意欲包括於本文中。

### 某些序列之表格

SEQ ID NO	描述	序列
1	人類CD8a，前驅體 (信號序列為胺基酸1-21)	MALPVTALLL PLALLLHAAR PSQFRVSPLD RTWNLGETVE LKCQVLLSNP TSGCSWLFQP RGAAASPTFL LYLSQNPKPA AEGLDTQRFS GKRLGDTFVL TLSDFRRENE GYYFCSALSN SIMYFSHFVP VFLPAKPTTT PAPRPPTPAP TIASQPLSLR PEACRPAAGG AVHTRGLDFA CDIYIWAPLA GTCGVLLLSL VITLYCNHRN RRRVCKCPRP VVKSGDKPSL SARYV
72	用於免疫接種之 CD8a-IgV LFc抗原 (信號序列為胺基酸1-21)	MALPVTALLL PLALLLHAAR PSQFRVSPLD RTWNLGETVE LKCQVLLSNP TSGCSWLFQP RGAAASPTFL LYLSQNPKPA AEGLDTQRFS GKRLGDTFVL TLSDFRRENE GYYFCSALSN SIMYFSHFVP VFLPAKTGGS GGGCPCPPA PELPGGPSVF VFPPKPKDVL SISGRPEVTC VVVDVGKEDP EVNFWYIDG VEVRTANTKP KEEQFNSTYR VVSVLPIQHQ DWLTGKEFKC KVNNKALPAP IERTISKAKG QTREPQVYTL APHREELAKD TVSVTCLVKG FYPADINVEW QRNGQPESEG TYANTPPQLD NDGTYFLYSK LSVGKNTWQR GETLTCVVMH EALHNHYTQK SISQSLGK
2	<b>B7 VHH</b>	QVQLVQSGGGLVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWDGEGTDYAESMKGRFTISRDNKSTVYLQMNGL KSEDTAVYVCAKGSPELQYDSWGQGTQVTVK <u>PXX</u> 其中各X係Gly或不存在
3	B7、hzB7v1、 hzB7v2、hzB7v3、 hzB7v4、hzB7v5、 hzB7v6、hzB7v7、 hzB7v8、hzB7v9、 hzB7v10、 hzB7v11、 hzB7v12、	GFTFDDYAMS

	hzB7v13、 hzB7v14、 hzB7v15、 hzB7v16、hzB7v17 hzB7v18、 hzB7v19、 hzB7v20、 hzB7v21、 hzB7v25、 hzB7v26、 hzB7v27、 hzB7v28、 hzB7v29、 hzB7v30、 hzB7v31、 hzB7v33、 hzB7v34、 hzB7v35、 hzB7v36、 hzB7v37、hzB7v39 及hzB7v40之CDR1	
73	hzB7v23之CDR1	GFTFDSYAMS
74	hzB7v24之CDR1	GFTFSSYAMS
4	B7、hzB7v1、 hzB7v2、hzB7v3、 hzB7v4、hzB7v5、 hzB7v8、hzB7v9、 hzB7v13及hzB7v14 之CDR2	TITWDGEGTD
12	hzB7v6及hzB7v10之 CDR2	TITWEGEGTD
14	hzB7v7、hzB7v11、 hzB7v15、 hzB7v19、 hzB7v20、 hzB7v21、 hzB7v23、hzB7v24 及hzB7v28之CDR2	TITWDAEGTD
22	hzB7v12之CDR2	TITWSGEGTD
27	hzB7v16之CDR2	TITWEGESTD
29	hzB7v17之CDR2	TITWEGEGTY
31	hzB7v18之CDR2	TITWEGESTY
75	hzB7v25之CDR2	TITWSAEGTD
76	hzB7v26、hzB7v30 及hzB7v36之CDR2	TITWDAGGTD

77	hzB7v27、hzB7v29 及hzB7v35之CDR2	TITWDAEGTY
78	hzB7v31及hzB7v37 之CDR2	TITWDAGGTY
79	hzB7v33及hzB7v39 之CDR2	TITWSAEGTY
80	hzB7v34及hzB7v40 之CDR2	TITWSAGGTD
5	B7、hzB7v1、 hzB7v2、hzB7v3、 hzB7v4、hzB7v5、 hzB7v6、hzB7v7、 hzB7v10、 hzB7v11、 hzB7v12、 hzB7v16、hzB7v17 及hzB7v18之CDR3	GSPELQYDS
16	hzB7v8及hzB7v13之 CDR3	GSPELQYES
18	hzB7v9、hzB7v14、 hzB7v15、 hzB7v19、 hzB7v20、 hzB7v21、 hzB7v23、 hzB7v24、 hzB7v25、 hzB7v26、 hzB7v27、 hzB7v28、 hzB7v29、 hzB7v30、 hzB7v31、 hzB7v33、 hzB7v34、 hzB7v35、 hzB7v36、 hzB7v37、hzB7v39 及hzB7v40之CDR3	GSPELQYDT
6	hzB7v1 VHH	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLS CAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWDGEGTDYAESV KGRFTISRDNKNTLYLQMS SLRAEDTAVYYCAKGSPELQY DSWGQGTLVTVK <u>PXX</u> 其中各X係Gly或不存在
7	hzB7v2 VHH	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLS CAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWDGEGTDYAESV KGRFTISRDNKNTVYLYLQMS SSL

		RAEDTAVYYCAKGSPELQYDSWGQGLVTVKPXX 其中各X係Gly或不 <b>存在</b>
8	hzB7v3 VHH	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWDGEGTDYAESMKGRFTISRDNAKNTVYLMQSSL RAEDTAVYYCAKGSPELQYDSWGQGLVTVKPXX 其中各X係Gly或不 <b>存在</b>
9	hzB7v4 VHH	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWDGEGTDYAESMKGRFTISRDNAKSTVYLMQSSL RAEDTAVYYCAKGSPELQYDSWGQGLVTVKPXX 其中各X係Gly或不 <b>存在</b>
10	hzB7v5 VHH	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWDGEGTDYAESMKGRFTISRDNAKSTVYLMQSSL RAEDTAVYVCAKGSPELQYDSWGQGLVTVKPXX 其中各X係Gly或不 <b>存在</b>
11	hzB7v6 VHH	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWEGETDYAESMKGRFTISRDNAKSTVYLMQSSL RAEDTAVYVCAKGSPELQYDSWGQGLVTVKPXX 其中各X係Gly或不 <b>存在</b>
13	hzB7v7 VHH	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWDAEGTDYAESMKGRFTISRDNAKSTVYLMQSSL RAEDTAVYVCAKGSPELQYDSWGQGLVTVKPXX 其中各X係Gly或不 <b>存在</b>
15	hzB7v8 VHH	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWDGEGTDYAESMKGRFTISRDNAKSTVYLMQSSL RAEDTAVYVCAKGSPELQYESWGQGLVTVKPXX 其中各X係Gly或不 <b>存在</b>
17	hzB7v9 VHH	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWDGEGTDYAESMKGRFTISRDNAKSTVYLMQSSL RAEDTAVYVCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKPXX 其中各X係Gly或不 <b>存在</b>
19	hzB7v10 VHH	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWEGETDYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLMQSSL RAEDTAVYYCAKGSPELQYDSWGQGLVTVKPGG
20	hzB7v11 VHH	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWDAEGTDYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLMQSSL RAEDTAVYYCAKGSPELQYDSWGQGLVTVKPXX 其中各X係Gly或不 <b>存在</b>
21	hzB7v12 VHH	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWSGEGTDYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLMQSSL RAEDTAVYYCAKGSPELQYDSWGQGLVTVKPXX 其中各X係Gly或不 <b>存在</b>
23	hzB7v13 VHH	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWDGEGTDYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLMQSSL RAEDTAVYYCAKGSPELQYESWGQGLVTVKPXX 其中各X係Gly或不 <b>存在</b>
24	hzB7v14 VHH	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK

		GLEWVSTITWDGEGTDYAESVKGRFTISRDNKNTVYLOQMSSL RAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKPXX 其中各X係Gly或不存在
25	hzB7v15 VHH	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWDAEGTDYAESVKGRFTISRDNKNTVYLOQMSSL RAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKPXX 其中各X係Gly或不存在
26	hzB7v16 VHH	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWEGESTDYAESVKGRFTISRDNKNTVYLOQMSSL RAEDTAVYYCAKGSPELQYDSWGQGLVTVKPXX 其中各X係Gly或不存在
28	hzB7v17 VHH	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWEGEGTYAESVKGRFTISRDNKNTVYLOQMSSL RAEDTAVYYCAKGSPELQYDSWGQGLVTVKPGG
30	hzB7v18 VHH	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWEGESTYYAESVKGRFTISRDNKNTVYLOQMSSL RAEDTAVYYCAKGSPELQYDSWGQGLVTVKPXX 其中各X係Gly或不存在
81	hzB7v19 VHH	QVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWDAEGTDYAESVKGRFTISRDNKNTVYLOQMSSL RAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKP
82	hzB7v20 VHH	EVQLVQSGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWDAEGTDYAESVKGRFTISRDNKNTVYLOQMSSL RAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKP
83	hzB7v21 VHH	QVQLVQSGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWDAEGTDYAESVKGRFTISRDNKNTVYLOQMSSL RAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKP
84	hzB7v23 VHH	QVQLVQSGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDSYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWDAEGTDYAESVKGRFTISRDNKNTVYLOQMSSL RAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKP
85	hzB7v24 VHH	QVQLVQSGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWDAEGTDYAESVKGRFTISRDNKNTVYLOQMSSL RAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKP
86	hzB7v25 VHH	QVQLVQSGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWSAEGTDYAESVKGRFTISRDNKNTVYLOQMSSL RAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKP
87	hzB7v26 VHH	QVQLVQSGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWDAGGTDYAESVKGRFTISRDNKNTVYLOQMSSL RAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKP
88	hzB7v27 VHH	QVQLVQSGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWDAEGTYAESVKGRFTISRDNKNTVYLOQMSSL RAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKP
89	hzB7v28 VHH	QVQLVQSGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWDAEGTDYAAPVKGRFTISRDNKNTVYLOQMSSL RAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKP
90	hzB7v29 VHH	QVQLVQSGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWDAEGTYAAPVKGRFTISRDNKNTVYLOQMSSL

		RAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKP
91	hzB7v30 VHH	QVQLVQSGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWDAGGTDYAAPVKGRFTISRDNKNTVYQLQMSSL RAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKP
92	hzB7v31 VHH	QVQLVQSGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWDAGGTYAAPVKGRFTISRDNKNTVYQLQMSSL RAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKP
93	hzB7v33 VHH	QVQLVQSGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWSAEGTYAAPVKGRFTISRDNKNTVYQLQMSSL RAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKP
94	hzB7v34 VHH	QVQLVQSGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWSAGGTDYAAPVKGRFTISRDNKNTVYQLQMSSL RAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKP
99	hzB7v35 VHH	QVQLVQSGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWDAEGTYAAPVKGRFTISRDNKNTVYQLQMSSL RAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKP
95	hzB7v36 VHH	QVQLVQSGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWDAGGTDYAAPVKGRFTISRDNKNTVYQLQMSSL RAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKP
96	hzB7v37 VHH	QVQLVQSGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWDAGGTYAAPVKGRFTISRDNKNTVYQLQMSSL RAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKP
97	hzB7v39 VHH	QVQLVQSGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWSAEGTYAAPVKGRFTISRDNKNTVYQLQMSSL RAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKP
98	hzB7v40 VHH	QVQLVQSGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWSAGGTDYAAPVKGRFTISRDNKNTVYQLQMSSL RAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKP
100	hzB7v41 VHH	QVQLVQSGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSTITWDAGGTYAAPVKGRFTISRDNKNTVYQLQMSSL RAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVRP
32	人類IgG1 Fc區	DKTHTCPPC PPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK
33	人類IgG1 Fc xELL	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
34	Fc區M252Y及 M428V (YV) S354C T366W杵	DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LYISRTPEVT CVVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPCRDELTK NQVSLWCLVK GFYPSDIAVE

		WESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVVHE ALHNHYTQKS LSLSPGK
35	Fc區M252Y、 M428V、H435R (YVR) T366S、 L368A、Y407V白	DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LYISRTPEVT CVVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVCT LPPSRDELTK NQVSLSCAVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLVSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVVHE ALHNRYTQKS LSLSPGK
36	Fc區xELL H435R	DKTHTC PPCPAPGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNRYTQK SLSLSPGK
37	Fc區xELL M252Y及 M428V (YV)	DKTHTC PPCPAPGGPS VFLFPPKPKD TLYISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVVH EALHNHYTQK SLSLSPGK
38	Fc區xELL M252Y及 M428L (YL)	DKTHTC PPCPAPGGPS VFLFPPKPKD TLYISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVLH EALHNHYTQK SLSLSPGK
39	Fc區xELL M252Y、 M428L、H435R (YLR)	DKTHTC PPCPAPGGPS VFLFPPKPKD TLYISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVLH EALHNRYTQK SLSLSPGK
40	Fc區xELL M252Y、 M428V、H435R (YVR)	DKTHTC PPCPAPGGPS VFLFPPKPKD TLYISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVVH EALHNRYTQK SLSLSPGK
41	Fc區xELL S354C T366W杵	DKTHTC PPCPAPGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPCRDELTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK
42	Fc區xELL H435R S354C T366W杵	DKTHTC PPCPAPGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA

		KGQPREPQVY TLPPCRDELTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLDSGDSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNRYTQK SLSLSPGK
43	Fc區xELL M252Y及 M428V (YV) S354C T366W杵	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KLSLSPGK
44	Fc區xELL M252Y及 M428L (YL) S354C T366W杵	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KLSLSPGK
45	Fc區xELL M252Y、 M428L、H435R (YLR) S354C T366W 杵	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQ KLSLSPGK
46	Fc區xELL M252Y、 M428V、H435R (YVR) S354C T366W杵	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQ KLSLSPGK
47	Fc區xELL T366S、 L368A、Y407V白	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLP PSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KLSLSPGK
48	Fc區xELL H435R、 T366S、L368A、 Y407V白	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLP PSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQ KLSLSPGK
49	Fc區xELL M252Y及 M428V (YV) T366S、L368A、 Y407V白	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLP PSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KLSLSPGK
50	Fc區xELL M252Y及 M428L (YL)	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL

	T366S、L368A、Y407V <sub>白</sub>	HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLP PSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
51	Fc <sub>區</sub> xELL M252Y、M428L、H435R (YLR) T366S、L368A、Y407V <sub>白</sub>	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLP PSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHNRYTQ KSLSLSPGK
52	Fc <sub>區</sub> xELL M252Y、M428V、H435R (YVR) T366S、L368A、Y407V <sub>白</sub>	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLP PSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEALHNRYTQ KSLSLSPGK
53	Fc <sub>區</sub> H435R	DKTHTCPPCP APELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLDSGDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNRYTQK SLSLSPGK
54	Fc <sub>區</sub> M252Y及M428V (YV)	DKTHTCPPCP APELLGGPS VFLFPPKPKD TLYISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLDSGDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVVH EALHNHYTQK SLSLSPGK
55	Fc <sub>區</sub> M252Y及M428L (YL)	DKTHTCPPCP APELLGGPS VFLFPPKPKD TLYISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLDSGDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVLH EALHNHYTQK SLSLSPGK
56	Fc <sub>區</sub> M252Y、M428L、H435R (YLR)	DKTHTCPPCP APELLGGPS VFLFPPKPKD TLYISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLDSGDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVLH EALHNRYTQK SLSLSPGK
57	Fc <sub>區</sub> M252Y、M428V、H435R (YVR)	DKTHTCPPCP APELLGGPS VFLFPPKPKD TLYISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLDSGDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVVH EALHNRYTQK SLSLSPGK

