



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109952112 B

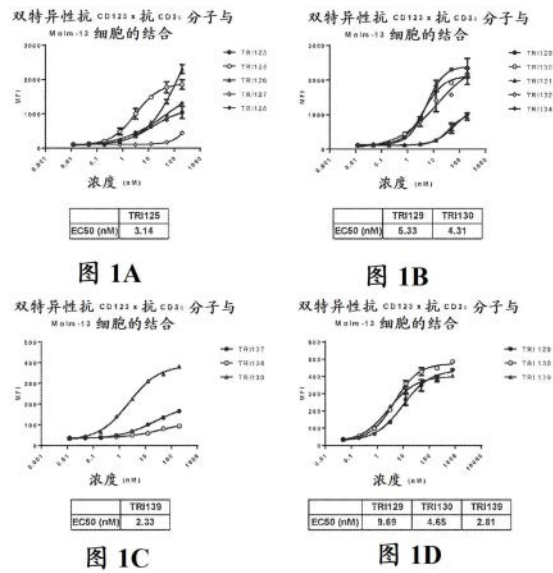
(45) 授权公告日 2024. 09. 06

(21) 申请号 201780069428.3
(22) 申请日 2017.09.21
(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109952112 A
(43) 申请公布日 2019.06.28
(30) 优先权数据
62/397,736 2016.09.21 US
62/466,192 2017.03.02 US
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.05.09
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/052808 2017.09.21
(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/057802 EN 2018.03.29
(73) 专利权人 阿帕特夫研究和发展有限公司
地址 美国华盛顿

(72) 发明人 G·贺尔南德兹-霍约斯
E·T·塞韦尔 C·J·麦克马汉
D·比恩维依 J·W·布兰肯什普
D·米切尔 P·帕夫利克
(74) 专利代理机构 北京市铸成律师事务所
11313
专利代理师 刘文娜 郗名悦
(51) Int.Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
(56) 对比文件
US 2015110789 A1,2015.04.23
WO 2016036937 A1,2016.03.10
审查员 季璇馨
权利要求书5页 说明书95页
序列表131页 附图18页

(54) 发明名称
CD123结合蛋白和相关的组合物和方法

(57) 摘要
本公开涉及与CD123特异性结合的蛋白质分子,其可具有至少一个人源化或人CD123结合结构域。这样的分子可用于治疗癌症。与CD123结合的所述蛋白质分子可具有与另一靶标结合的第二结合结构域。在一个实施方案中,多特异性多肽分子结合表达CD123的细胞和T细胞上的T细胞受体复合物两者,以诱导靶依赖性T细胞细胞毒性、活化和增殖。本公开还提供了包含所述CD123结合多肽分子的药物组合物,编码这些多肽的核酸分子和制备这些分子