58	Fc區S354C T366W 杵	DKTHTCPPCP APELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSH E DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPCRDEL T KNQVSLWCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK
59	Fc區H435R S354C T366W杵	DKTHTCPPCP APELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSH E DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPCRDEL T KNQVSLWCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNRYTQK SLSLSPGK
60	Fc區M252Y及 M428L (YL) S354C T366W杵	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHNH YTQKSLSLSPGK
61	Fc區M252Y、 M428L、H435R (YLR) S354C T366W 杵	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHNR YTQKSLSLSPGK
62	Fc區M252Y、 M428V、H435R (YVR) S354C T366W杵	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEALHNR YTQKSLSLSPGK
63	Fc區T366S、 L368A、Y407V白	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVC TLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
64	Fc區H435R、 T366S、L368A、 Y407V白	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVC TLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNR YTQKSLSLSPGK
65	Fc區M252Y及 M428V (YV) T366S、L368A、 Y407V白	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVC TLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEALHNH YTQKSLSLSPGK

66	Fc區M252Y及 M428L (YL) T366S、L368A、 Y407V白	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVC TLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSCSVLHEALHNNH YTQKSLSLSPGK
67	Fc區M252Y、 M428L、H435R (YLR) T366S、 L368A、Y407V白	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVC TLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSCSVLHEALHNR YTQKSLSLSPGK
68	Fc區xELL P329G、 H435R、T366S、 L368A、Y407V白 ΔK447	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLP PSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSCVMHEALHNRYTQ KSLSLSPG
69	Fc區xELL P329G、 S354C、T366W杵 ΔK447	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLTP PCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSCVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
70	Fc區IgG1 xELL S354C、T366W杵 ΔK447	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLTP PCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSCVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
101	Fc區xELL H435R、 T366S、L368A、 Y407V白ΔK447	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLP PSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSCVMHEALHNRYTQ KSLSLSPG
102	Fc區S354C T366W 杵、ΔK447	DKTHTCPPCP APELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPCRDELTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAV EWESNGQOPEN NYKTTPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFCFSCVMH EALHNHYTQK SLSLSPG
103	Fc區H435R S354C T366W杵、ΔK447	DKTHTCPPCP APELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPCRDELTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAV EWESNGQOPEN NYKTTPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFCFSCVMH EALHNRYTQK SLSLSPG

104	Fc區M252Y及 M428L (YL) S354C T366W杵、ΔK447	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVLHEALHNNH YTQKSLSLSPG
105	Fc區M252Y、 M428L、H435R (YLR) S354C T366W 杵、ΔK447	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVLHEALHNR YTQKSLSLSPG
106	Fc區M252Y、 M428V、H435R (YVR) S354C T366W杵、ΔK447	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVHEALHNR YTQKSLSLSPG
107	Fc區T366S、 L368A、Y407V白、 ΔK447	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVC TLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNNH YTQKSLSLSPG
108	Fc區H435R、 T366S、L368A、 Y407V白、ΔK447	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVC TLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNR YTQKSLSLSPG
109	Fc區M252Y及 M428V (YV) T366S、L368A、 Y407V白、ΔK447	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVC TLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVHEALHNNH YTQKSLSLSPG
110	Fc區M252Y及 M428L (YL) T366S、L368A、 Y407V白、ΔK447	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVC TLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVLHEALHNNH YTQKSLSLSPG
111	Fc區M252Y、 M428L、H435R (YLR) T366S、 L368A、Y407V白、 ΔK447	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVC TLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVLHEALHNR YTQKSLSLSPG

71	野生型人類IL-2	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LNGINNYKNPKLTRMLTFK FYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSII STLT
112	連接子1	GGGG
113	連接子2	GGSGGS
114	連接子3	GGSSGS

```

<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing nonEnglishFreeTextLanguageCode="tw" dtdVersion="V1_3"
fileName="C249070SEQA.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.1.2"
productionDate="2022-10-12">
  <ApplicantFileReference>01202-0031-00PCT</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>63/223,786</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2021-07-30</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="tw">美商英伊布里克斯公司(INHIBRX,
INC.)</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>INHIBRX, INC.</ApplicantNameLatin>
  <InventorName languageCode="tw">約翰 C 湯門(TIMMER, John C.)</InventorName>
  <InventorNameLatin>TIMMER, John C.</InventorNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="tw">CD8結合多肽及其用途</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>114</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>235</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..235</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier id="q1">
              <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>misc_feature - Human CD8a, precursor (signal
sequence is amino acids 1-21)</INSDQualifier_value>
              <NonEnglishQualifier_value>misc_feature - 人類CD8a, 前驅體(信號序列係胺基
酸1-21)</NonEnglishQualifier_value>
            </INSDQualifier>
          </INSDFeature_qual>
        </INSDFeature>
      </INSDSeq_feature-table>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>
</ST26SequenceListing>

```

```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..235</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q2">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MALPVTALLLPLALLLHAARPSQFRVSPLDRTWNLGETVELKCQVLLSNPTSGCSWLFQPRG
AAASPTFLLYLSQNKPKAAEGLDTRFSGKRLGDTFVLTLSDFRRENEGYYFCSALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPA
PRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRRRVCKCPRPVV
KSGDKPSLSARYV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q3">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: B7 VHH</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成: B7 VHH</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
</INSDSeq>

```

```

<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>119..120</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q4">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>misc_feature - Each X is G or is
absent</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>misc_feature - 各X係G或不存在
</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q5">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGGGLVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWDGEGTDYAE
SMKGRFTISRDNKSTVYLMNGLKSEDTAVYVCAKGSPELQYDSWGQGTQVTVKPXX</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>

```

```

<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q6">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Synthetic: CDR1 of B7, hzB7v1, hzB7v2, hzB7v3,
hzB7v4, hzB7v5, hzB7v6, hzB7v7, hzB7v8, hzB7v9, hzB7v10, hzB7v11,
hzB7v12, hzB7v13, hzB7v14, hzB7v15, hzB7v16, hzB7v17, hzB7v18, hzB7v19, hzB7v20,
hzB7v21, hzB7v25, hzB7v26, hzB7v27, hzB7v28, hzB7v29,</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成：B7、hzB7v1、hzB7v2、hzB7v3、hzB7v4、
hzB7v5、hzB7v6、hzB7v7、hzB7v8、hzB7v9、hzB7v10、hzB7v11、hzB7v12、hzB7v13、
hzB7v14、hzB7v15、hzB7v16、hzB7v17、hzB7v18、hzB7v19、hzB7v20、hzB7v21、
hzB7v25、hzB7v26、hzB7v27、hzB7v28、hzB7v29之CDR1</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q7">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>misc_feature - CDR1 of hzB7v31, hzB7v33, hzB7v34,
hzB7v35, hzB7v36, hzB7v37, hzB7v39, and hzB7v40</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>misc_feature - hzB7v31、hzB7v33、hzB7v34、
hzB7v35、hzB7v36、hzB7v37、hzB7v39及hzB7v40之CDR1</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q8">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GFTFDDYAMS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q9">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: CDR2 of B7, hzB7v1, hzB7v2, hzB7v3,
hzB7v4, hzB7v5, hzB7v8, hzB7v9, hzB7v13, and hzB7v14</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：B7、hzB7v1、hzB7v2、hzB7v3、hzB7v4、
hzB7v5、hzB7v8、hzB7v9、hzB7v13及hzB7v14之CDR2</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <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_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TITWDGEGTD</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q11">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: CDR3 of B7, hzB7v1, hzB7v2, hzB7v3,
hzB7v4, hzB7v5, hzB7v6, hzB7v7, hzB7v10, hzB7v11, hzB7v12, hzB7v16, hzB7v17,
and hzB7v18</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：B7、hzB7v1、hzB7v2、hzB7v3、hzB7v4、
hzB7v5、hzB7v6、hzB7v7、hzB7v10、hzB7v11、hzB7v12、hzB7v16、hzB7v17及hzB7v18之
CDR3</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q12">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GSPELQYDS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 6" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q13">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v1 VHH</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成: hzB7v1 VHH</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>119..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q14">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>misc_feature - Each X is G or is
absent</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>misc_feature - 各X係G或不存在
</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q15">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWDGEGTDYAE
SVKGRFTISRDNKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCAKGSPELQYDSWGQGLVTVKPKXX</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q16">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v2 VHH</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：hzB7v2 VHH</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<INSDFeature_location>119..120</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q17">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>misc_feature - Each X is G or is
absent</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>misc_feature - 各X係G或不存在
</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q18">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWDGEGTDYAE
SVKGRFTISRDNKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCAKGSPELQYDSWGQGLVTVKPKXX</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 8" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>

```

```

<INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q19">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v3 VHH</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成: hzB7v3 VHH</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>119..120</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q20">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>misc_feature - Each X is G or is
absent</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>misc_feature - 各X係G或不存在
</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q21">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWDGEGTDYAE
SMKGRFTISRDNKNTVYLQMSLRAEDTAVYYCAKGSPELQYDSWGQGLTVTKPXX</INSDSeq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 9" >
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier id="q22">
          <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v4 VHH</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成: hzB7v4 VHH</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>119..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier id="q23">
          <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>misc_feature - Each X is G or is
absent</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>misc_feature - 各X係G或不存在
</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>

```

```

</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q24">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWDGEGTDYAE
SMKGRFTISRDNKSTVYLQMSLRAEDTAVYYCAKGSPELQYDSWGQGLVTVKPKXX</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q25">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v5 VHH</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成: hzB7v5 VHH</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>119..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q26">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>misc_feature - Each X is G or is
            absent</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>misc_feature - 各X係G或不存在
          </NonEnglishQualifier_value>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q27">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWDGEGTDYAE
SMKGRFTISRDNKSTVYLQMSLRAEDTAVYVCAKGSPELQYDSWGQGLVTVKPKXX</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q28">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v6 VHH</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成: hzB7v6 VHH</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>119..120</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q29">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>misc_feature - Each X is G or is
absent</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>misc_feature - 各X係G或不存在
</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q30">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWEGEGTDYAE
SMKGRFTISRDNKSTVYLQMSLRAEDTAVYVCAKGSPELQYDSWGQGLTVTVKPKXX</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```

```

<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q31">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic: CDR2 of hzB7v6 and
hzB7v10</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成：hzB7v6及hzB7v10之
CDR2</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q32">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TITWEGEGTD</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>

```

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q33">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v7 VHH</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成: hzB7v7 VHH</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>119..120</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q34">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>misc_feature - Each X is G or is
absent</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>misc_feature - 各X係G或不存在
</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q35">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>

```

```

</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWDAEGTDYAE
SMKGRFTISRDNKSTVYLQMSLRAEDTAVYVCAKGSPELQYDSWGQGLTVTKPXX</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q36">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Synthetic: CDR2 of hzB7v7, hzB7v11, hzB7v15,
hzB7v19, hzB7v20, hzB7v21, hzB7v23, hzB7v24, and hzB7v28</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成：hzB7v7、hzB7v11、hzB7v15、hzB7v19、
hzB7v20、hzB7v21、hzB7v23、hzB7v24及hzB7v28之CDR2</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q37">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>

```

```

</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TITWDAEGTD</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q38">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v8 VHH</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成: hzB7v8 VHH</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>119..120</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q39">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>misc_feature - Each X is G or is
absent</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>misc_feature - 各X係G或不存在
</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>

```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q40">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWDGEGTDYAE
SMKGRFTISRDNKSTVYLQMSLRAEDTAVYVCAKGSPELQYESWGQGLVTVKPKXX</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>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q41">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: CDR3 of hzB7v8 and
hzB7v13</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：hzB7v8及hzB7v13之
CDR3</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>

```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q42">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GSPELQYES</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q43">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v9 VHH</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成: hzB7v9 VHH</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>119..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q44">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>misc_feature - Each X is G or is
absent</INSDQualifier_value>

```

```

      <NonEnglishQualifier_value>misc_feature - 各X係G或不存在
    </NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q45">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWDGEGTDYAE
SMKGRFTISRDNKSTVYLQMSLRAEDTAVYVCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKPKXX</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q46">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: CDR3 of hzB7v9, hzB7v14, hzB7v15,
hzB7v19, hzB7v20, hzB7v21, hzB7v23, hzB7v24, hzB7v25, hzB7v26, hzB7v27,
hzB7v28, hzB7v29, hzB7v30, hzB7v31, hzB7v33, hzB7v34, hzB7v35, hzB7v36, hzB7v37,

```

```

hzB7v39, and hzB7v40</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成：hzB7v9、hzB7v14、hzB7v15、hzB7v19、
hzB7v20、hzB7v21、hzB7v23、hzB7v24、hzB7v25、hzB7v26、hzB7v27、hzB7v28、
hzB7v29、hzB7v30、hzB7v31、hzB7v33、hzB7v34、hzB7v35、hzB7v36、hzB7v37、
hzB7v39及hzB7v40之CDR3</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q47">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GSPELQYDT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q48">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v10 VHH</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成: hzB7v10 VHH</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q49">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWEGETDYAE
SVKGRFTISRDNKNTVYLMSSLRAEDTAVYYCAKGSPELQYDSWGQGLVTVKPGG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q50">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v11 VHH</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成: hzB7v11 VHH</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>119..120</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q51">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>misc_feature - Each X is G or is
absent</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>misc_feature - 各X係G或不存在
</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q52">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWDAEGTDYAE
SVKGRFTISRDNKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCAKGSPELQYDSWGQGLVTVKPKXX</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>

```

```

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q53">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v12 VHH</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成: hzB7v12 VHH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>119..120</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q54">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>misc_feature - Each X is G or is
absent</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>misc_feature - 各X係G或不存在
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q55">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>

```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWSGEGTDYAE
SVKGRFTISRDNKNTVYLMSSLRAEDTAVYYCAKGSPELQYDSWGQGLVTVKPKXX</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>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q56">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: CDR2 of hzB7v12</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：hzB7v12之
CDR2</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q57">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TITWSGEGTD</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 23" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q58">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v13 VHH</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成: hzB7v13 VHH</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>119..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q59">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>misc_feature - Each X is G or is
absent</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>misc_feature - 各X係G或不存在
</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>

```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q60">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWDGEGTDYAE
SVKGRFTISRDNKNTVYLMSSLRAEDTAVYYCAKGSPELQYESWGQGLVTVKPKXX</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q61">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v14 VHH</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成: hzB7v14 VHH</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>119..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q62">

```

```

    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>misc_feature - Each X is G or is
absent</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>misc_feature - 各X係G或不存在
</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q63">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWDGEGTDYAE
SVKGRFTISRDNKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLTVTKPXX</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q64">

```

```

    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v15 VHH</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成：hzB7v15 VHH</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>119..120</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q65">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>misc_feature - Each X is G or is
absent</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>misc_feature - 各X係G或不存在
</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q66">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWDAEGTDYAE
SVKGRFTISRDNKNTVYVYLQMSSLRAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKPKXX</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<SequenceData sequenceIDNumber=" 26" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q67">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v16 VHH</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成: hzB7v16 VHH</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>119..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q68">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>misc_feature - Each X is G or is
absent</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>misc_feature - 各X係G或不存在
</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q69">

```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWEGESTDYAE
SVKGRFTISRDNAKNTVYLMSSLRAEDTAVYYCAKGSPELQYDSWGQGLVTVKPKXX</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>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q70">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: CDR2 of hzB7v16</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：hzB7v16之
CDR2</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q71">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TITWEGESTD</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="28" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q72">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v17 VHH</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：hzB7v17 VHH</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q73">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWEGEGTYYAE
SVKGRFTISRDNAKNTVYLMSSLRAEDTAVYYCAKGSPELQYDSWGQGLVTVKPGG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q74">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: CDR2 of hzB7v17</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：hzB7v17之
CDR2</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q75">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>TITWEGEGTY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 30" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q76">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v18 VHH</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成: hzB7v18 VHH</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>119..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q77">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>misc_feature - Each X is G or is
absent</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>misc_feature - 各X係G或不存在
</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>

```

```

<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q78">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWEGESTYYAE
SVKGRFTISRDNKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCAKGSPELQYDSWGQGLVTVKPKXX</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="31">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q79">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: CDR2 of hzB7v18</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：hzB7v18之
CDR2</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>

```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q80">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TITWEGESTY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="32">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q81">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>misc_feature - human IgG1 Fc
region</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>misc_feature - 人類IgG1 Fc區
</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q82">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>224</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q83">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>misc_feature - human IgG1 Fc
xELL</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>misc_feature - 人類IgG1 Fc
xELL</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>

```

```

<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q84">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSP
GK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier id="q85">
          <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region M252Y and M428V (YV) S354C
T366W knob</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區M252Y及M428V (YV) S354C T366W杵
</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

```

```

<INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q86">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQ
VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVVEALHNHYTQKSLS
LSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="35">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q87">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region M252Y, M428V, H435R (YVR)
T366S, L368A, Y407V hole</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區M252Y、M428V、H435R (YVR) T366S、
L368A、Y407V 白</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q88">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQ
VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEALHNRVTQKSLS
LSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="36">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>224</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q89">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region xELL
H435R</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區xELL
H435R</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature>
      </INSDSeq_feature-table>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q90">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSRDELTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNRYSYQKLSLSLSP
GK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="37">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>224</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q91">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region xELL M252Y and M428V
(YV)</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區xELL M252Y及M428V
(YV)</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q92">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEALHNHYTQKLSLSLSP
GK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="38">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>224</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q93">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region xELL M252Y and M428L
(YL)</INSDQualifier_value>

```

```

      <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區xELL M252Y及M428L
(YL)</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q94">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHNHYTQKLSLSLSP
GK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="39">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>224</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q95">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>

```

```

      <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region xELL M252Y, M428L, H435R
(YLR)</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區xELL M252Y、M428L、H435R
(YLR)</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q96">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHNRYTQKLSLSLSP
GK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="40">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>224</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>

```

```

    <INSDQualifier id="q97">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region xELL M252Y, M428V, H435R
(YVR)</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區xELL M252Y、M428V、H435R
(YVR)</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q98">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNVSCSVVHEALHNRYTQKLSLSLSP
GK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="41">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>224</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>

```

```

<INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q99">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region xELL S354C T366W
knob</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區xELL S354C T366W杵
</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q100">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSL
WCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSP
GK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="42">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>224</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>

```

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q101">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region xELL H435R S354C T366W
knob</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區xELL H435R S354C T366W杵
</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q102">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSL
WCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNVSCSVMHEALHNRYTQKLSLSLSP
GK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="43">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>224</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```

```

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q103">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region xELL M252Y and M428V (YV) S354C
T366W knob</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區xELL M252Y及M428V (YV) S354C T366W杵
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q104">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSL
WCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNVSCSVVHEALHNHYTQKSLSLSP
GK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="44">
  <INSDSeq>

```

```

<INSDSeq_length>224</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q105">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region xELL M252Y and M428L (YL) S354C
T366W knob</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區xELL M252Y及M428L (YL) S354C T366W杵
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q106">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSL
WCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNCSVLHEALHNHYTQKSLSLSP
GK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<SequenceData sequenceIDNumber=" 45" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>224</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q107">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region xELL M252Y, M428L, H435R (YLR)
S354C T366Wknob</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區xELL M252Y、M428L、H435R (YLR) S354C
T366W杵</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q108">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSL
WCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHNRYTQKSLSLSP
GK</INSDSeq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="46">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>224</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier id="q109">
          <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region xELL M252Y, M428V, H435R (YVR)
S354C T366Wknob</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區xELL M252Y、M428V、H435R (YVR) S354C
T366W杆</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q110">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSL
WCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSIVVHEALHNRYSYQKLSLSLSP

```

```

GK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="47">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>224</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q111">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region xELL T366S, L368A, Y407V
hole</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區xELL T366S、L368A、Y407V白
          </NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q112">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSL

```

```

SCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSOSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 48" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>224</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q113">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region xELL H435R, T366S, L368A, Y407V
hole</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區xELL H435R、T366S、L368A、Y407V白
</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q114">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSL
SCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNRYTQKSLSLSP
GK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="49">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>224</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q115">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region xELL M252Y and M428V (YV)
T366S, L368A, Y407V hole</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區xELL M252Y及M428V (YV) T366S、
L368A、Y407V白</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q116">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>

```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSL
SCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVVEALHNHYTQKSLSLSP
GK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="50">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>224</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q117">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region xELL M252Y and M428L (YL)
T366S, L368A, Y407V hole</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區xELL M252Y及M428L (YL) T366S、
L368A、Y407V白</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q118">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSL
SCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVLHEALHNHYTQKLSLSLSP
GK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="51">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>224</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q119">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region xELL M252Y, M428L, H435R (YLR)
T366S, L368A, Y407V hole</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區xELL M252Y、M428L、H435R (YLR)
T366S、L368A、Y407V白</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q120">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSL
SCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVLHEALHNRYTQKLSLSLSP
GK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="52">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>224</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q121">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region xELL M252Y, M428V, H435R (YVR)
T366S, L368A, Y407V hole</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區xELL M252Y、M428V、H435R (YVR)
T366S、L368A、Y407V白</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<INSDQualifier id="q122">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSL
SCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSIVVHEALHNRYTQKLSLSLSP
GK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="53">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q123">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region H435R</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區H435R</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<INSDQualifier id="q124">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNRYTQKSLS
LSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="54">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q125">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region M252Y and M428V
(YV)</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區M252Y及M428V
(YV)</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q126" >
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVVHEALHNHYTQKSLS
LSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="55" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q127" >
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region M252Y and M428L
(YL)</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區M252Y及M428L
(YL)</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>

```

```

<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q128">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVLHEALHNHYTQKSLS
LSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="56">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q129">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region M252Y, M428L, H435R
(YLR)</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區M252Y、M428L、H435R
(YLR)</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

```

```

<INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q130">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHNRYTQKSLS
LSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="57">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q131">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region M252Y, M428V, H435R
(YVR)</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區M252Y、M428V、H435R
(YVR)</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q132">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEALHNRYTQKSLS
LSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="58">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q133">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region S354C T366W
knob</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區S354C T366W杵
          </NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature>
      </INSDSeq_feature-table>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q134">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQ
VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="59">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q135">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region H435R S354C T366W
knob</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區H435R S354C T366W杵
          </NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q136">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQ
VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNRVTQKSLS
LSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="60">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q137">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region M252Y and M428L (YL) S354C
T366W knob</INSDQualifier_value>

```

```

      <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區M252Y及M428L (YL) S354C T366W杵
</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q138">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQ
VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHNHYTQKSLS
LSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="61">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q139">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>

```

```

      <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region M252Y, M428L, H435R (YLR) S354C
T366W knob</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區M252Y、M428L、H435R (YLR) S354C
T366W杵</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q140">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQ
VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVLHEALHNRYTQKSL
LSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="62">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>

```

```

    <INSDQualifier id="ql41">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region M252Y, M428V, H435R (YVR) S354C
T366W knob</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區M252Y、M428V、H435R (YVR) S354C
T366W杵</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="ql42">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQ
VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSIVVHEALHNRYTQKSL
LSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="63">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>

```

```

<INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="ql43">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region T366S, L368A, Y407V
hole</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區T366S、L368A、Y407V白
</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="ql44">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQ
VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="64">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>

```

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q145">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region H435R, T366S, L368A, Y407V
hole</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區H435R、T366S、L368A、Y407V白
</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q146">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQ
VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYSYQKLS
LSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="65">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```

```

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q147">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region M252Y and M428V (YV) T366S,
L368A, Y407Vwhole</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區M252Y及M428V (YV) T366S、L368A、
Y407V白</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q148">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQ
VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVVEALHNHYTQKSLS
LSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="66">
  <INSDSeq>

```

```

<INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q149">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region M252Y and M428L (YL) T366S,
L368A, Y407Vwhole</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區M252Y及M428L (YL) T366S、L368A、
Y407V白</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q150">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQ
VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVLHEALHNHYTQKSLS
LSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<SequenceData sequenceIDNumber=" 67" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q151">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region M252Y, M428L, H435R (YLR)
T366S, L368A, Y407V hole</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區M252Y、M428L、H435R (YLR) T366S、
L368A、Y407V白</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q152">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPISRDELTKNQ
VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVLHEALHNRVTQKSLS
LSPGK</INSDSeq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="68">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>223</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..223</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q153">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region xELL P329G, H435R, T366S,
L368A, Y407V holedeltaK447</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區xELL P329G、H435R、T366S、L368A、
Y407V白ΔK447</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..223</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q154">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSL
SCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNRYSYTKSLSLSP

```

```

G</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 69" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>223</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..223</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q155">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region xELL P329G, S354C, T366W knob
            deltaK447</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區xELL P329G、S354C、T366W杵
            ΔK447</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..223</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q156">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
  NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSL

```

```

WCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
G</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="70">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>223</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..223</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q157">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc regionIgG1 xELL S354C, T366W
knobdeltaK447</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區IgG1 xELL S354C、T366W杵
ΔK447</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..223</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q158">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSL
WCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
G</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="71">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>133</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..133</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q159">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>misc_feature - Wild type human IL-
2</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>misc_feature - 野生型人類IL-
2</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..133</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q160">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>

```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LNGINNYKNPKLTRMLTFK FYMPKKATELKHLQCLEEE
LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT</INSDSeq
_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="72">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>368</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..368</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q161">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: CD8a-IgV LFc antigen for immunization
(signal sequence is amino acids 1-21)</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：用於進行免疫之CD8a-IgV LFc抗原(信號序列
係胺基酸1-21)</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..368</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q162">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MALPVTALLLPLALLLHAARPSQFRVSPLDRTWNLGETVELKQCQVLLSNPTSGCSWLFQPRG
AAASPTFLLYLSQNKPKAAEGLDTRFSGKRLGDTFVLTLSDFRRENEGYYFCSALSNSIMYFSHFVFPVFLPAKTGGSGG
GGCPPCPAPELPGGPSVFVFPKPKDVLISGRPEVTCVVVDVGKEDPEVNFNWIYIDGVEVRTANTKPKKEEQFNSTYRVV
SVLPIQHQDWLTGKEFKCKVNNKALPAPIERTISKAKGQTREPQVYTLAPHREELAKDTSVTCVVKGFYPADINVEWQR
NGQPESEGTYANTPPQLDNDGTYFLYKLSVKGKNTWQRGETLTCVVMHEALHNHYTQKSIQSGLGK</INSDSeq_sequ
ence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="73">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q163">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: CDR1 of hzB7v23</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：hzB7v23之
CDR1</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q164">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GFTFDSYAMS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="74">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q165">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: CDR1 of hzB7v24</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：hzB7v24之
CDR1</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q166">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>

```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GFTFSSYAMS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="75">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q167">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: CDR2 of hzB7v25</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：hzB7v25之
CDR2</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q168">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>TITWSAEGTD</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="76" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q169" >
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: CDR2 of hzB7v26, hzB7v30, and
hzB7v36</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：hzB7v26、hzB7v30及hzB7v36之
CDR2</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q170" >
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>

```

```

</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TITWDAGGTD</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="77">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q171">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Synthetic: CDR2 of hzB7v27, hzB7v29, and
hzB7v35</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成：hzB7v27、hzB7v29及hzB7v35之
CDR2</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q172">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>

```

```

    <INSDSeq_sequence>TITWDAEGTY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="78" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q173" >
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: CDR2 of hzB7v31 and
hzB7v37</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：hzB7v31及hzB7v37之
CDR2</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q174" >
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>TITWDAGGTY</INSDSeq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="79">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier id="q175">
          <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>Synthetic: CDR2 of hzB7v33 and
hzB7v39</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成：hzB7v33及hzB7v39之
CDR2</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q176">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>TITWSAEGTY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>

```

```

</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 80" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q177">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: CDR2 of hzB7v34 and
hzB7v40</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：hzB7v34及hzB7v40之
CDR2</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q178">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>TITWSAGGTD</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<SequenceData sequenceIDNumber=" 81" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q179">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v19 VHH</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：hzB7v19 VHH</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q180">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWDAEGTDYAE
    SVKGRFTISRDNKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKPK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 82" >
  <INSDSeq>

```

```

<INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q181">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v20 VHH</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成: hzB7v20 VHH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q182">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWDAEGTDYAE
SVKGRFTISRDNKNTVYLMSSLRAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKPK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 83" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```

```

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q183">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v21 VHH</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成: hzB7v21 VHH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q184">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWDAEGTDYAE
SVKGRFTISRDNKNTVYLMSSLRAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 84" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>

```

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q185">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v23 VHH</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成: hzB7v23 VHH</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q186">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFD SYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWDAEGTDYAE
SVKGRFTISRDNKNTVY LQMSSLRAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKPK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 85" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>

```

```

<INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q187">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v24 VHH</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成: hzB7v24 VHH</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q188">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWDAEGTDYAE
SVKGRFTISRDNKNTVYLMSSLRAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKPK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 86" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>

```

```

<INSDQualifier id="q189">
  <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v25 VHH</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成：hzB7v25 VHH</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q190">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWSAEGTDYAE
SVKGRFTISRDNKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKPK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="87">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q191">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v26 VHH</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成: hzB7v26 VHH</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q192">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWDAGGTDYAE
SVKGRFTISRDNKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKPK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="88">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q193">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v27 VHH</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成: hzB7v27 VHH</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q194">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWDAEGTYYAE
SVKGRFTISRDNKNTVYLMSSLRAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKPK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="89">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q195">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v28 VHH</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：hzB7v28 VHH</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q196">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWDAEGTDYAA
PVKGRFTISRDNKNTVYLMSSLRAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKPK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="90">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q197">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v29 VHH</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成: hzB7v29 VHH</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
</INSDSeq>

```

```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q198">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWDAEGTYAA
PVKGRFTISRDNKNTVYLQMSLRAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="91">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q199">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v30 VHH</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成: hzB7v30 VHH</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>

```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q200">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWDAGGTDYAA
PVKGRFTISRDNKNTVYLMSSLRAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKPK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="92">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q201">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v31 VHH</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成: hzB7v31 VHH</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>

```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q202">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWDAGGTYAA
PVKGRFTISRDNKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="93">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q203">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v33 VHH</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：hzB7v33 VHH</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q204">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWSAEGTYYAA
PVKGRFTISRDNKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKPK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="94">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q205">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v34 VHH</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成: hzB7v34 VHH</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q206">

```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWSAGGTDYAA
PVKGRFTISRDNKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKPK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 95" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q207">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v36 VHH</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：hzB7v36 VHH</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <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_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGGGEVKPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWDAGGTDYAA
PVKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKPK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 96" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q209">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v37 VHH</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：hzB7v37 VHH</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q210">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGGGEVKPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWDAGGTYAA
PVKGRFTISRDNKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKPK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 97" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q211">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v39 VHH</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成: hzB7v39 VHH</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q212">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGGGEVKPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWSAEGTYAA
PVKGRFTISRDNKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLTVTKP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 98" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q213">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v40 VHH</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成: hzB7v40 VHH</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q214">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QVQLVQSGGGEVKPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWSAGGTDYAA
PVKGRFTISRDNKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLTVTKP</INSDSeq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="99">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q215">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v35 VHH</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成: hzB7v35 VHH</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q216">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QVQLVQSGGGEVKKPGGSLRSLCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWDAEGTYAA
    PVKGRFTISRDNKNTVYVYLMSSLRRAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVKPK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<SequenceData sequenceIDNumber="100">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q217">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: hzB7v41 VHH</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成: hzB7v41 VHH</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q218">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QVQLVQSGGGEVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITWDAGGTYAA
    PVKGRFTISRDNKNTVYLQMSLRAEDTAVYYCAKGSPELQYDTWGQGLVTVRP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="101">
  <INSDSeq>

```

```

<INSDSeq_length>223</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..223</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q219">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region xELL H435R, T366S, L368A, Y407V
holedeltaK447</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區xELL H435R、T366S、L368A、Y407V白
ΔK447</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..223</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q220">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSL
SCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYSYQKLSLSLSP
G</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<SequenceData sequenceIDNumber="102">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>226</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q221">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region S354C T366W knob,
deltaK447</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區S354C T366W杵、
ΔK447</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q222">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQ
VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPG</INSDSeq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="103">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>226</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier id="q223">
          <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region H435R S354C T366W knob,
deltaK447</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區H435R S354C T366W杵、
ΔK447</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q224">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQ
VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNRYSYQKLSLS

```

```

LSPG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="104">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>226</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q225">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region M252Y and M428L (YL) S354C
T366W knob, deltaK447</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區M252Y及M428L (YL) S354C T366W杵、
ΔK447</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q226">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQ

```

```

VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCSVLHEALHNHYTQKSLS
LSPG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="105">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>226</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q227">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region M252Y, M428L, H435R (YLR) S354C
T366W knob, deltaK447</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區M252Y、M428L、H435R (YLR) S354C
T366W杵、ΔK447</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q228">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>

```

```

<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQ
VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHLEAHLNRYTQKSL
LSPG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="106">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>226</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q229">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region M252Y, M428V, H435R (YVR) S354C
T366W knob, deltaK447</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區M252Y、M428V、H435R (YVR) S354C
T366W杵、ΔK447</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q230">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>

```

```

</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQ
VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVVHEALHNRYTQKSLS
LSPG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="107">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>226</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q231">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region T366S, L368A, Y407V hole,
deltaK447</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區T366S、L368A、Y407V白、
ΔK447</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q232">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>

```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPISRDELTKNQ
VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSSFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLS
LSPG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="108">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>226</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q233">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region H435R, T366S, L368A, Y407V
hole, deltaK447</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區H435R、T366S、L368A、Y407V白、
ΔK447</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q234">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQ
VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRVTQKSLS
LSPG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="109">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>226</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q235">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region M252Y and M428V (YV) T366S,
L368A, Y407Vwhole, deltaK447</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區M252Y及M428V (YV) T366S、L368A、
Y407V白、ΔK447</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<INSDQualifier id="q236">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPISRDELTKNQ
VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVPVHEALHNHYTQKSLS
LSPG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="110">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>226</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q237">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region M252Y and M428L (YL) T366S,
L368A, Y407Vhole, deltaK447</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區M252Y及M428L (YL) T366S、L368A、
Y407V白、ΔK447</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q238">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQ
VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVLHEALHNHYTQKSLS
LSPG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="111">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>226</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q239">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: Fc region M252Y, M428L, H435R (YLR)
T366S, L368A, Y407V hole, deltaK447</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：Fc區M252Y、M428L、H435R (YLR) T366S、
L368A、Y407V 白、ΔK447</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>

```

```

<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q240">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQ
VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVLHEALHNRYTQKSL
LSPG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="112">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier id="q241">
          <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>Synthetic: Linker 1</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成：連接子1</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>

```

```

<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q242">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GGGG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="113">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q243">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: Linker 2</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：連接子2</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>

```

```

</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q244">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GGSGGS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="114">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q245">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic: Linker 3</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成：連接子3</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q246">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```

```
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GGSSGS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

一種多肽，其包含至少一個結合CD8之VHH域，該域包含CDR1，其包含SEQ ID NO: 3、73或74之胺基酸序列；CDR2，其包含SEQ ID NO: 4、12、14、22、27、29、31、75、76、77、78、79或80之胺基酸序列；及CDR3，其包含SEQ ID NO: 5、16或18之胺基酸序列。

### 【請求項2】

如請求項1之多肽，其中至少一個VHH域包含CDR1、CDR2及CDR3，其分別包含胺基酸序列SEQ ID NO: 3、4及5；3、12及5；3、14及5；3、4及16；3、4及18；3、22及5；3、14及18；3、27及5；3、29及5；3、31及5；73、14及18；74、14及18；3、75及18；3、76及18；3、77及18；3、78及18；3、79及18；或3、80及18。

### 【請求項3】

如請求項1或請求項2之多肽，其中至少一個VHH域包含：CDR1，其包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列；CDR2，其包含SEQ ID NO: 78之胺基酸序列；及CDR3，其包含SEQ ID NO: 18之胺基酸序列。

### 【請求項4】

如請求項1至3中任一項之多肽，其中至少一個VHH域或各VHH域經人類化。

### 【請求項5】

如請求項1至4中任一項之多肽，其中至少一個VHH域包含與SEQ ID NO: 2、6、7、8、9、10、11、13、15、17、19、20、21、23、24、25、26、28、30、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、

92、93、94、95、96、97、98、99或100之胺基酸序列至少85%、90%、95%或至少99%一致的胺基酸序列。

**【請求項6】**

如請求項1至5中任一項之多肽，其中至少一個VHH域包含SEQ ID NO: 6、7、8、9、10、11、13、15、17、19、20、21、23、24、25、26、28、30、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99或100之胺基酸序列。

**【請求項7】**

如請求項1至6中任一項之多肽，其中至少一個VHH域包含SEQ ID NO: 92或100之胺基酸序列。

**【請求項8】**

如請求項1至7中任一項之多肽，其包含兩個VHH域。

**【請求項9】**

如請求項1至7中任一項之多肽，其包含三個VHH域。

**【請求項10】**

如請求項1至9中任一項之多肽，其中該多肽包含免疫細胞活化細胞介素。

**【請求項11】**

如請求項10之多肽，其中該免疫細胞活化細胞介素融合至結合CD8之VHH域之N端或C端。

**【請求項12】**

如請求項10或請求項11之多肽，其中該免疫細胞活化細胞介素為IL-2、IL-15、IL-7、IL-6、IL-12、IFN $\alpha$ 、IFN $\beta$ 或IFN $\gamma$ ，或其減毒或經修飾

型式。

**【請求項13】**

如請求項1至12中任一項之多肽，其中該多肽包含Fc區。

**【請求項14】**

如請求項13之多肽，其中該Fc區包含選自SEQ ID NO: 32-70及101-111之胺基酸序列。

**【請求項15】**

如請求項13或請求項14之多肽，其中該多肽包含免疫細胞活化細胞介素。

**【請求項16】**

如請求項15之多肽，其中該免疫細胞活化細胞介素為IL-2、IL-15、IL-7、IL-6、IL-12、IFN $\alpha$ 、IFN $\beta$ 或IFN $\gamma$ ，或其減毒或經修飾型式。

**【請求項17】**

如請求項16之多肽，其中該免疫細胞活化細胞介素融合至該Fc區之C端。

**【請求項18】**

如請求項1至17中任一項之多肽，其中該多肽包含至少一個結合除CD8以外之抗原的抗原結合域。

**【請求項19】**

如請求項18之多肽，其中該多肽包含至少一個結合Lag3、CTLA4、TGFBR1、TGFBR2、Fas、TNFR2、PD1、PDL1或TIM3之抗原結合域。

**【請求項20】**

如請求項18或19之多肽，其中該多肽包含至少一個結合以下之抗原結合域：TGFBR1、TGFBR2、Fas、TNFR2、1-92-LFA-3、5T4、 $\alpha$ -4整合素、 $\alpha$ -V整合素、 $\alpha$ 4 $\beta$ 1整合素、 $\alpha$ 4 $\beta$ 7整合素、AGR2、抗Lewis-Y、Apelin J受體、APRIL、B7-H3、B7-H4、B7-H6、BAFF、BCMA、BTLA、C5補體、C-242、CA9、CA19-9、(Lewis a)、碳酸酐酶9、CD2、CD3、CD6、CD9、CD11a、CD19、CD20、CD22、CD24、CD25、CD27、CD28、CD30、CD33、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD41、CD44、CD44v6、CD47、CD51、CD52、CD56、CD64、CD70、CD71、CD73、CD74、CD80、CD81、CD86、CD95、CD117、CD123、CD125、CD132、(IL-2RG)、CD133、CD137、CD138、CD166、CD172A、CD248、CDH6、CEACAM5 (CEA)、CEACAM6 (NCA-90)、CLAUDIN-3、CLAUDIN-4、cMet、膠原蛋白、Cripto、CSFR、CSFR-1、CTLA4、CTGF、CXCL10、CXCL13、CXCR1、CXCR2、CXCR4、CYR61、DL44、DLK1、DLL3、DLL4、DPP-4、DSG1、EDA、EDB、EGFR、EGFRviii、內皮素B受體(ETBR)、ENPP3、EpCAM、EPHA2、EPHB2、ERBB3、RSV之F蛋白質、FAP、FcRH5、FGF-2、FGF8、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FLT-3、葉酸受體 $\alpha$  (FR $\alpha$ )、GAL3ST1、G-CSF、G-CSFR、GD2、GITR、GLUT1、GLUT4、GM-CSF、GM-CSFR、GP IIb/IIIa受體、Gp130、GPIIB/IIIA、GPNMB、GPCR5D、GRP78、HAVCAR1、HER2/neu、HER3、HER4、HGF、hGH、HVEM、玻尿酸酶、ICOS、IFN $\alpha$ 、IFN $\beta$ 、IFN $\gamma$ 、IgE、IgE受體(Fc $\epsilon$ RI)、IGF、IGF1R、IL1B、IL1R、IL2、IL11、IL12、IL12p40、IL-12R、IL-12R $\beta$ 1、IL13、IL13R、

IL15、IL17、IL18、IL21、IL23、IL23R、IL27/IL27R (wsx1)、IL29、IL-31R、IL31/IL31R、IL2R、IL4、IL4R、IL6、IL6R、胰島素受體、鋸齒狀配位體(Jagged Ligand)、鋸齒狀1、鋸齒狀2、KISS1-R、LAG-3、LIF-R、Lewis X、LIGHT、LRP4、LRRC26、Ly6G6D、LyPD1、MCSP、間皮素、MICA、MICB、MRP4、MUC1、黏蛋白-16 (MUC16、CA-125)、Na/K ATP酶、NGF、Nicastrin、Notch受體、Notch 1、Notch 2、Notch 3、Notch 4、NOV、OSM-R、OX-40、PAR2、PDGF-AA、PDGF-BB、PDGFR $\alpha$ 、PDGFR $\beta$ 、PD-1、PD-L1、PD-L2、磷脂醯絲胺酸、P1GF、PSCA、PSMA、PSGR、RAAG12、RAGE、SLC44A4、神經鞘胺醇1磷酸酯、STEAP1、STEAP2、TAG-72、TAPA1、TEM-8、TGF $\beta$ 、TIGIT、TIM-3、TLR2、TLR4、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TMEM31、TNF $\alpha$ 、TNFR、TNFRS12A、TRAIL-R1、TRAIL-R2、運鐵蛋白、運鐵蛋白受體、TRK-A、TRK-B、TROP-2 uPAR、VAP1、VCAM-1、VEGF、VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、VISTA、WISP-1、WISP-2或WISP-3。

**【請求項21】**

如請求項18至20中任一項之多肽，其中至少一個結合除CD8以外之抗原的抗原結合域為VHH域。

**【請求項22】**

如請求項21之多肽，其中各結合除CD8以外之抗原的抗原結合域為VHH域。

**【請求項23】**

如請求項18至21中任一項之多肽，其中至少一個結合除CD8以外之

抗原的抗原結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。

**【請求項24】**

如請求項23之多肽，其中各結合除CD8以外之抗原的抗原結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。

**【請求項25】**

一種包含第一多肽及第二多肽之複合物，其中該第一多肽為如請求項13至24中任一項之多肽，其中該第一多肽包含第一Fc區，且其中該第二多肽包含第二Fc區，且其中該第一Fc區及該第二Fc區相同或不同。

**【請求項26】**

如請求項25之複合物，其中該第二多肽包含至少一個結合CD8之VHH域、至少一個免疫細胞活化細胞介素及/或至少一個結合除CD8以外之抗原的抗原結合域。

**【請求項27】**

如請求項26之複合物，其中若該結合除CD8以外之抗原的抗原結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區，則該重鏈可變區融合至包含該第二Fc區之重鏈恆定區。

**【請求項28】**

如請求項25至27中任一項之複合物，其中該第一Fc區包含杆突變且該第二Fc區包含白突變。

**【請求項29】**

如請求項28之複合物，其中該第一Fc區包含T366W突變且該第二Fc區包含T366S、L368A及Y407V突變。

**【請求項30】**

如請求項29之複合物，其中該第二Fc區包含H435R或H435K突變。

**【請求項31】**

如請求項13至30中任一項之多肽或複合物，其中該多肽在生理條件下為二聚體，或其中該複合物在生理條件下形成。

**【請求項32】**

如請求項1至31中任一項之多肽或複合物，其中該CD8為人類CD8。

**【請求項33】**

如請求項32之多肽或複合物，其中該人類CD8包含SEQ ID NO: 1之序列。

**【請求項34】**

一種免疫結合物，其包含如請求項1至33中任一項之多肽或複合物及細胞毒性劑。

**【請求項35】**

如請求項34之免疫結合物，其中該細胞毒性劑係選自卡奇黴素(calicheamicin)、奧瑞他汀(auristatin)、尾海兔素(dolastatin)、微管素(tubulicin)、類美登素(maytansinoid)、念珠藻素(cryptophycin)、倍癌黴素(duocarmycin)、埃斯培拉黴素(esperamicin)、吡咯并苯并二氮呋及烯二炔抗生素(enediyne antibiotic)。

**【請求項36】**

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至33中任一項之多肽或複合物或如請求項34或請求項35之免疫結合物，及醫藥學上可接受之載劑。

**【請求項37】**

一種經分離核酸，其編碼如請求項1至33中任一項之多肽或複合物。

**【請求項38】**

一種載體，其包含如請求項37之核酸。

**【請求項39】**

一種宿主細胞，其包含如請求項37之核酸或如請求項38之載體。

**【請求項40】**

一種宿主細胞，其表現如請求項1至33中任一項之多肽或複合物。

**【請求項41】**

一種產生如請求項1至33中任一項之多肽或複合物之方法，其包含在適合於表現該多肽或複合物之條件下培育如請求項39或請求項40之宿主細胞。

**【請求項42】**

如請求項41之方法，其進一步包含分離該多肽或複合物。

**【請求項43】**

一種增加CD8<sup>+</sup> T細胞增殖之方法，其包含使T細胞與如請求項1至33中任一項之多肽或複合物接觸。

**【請求項44】**

如請求項43之方法，其中該等CD8<sup>+</sup> T細胞係在活體外。

**【請求項45】**

如請求項43之方法，其中該等CD8<sup>+</sup> T細胞係在活體內。

**【請求項46】**

一種治療癌症之方法，其包含向患有癌症之個體投與醫藥學上有效量之如請求項1至33中任一項之多肽或複合物或如請求項36之醫藥組合物。

**【請求項47】**

如請求項46之方法，其中該癌症係選自基底細胞癌、膽道癌；膀胱癌；骨癌；腦部及中樞神經系統癌；乳癌；腹膜癌；子宮頸癌；絨毛膜癌；大腸直腸癌；結締組織癌；消化系統癌；子宮內膜癌；食道癌；眼部癌；頭頸癌；胃癌；胃腸癌；神經膠母細胞瘤；肝癌瘤；肝腫瘤；上皮內贅瘤；腎臟癌或腎癌；喉癌；肝癌；肺癌；小細胞肺癌；非小細胞肺癌；肺腺癌；鱗狀細胞肺癌(squamous carcinoma of the lung)；黑素瘤；骨髓瘤；神經母細胞瘤；口腔癌；卵巢癌；胰臟癌；前列腺癌；視網膜母細胞瘤；橫紋肌肉瘤；直腸癌；呼吸系統癌；唾液腺癌；肉瘤；皮膚癌；鱗狀細胞癌；胃癌；睪丸癌；甲狀腺癌；子宮或子宮內膜癌；泌尿系統癌；外陰癌；淋巴瘤；霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)；非霍奇金氏淋巴瘤；B細胞淋巴瘤；低惡性度(low grade)/濾泡型非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)；小淋巴球性(SL) NHL；中惡性度/濾泡型NHL；中惡性度彌漫性NHL；高惡性度免疫母細胞NHL；高惡性度淋巴母細胞NHL；高惡性度小型無裂隙細胞NHL；腫塊性病變NHL (bulky disease NHL)；套細胞淋巴瘤；AIDS相關淋巴瘤；瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)；慢性淋巴球性白血病(CLL)；急性淋巴母細胞白血病(ALL)；毛細胞白血病；及慢性骨髓母細胞白血病。

**【請求項48】**

如請求項46或47之方法，其進一步包含投與額外治療劑。

**【請求項49】**

如請求項48之方法，其中該額外治療劑為抗癌劑。

**【請求項50】**

如請求項49之方法，其中該抗癌劑係選自化學治療劑、抗癌生物製劑、放射線療法、CAR-T療法及溶瘤病毒。

**【請求項51】**

如請求項48之方法，其中該額外治療劑為抗癌生物製劑。

**【請求項52】**

如請求項49之方法，其中該抗癌生物製劑為抑制PD-1及/或PD-L1之藥劑。

**【請求項53】**

如請求項51之方法，其中該抗癌生物製劑為抑制VISTA、gpNMB、B7H3、B7H4、HHLA2、CTLA4或TIGIT之藥劑。

**【請求項54】**

如請求項49中任一項之方法，其中該抗癌劑為抗體。

**【請求項55】**

如請求項51之方法，其中該抗癌生物製劑為細胞介素。

**【請求項56】**

如請求項49之方法，其中該抗癌劑為CAR-T療法。

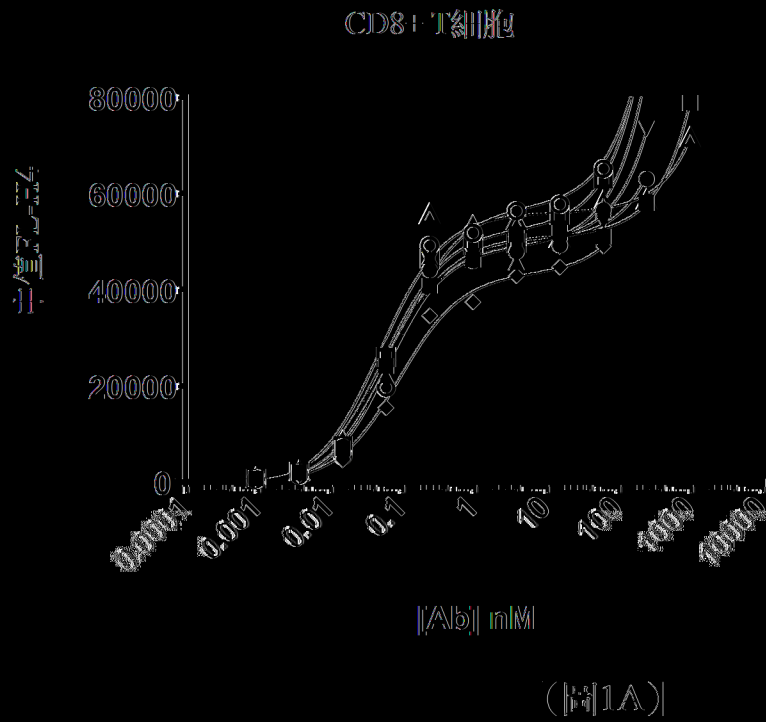
**【請求項57】**

如請求項49之方法，其中該抗癌劑為溶瘤病毒。

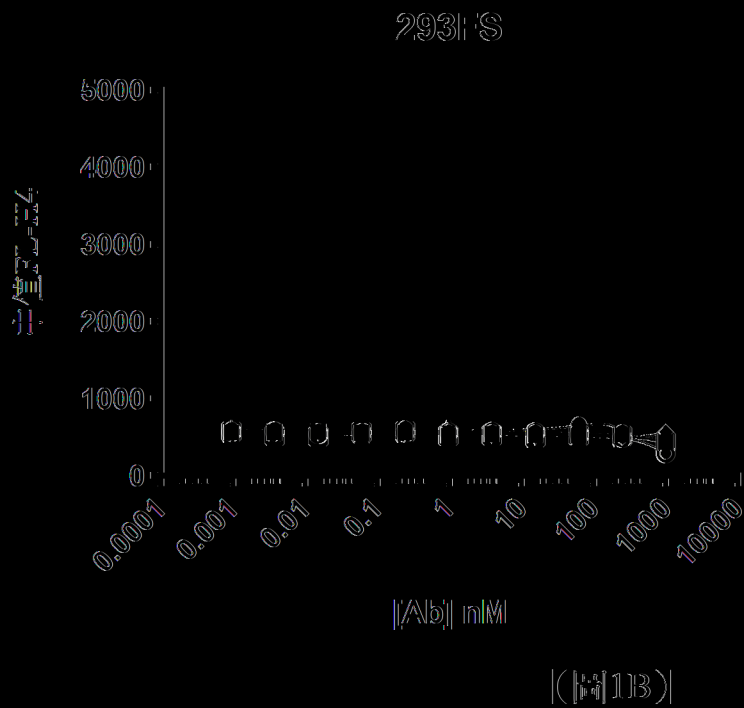
**【請求項58】**

如請求項46至57中任一項之方法，其進一步包含腫瘤切除及/或放射線療法。

(發明圖式)

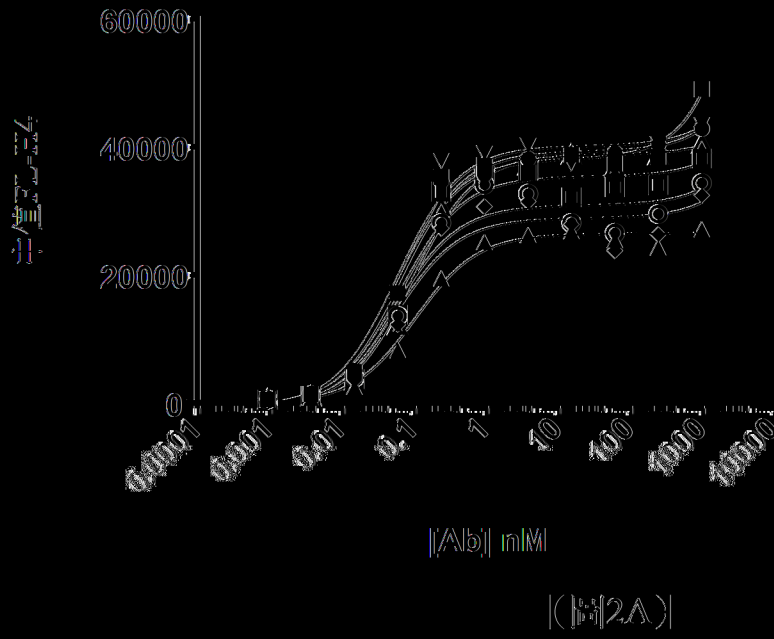


- CD8-B37-x1 細胞
- CD8-hzB/v2-x1 細胞
- △ CD8-hzB/v3-x1 細胞
- ▽ CD8-hzB/v4-x1 細胞
- ◇ CD8-hzB/v6-x1 細胞
- ◎ CD8-hzB/v7-x1 細胞
- CD8-hzB/v8-x1 細胞
- ▲ CD8-hzB/v9-x1 細胞



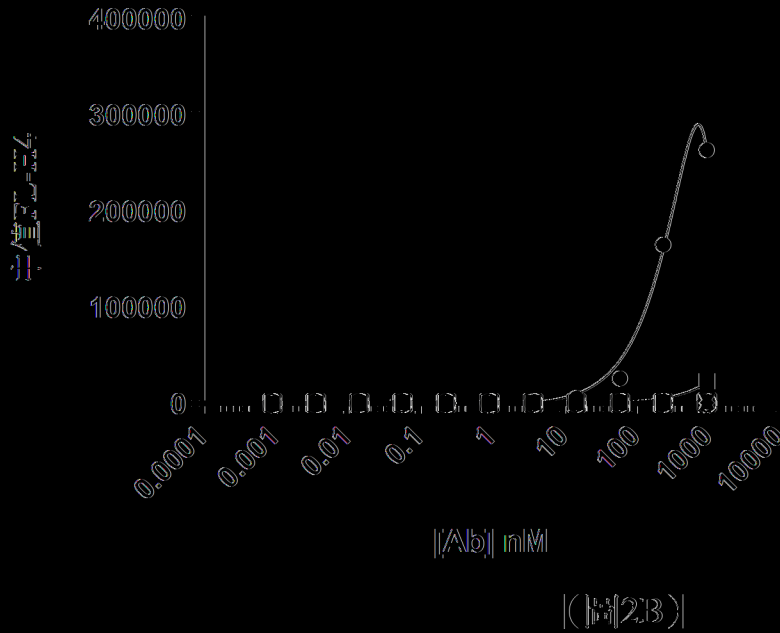
- CD8-B37-x1 細胞
- CD8-hzB/v2-x1 細胞
- △ CD8-hzB/v3-x1 細胞
- ▽ CD8-hzB/v4-x1 細胞
- ◇ CD8-hzB/v6-x1 細胞
- ◎ CD8-hzB/v7-x1 細胞
- CD8-hzB/v8-x1 細胞
- ▲ CD8-hzB/v9-x1 細胞

CD8+T細胞



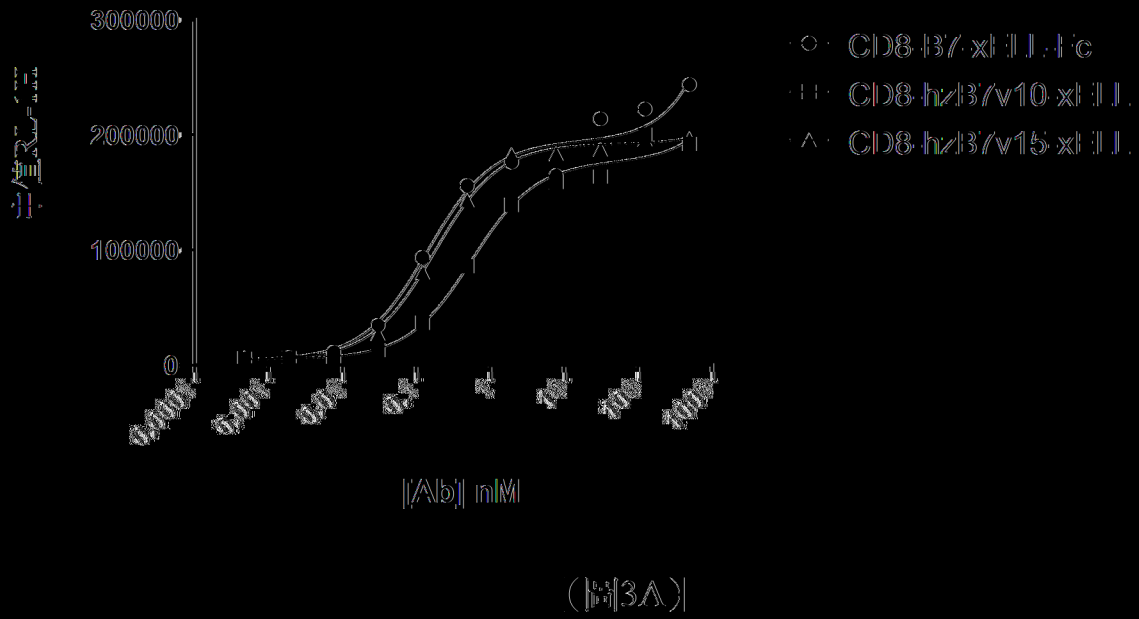
- CD8-h3/v1-x1-11-1c
- CD8-h3/v2-x1-11-1
- △ CD8-h3/v10-x1-11-1
- ▽ CD8-h3/v11-x1-11-1
- ◇ CD8-h3/v12-x1-11-1
- ◎ CD8-h3/v13-x1-11-1
- ⊕ CD8-h3/v14-x1-11-1
- ▲ CD8-h3/v15-x1-11-1

293T-S

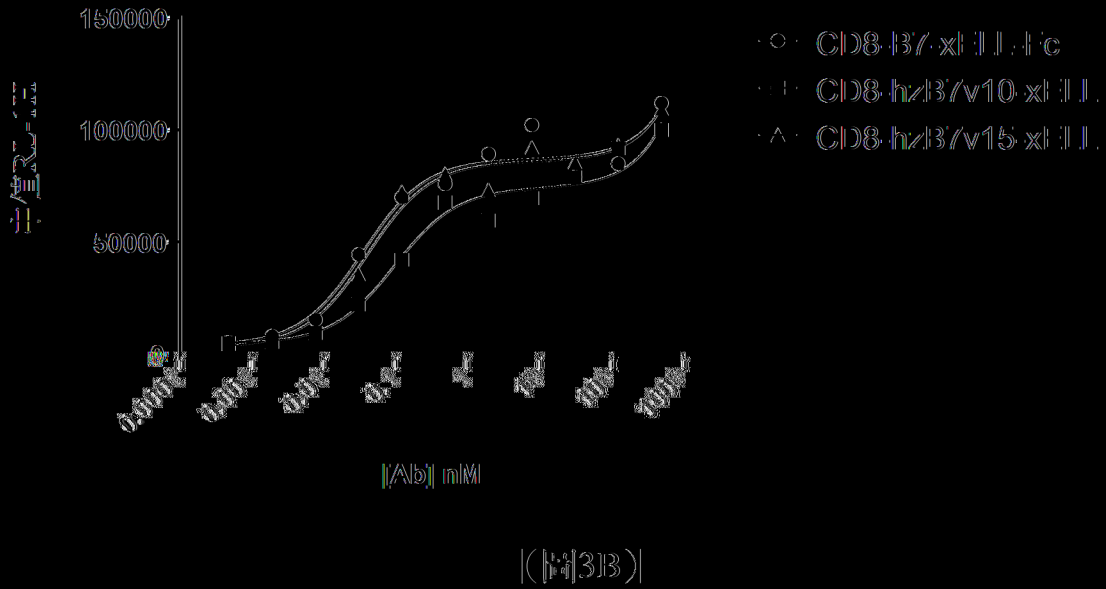


- CD8-h3/v1-x1-11-1c
- CD8-h3/v2-x1-11-1
- △ CD8-h3/v10-x1-11-1
- ▽ CD8-h3/v11-x1-11-1
- ◇ CD8-h3/v12-x1-11-1
- ◎ CD8-h3/v13-x1-11-1
- ⊕ CD8-h3/v14-x1-11-1
- ▲ CD8-h3/v15-x1-11-1

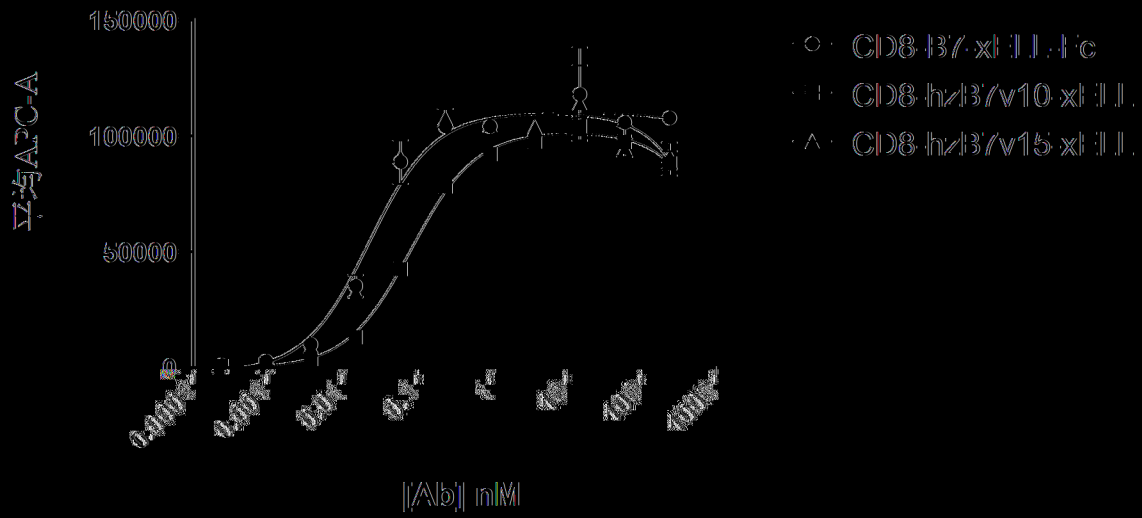
人類CD8a-IFL



食蟹猴CD8a-IFL

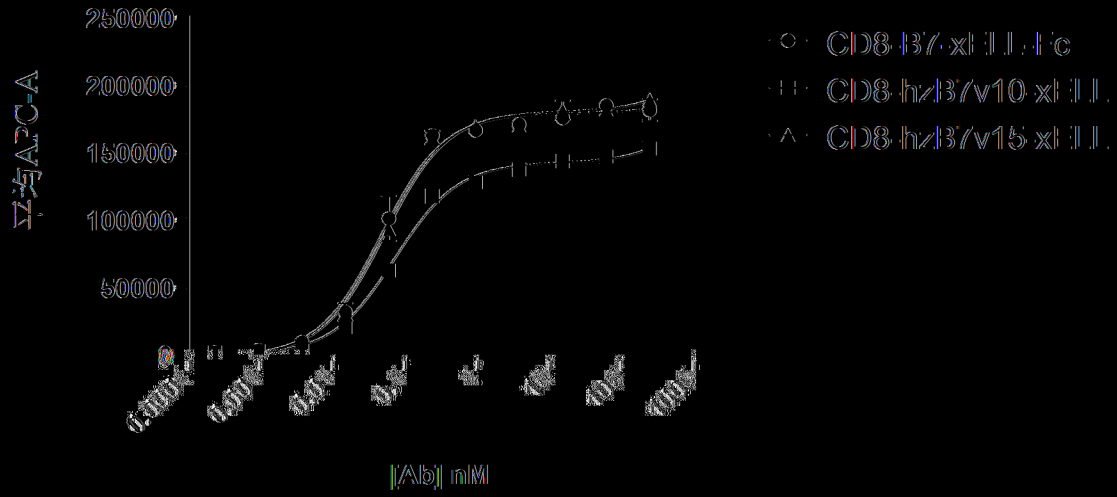


人類CD3+CD4+



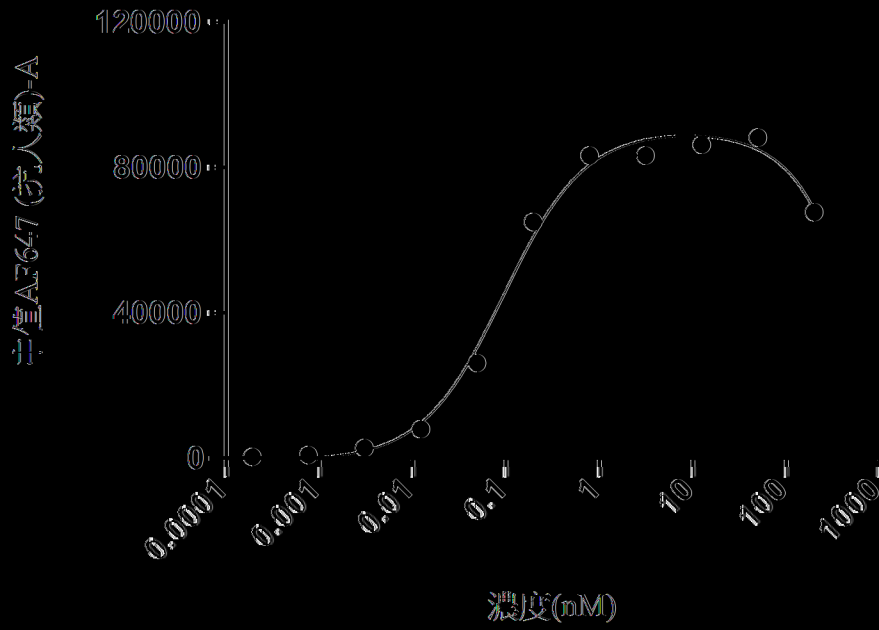
(圖4A)

食蟹猴CD3+CD4+



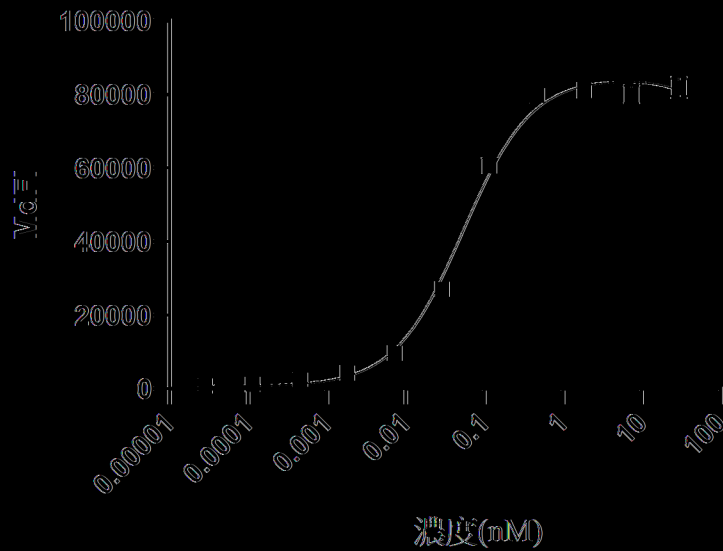
(圖4B)

與人類CD3+CD4+T細胞之結合

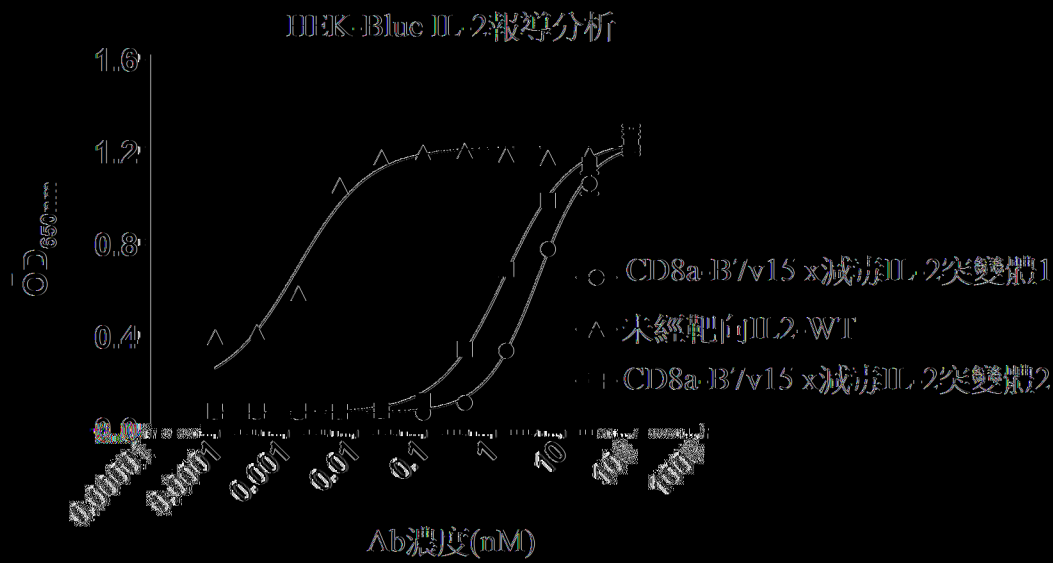


(圖5A)

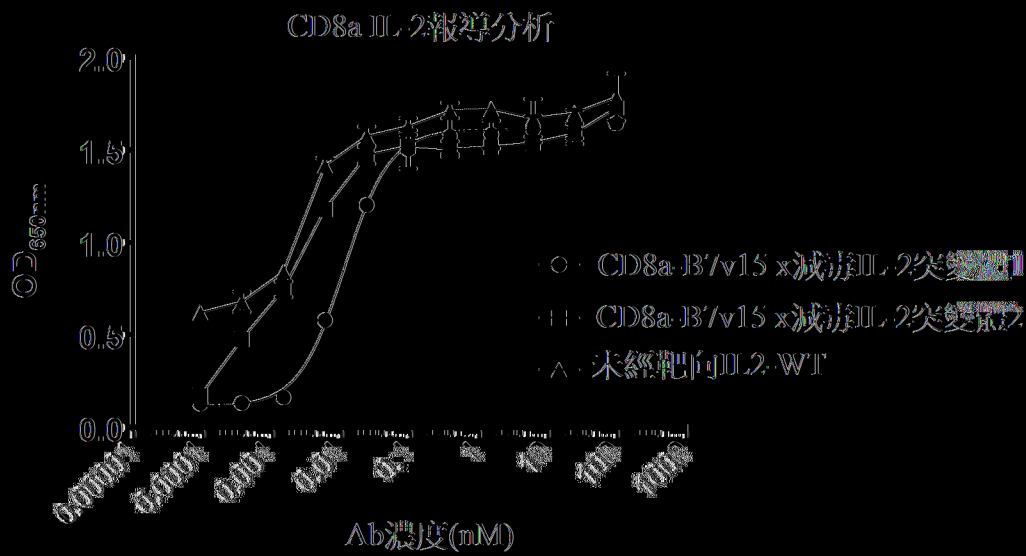
與食蟹猴CD3+CD4+CD16+T細胞之結合



(圖5B)

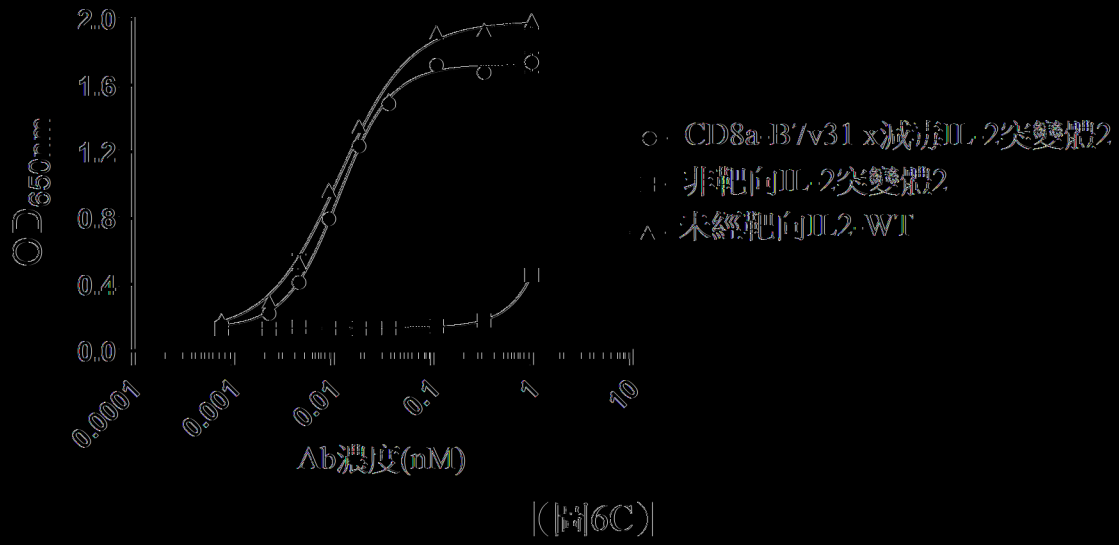


(圖6A)

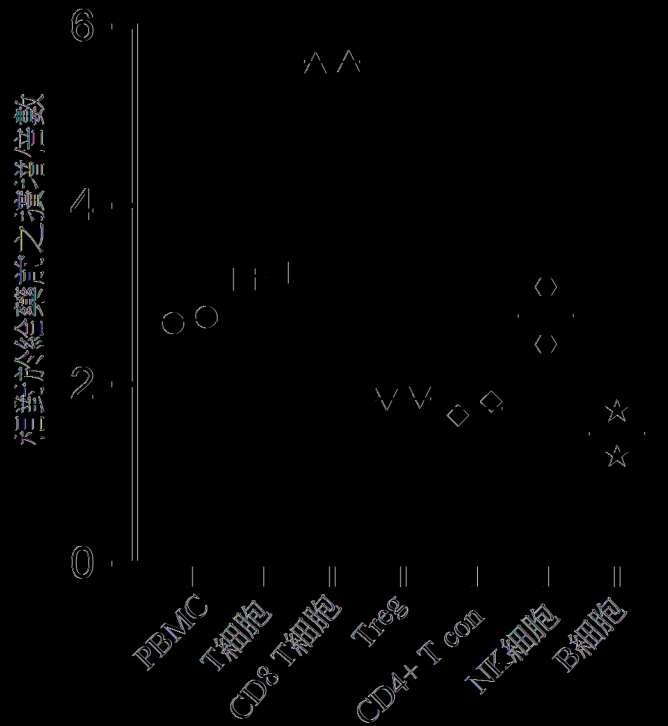


(圖6B)

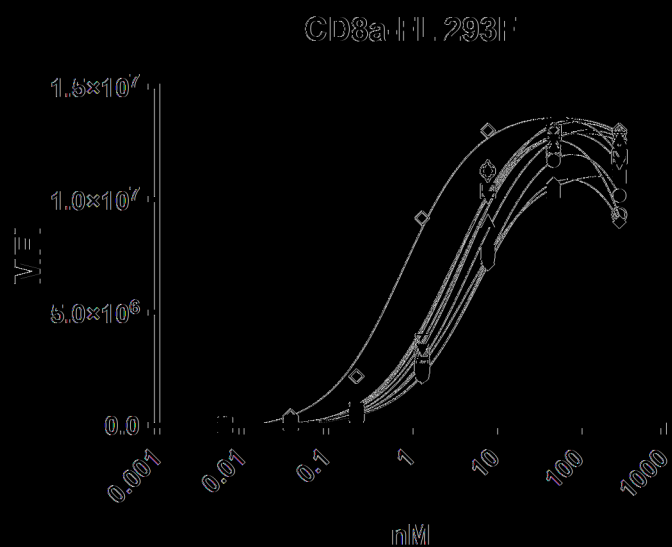
CD8a II.2報導分析



由0.3mg/kg靶向CD8a之滅活IL-2突變體2誘導的細胞擴增

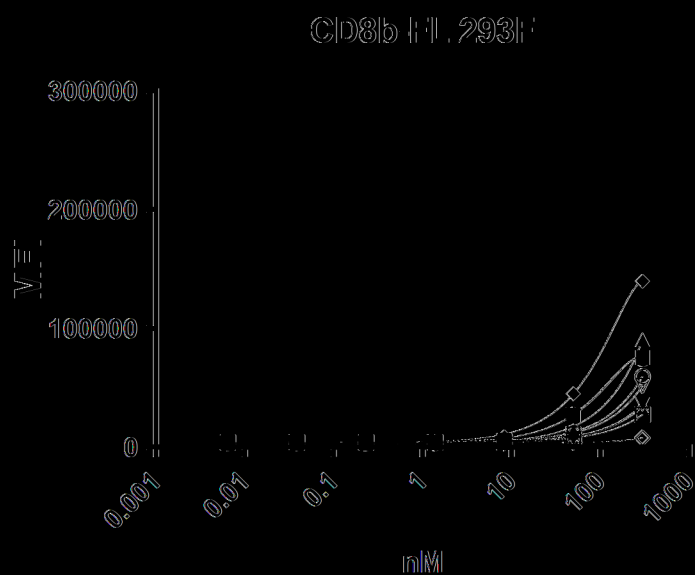


(圖7)



(B)8A

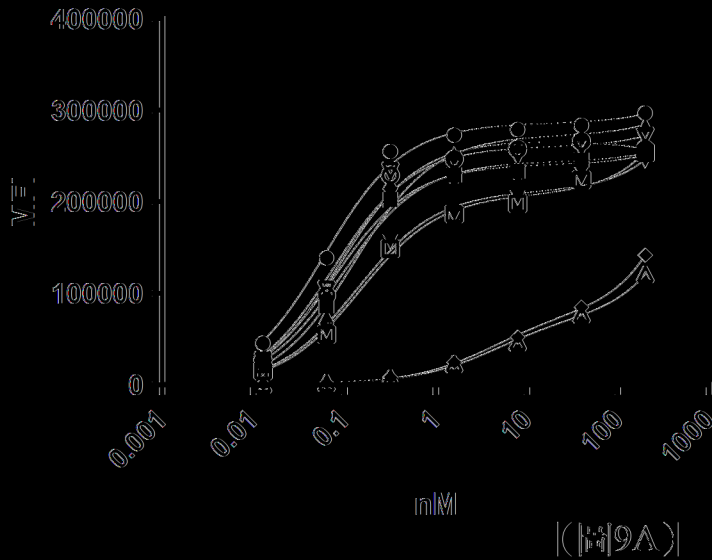
- B/v19-xFII-P329G-KIH-II:2突變體
- B/v20-xFII-P329G-KIH-II:2突變體
- △ B/v21-xFII-P329G-KIH-II:2突變體
- ▽ B/v23-xFII-P329G-KIH-II:2突變體
- ◇ B/v24-xFII-P329G-KIH-II:2突變體
- B/v25-xFII-P329G-KIH-II:2突變體
- B/v26-xFII-P329G-KIH-II:2突變體
- △ B/v27-xFII-P329G-KIH-II:2突變體
- ▽ B/v28-xFII-P329G-KIH-II:2突變體
- ◇ B/v15-xFII



(B)8B

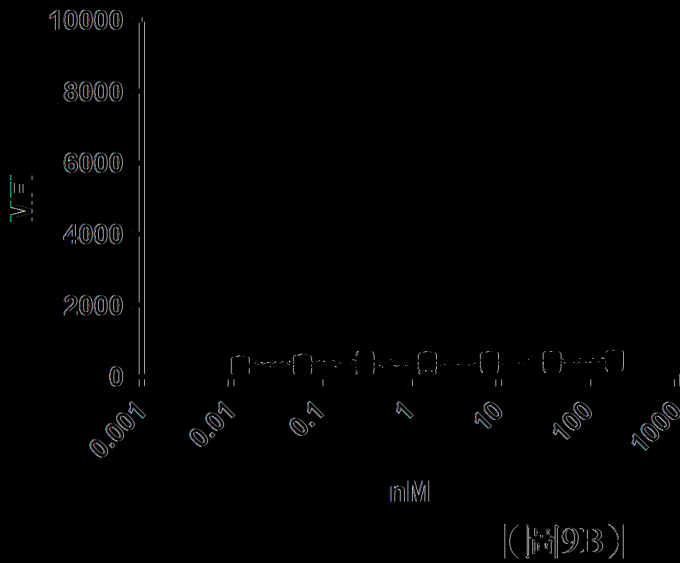
- B/v19-xFII-P329G-KIH-II:2突變體
- B/v20-xFII-P329G-KIH-II:2突變體
- △ B/v21-xFII-P329G-KIH-II:2突變體
- ▽ B/v23-xFII-P329G-KIH-II:2突變體
- ◇ B/v24-xFII-P329G-KIH-II:2突變體
- B/v25-xFII-P329G-KIH-II:2突變體
- B/v26-xFII-P329G-KIH-II:2突變體
- △ B/v27-xFII-P329G-KIH-II:2突變體
- ▽ B/v28-xFII-P329G-KIH-II:2突變體
- ◇ B/v15-xFII

人類CD8 T細胞結合



- B/v29-xH11-KIII-II:2突變體
- B/v30-xH11-KIII-II:2突變體
- △ B/v31-xH11-KIII-II:2突變體
- ▽ B/v33-xH11-KIII-II:2突變體
- ◇ B/v34-xH11-KIII-II:2突變體
- B/v36-xH11-KIII-II:2突變體
- ◎ B/v37-xH11-KIII-II:2突變體
- ⊕ B/v39-xH11-KIII-II:2突變體
- △ B/v40-xH11-KIII-II:2突變體
- ▽ B/v15-xH11

人類CD4 T細胞結合



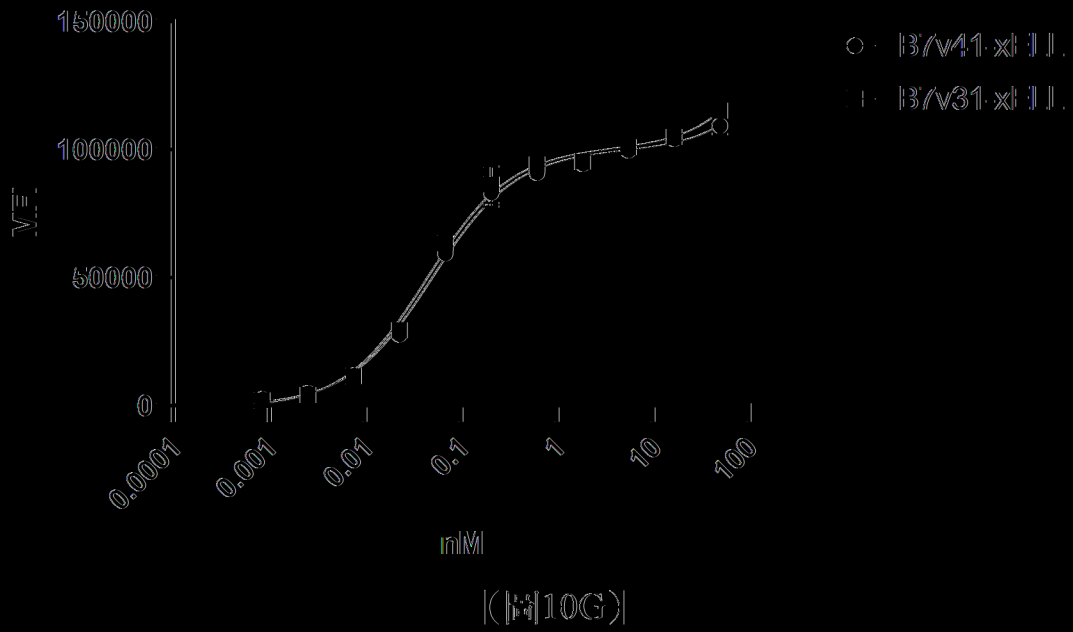
- B/v29-xH11-KIII-II:2突變體
- B/v30-xH11-KIII-II:2突變體
- △ B/v31-xH11-KIII-II:2突變體
- ▽ B/v33-xH11-KIII-II:2突變體
- ◇ B/v34-xH11-KIII-II:2突變體
- B/v36-xH11-KIII-II:2突變體
- ◎ B/v37-xH11-KIII-II:2突變體
- ⊕ B/v39-xH11-KIII-II:2突變體
- △ B/v40-xH11-KIII-II:2突變體
- ▽ B/v15-xH11



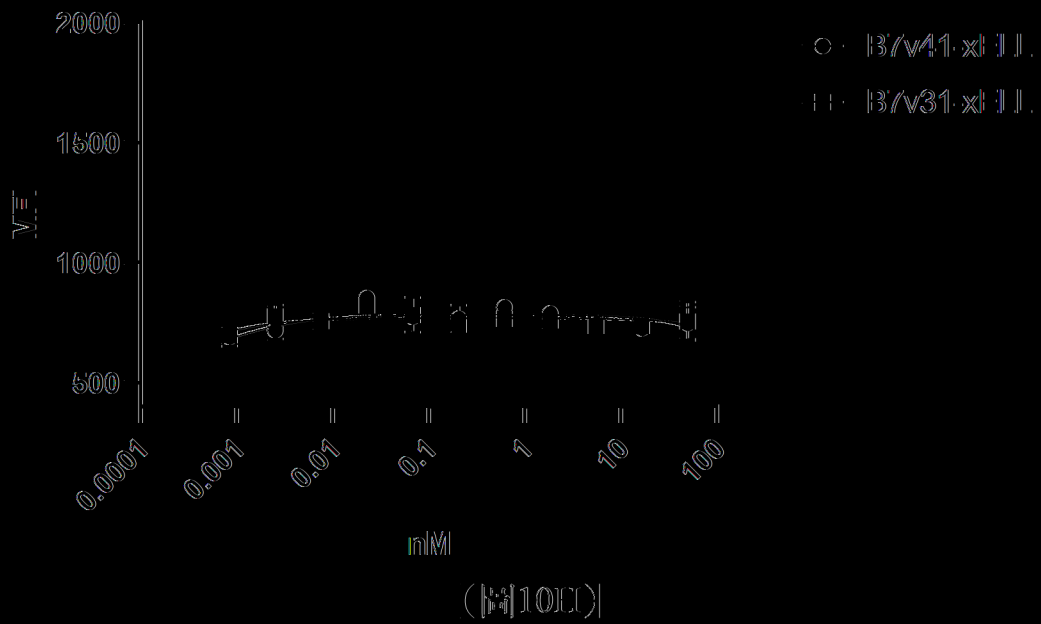


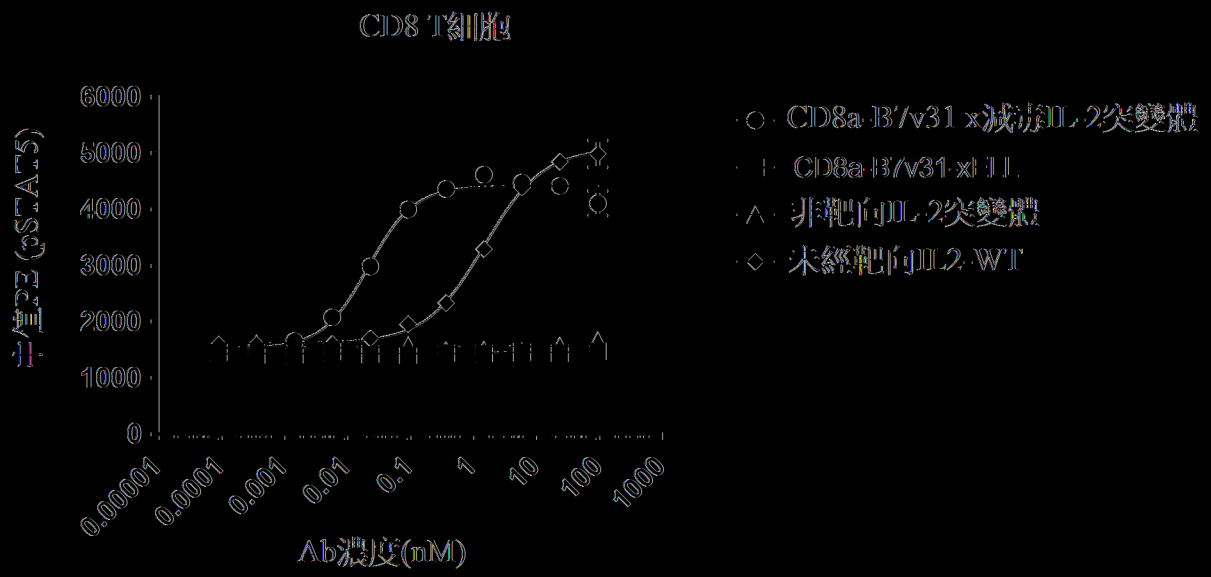


食蟹獼猴CD8<sup>+</sup>T細胞結合

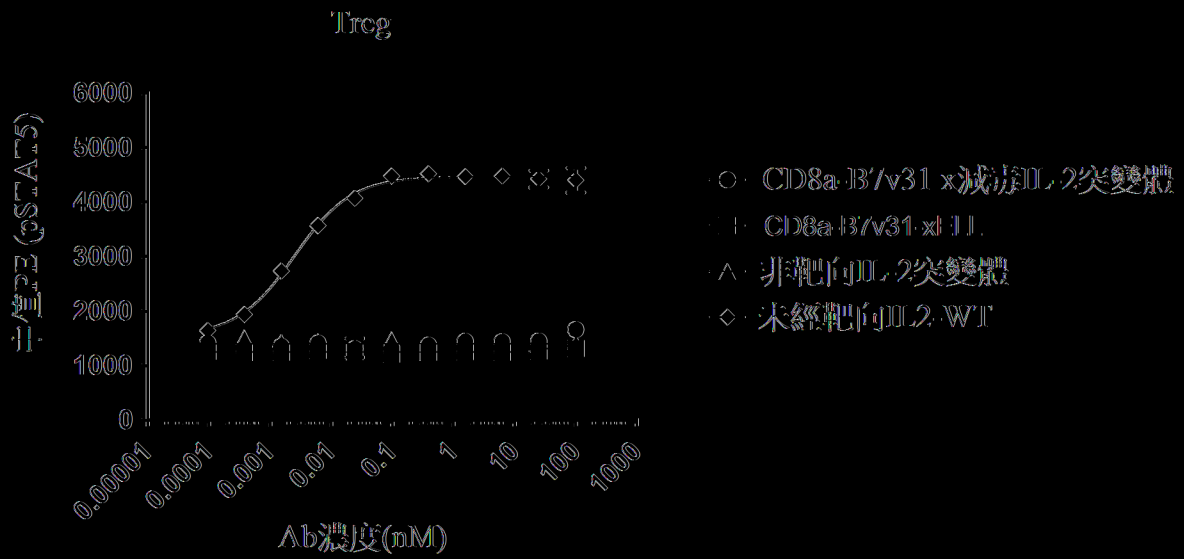


食蟹獼猴CD4<sup>+</sup>T細胞結合

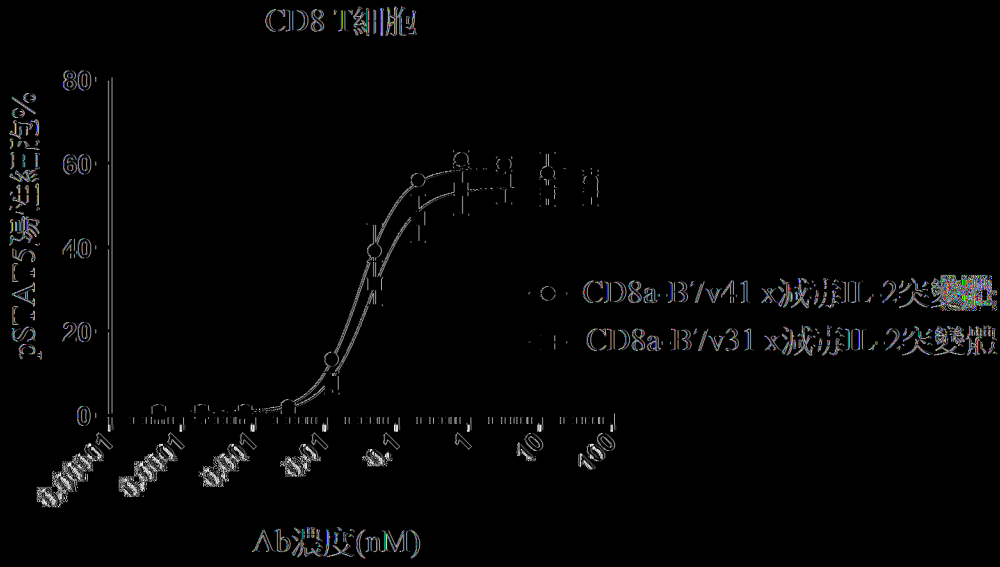




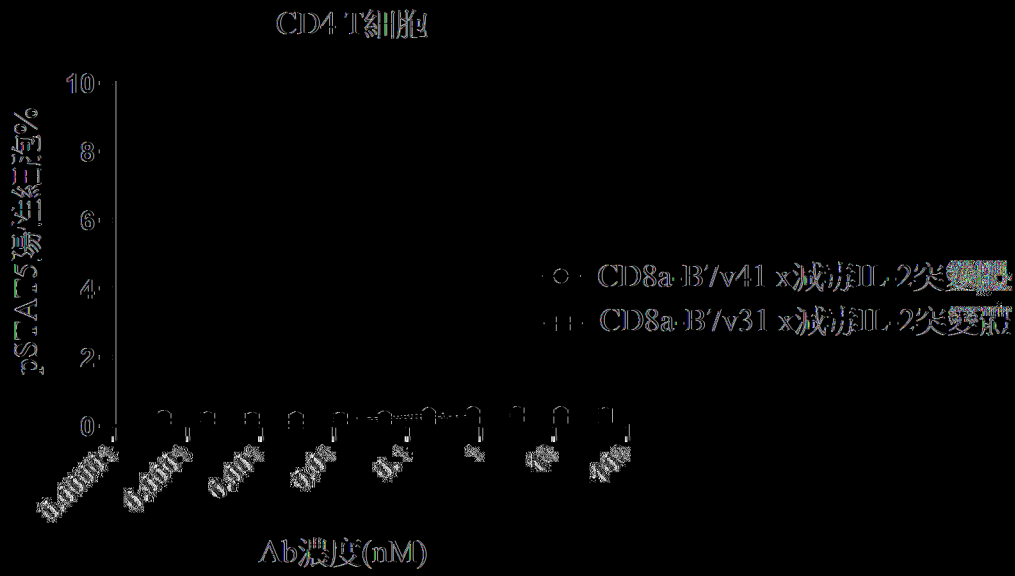
(圖 11A)



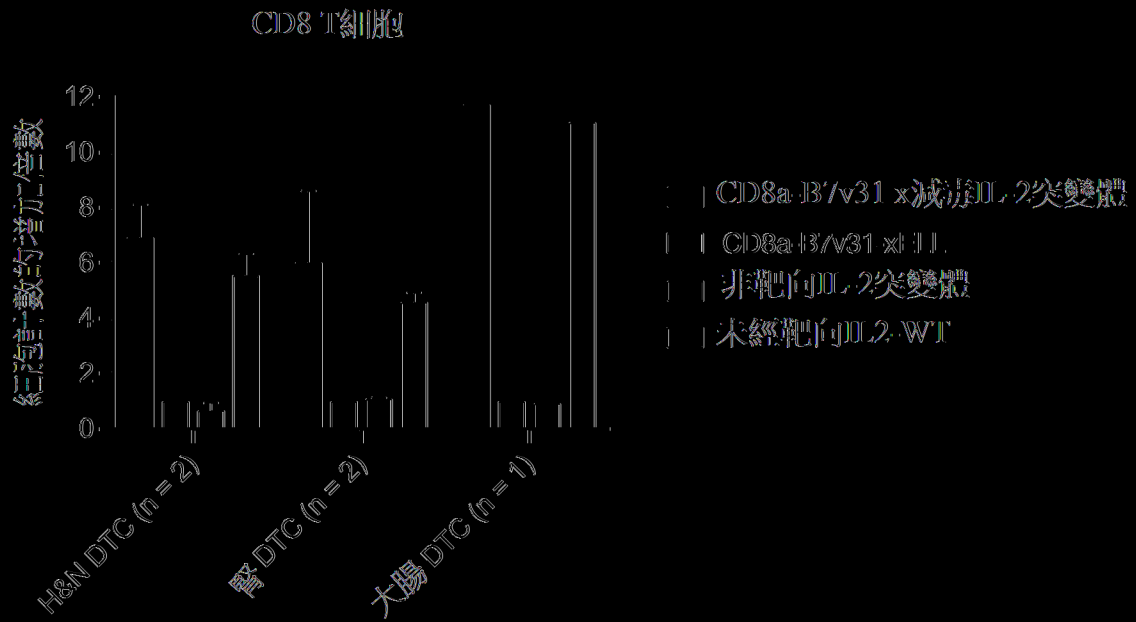
(圖 11B)



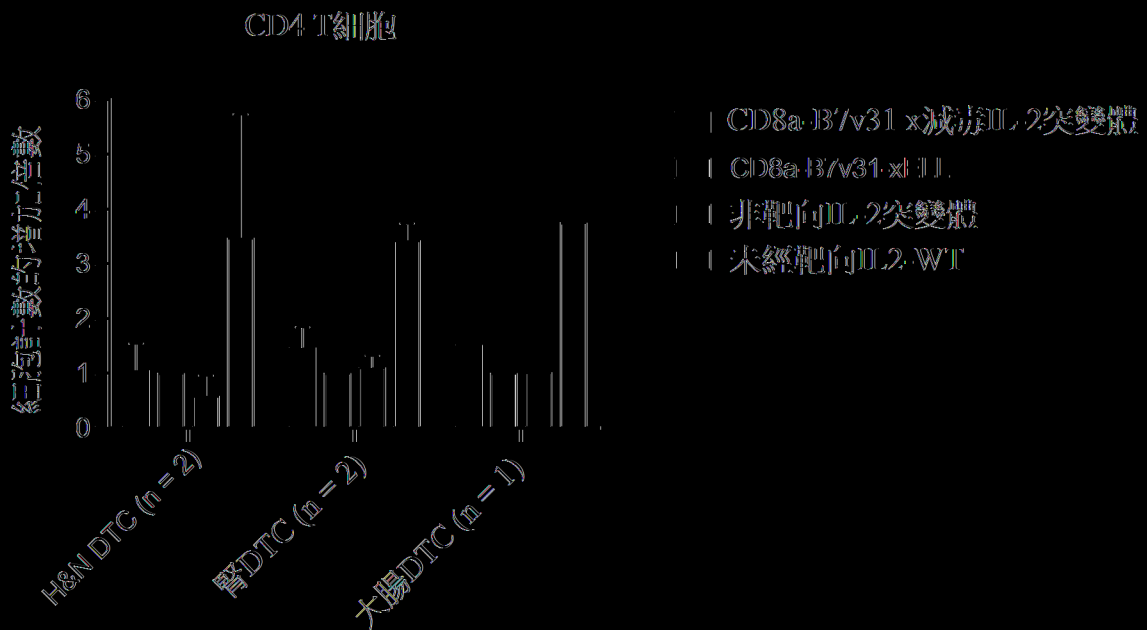
(圖11C)



(圖11D)

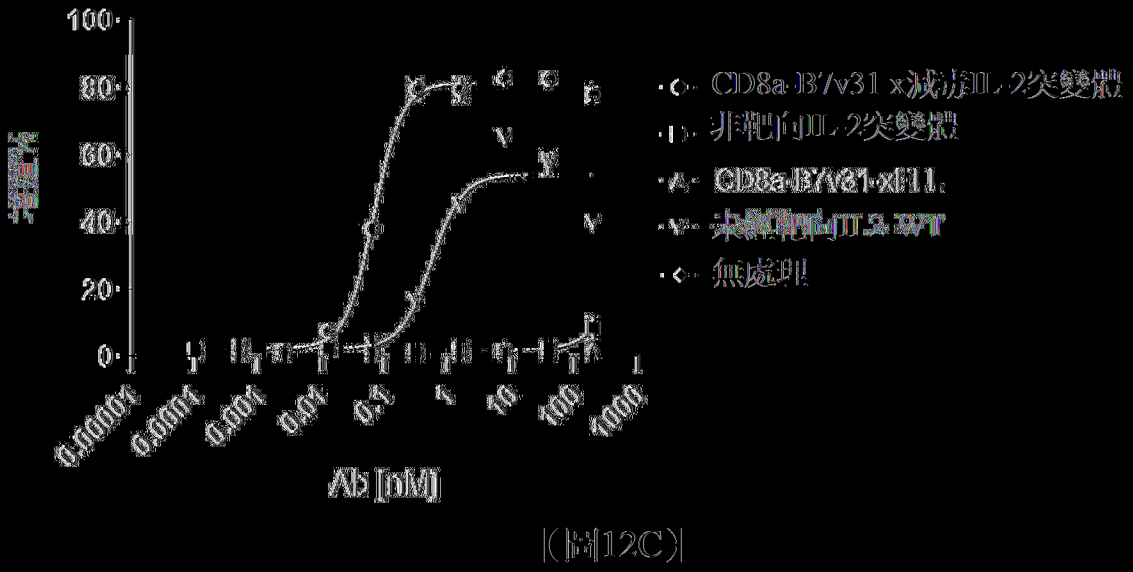


[(圖]12A)]

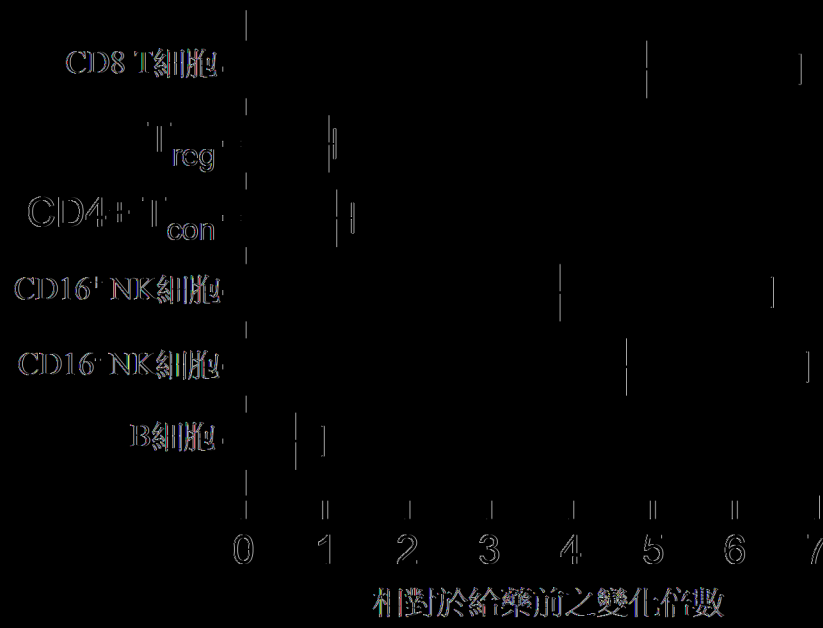


[(圖]12B)]

CD8 T細胞

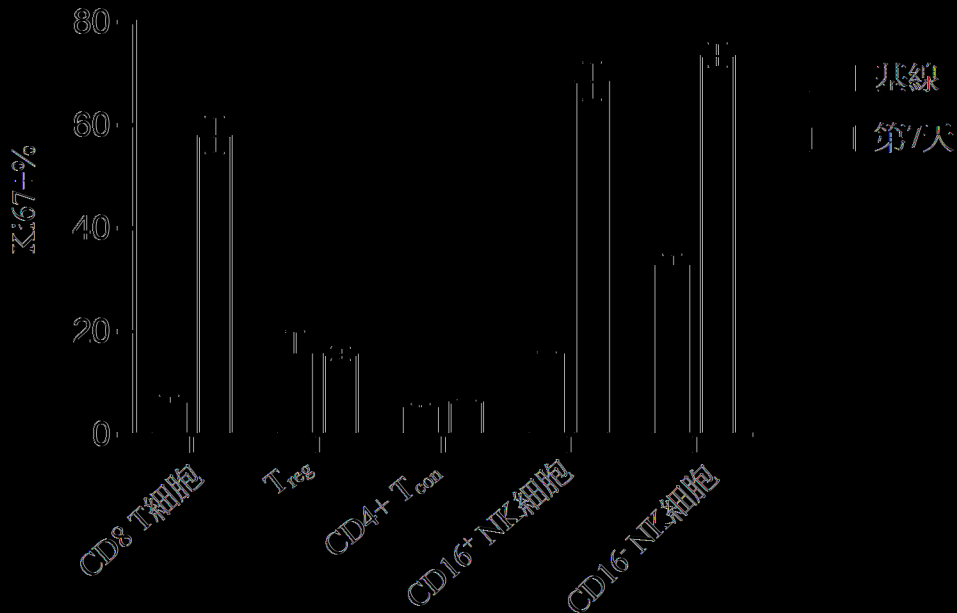


PBMC擴增

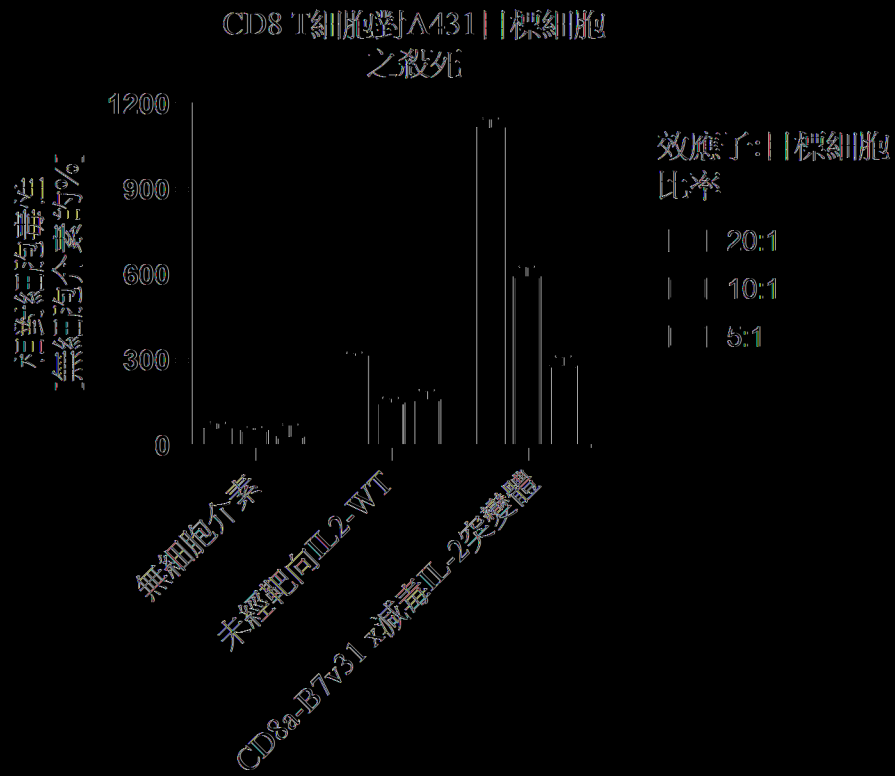


[(圖13A)]

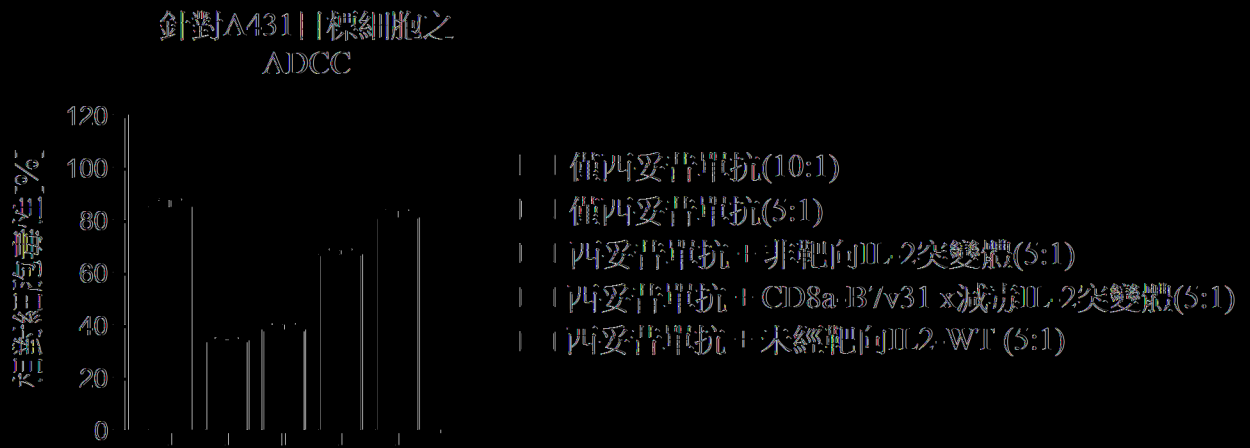
Ki67<sup>+</sup> PBMC群數



[(圖13B)]



(圖14A)



(圖14B)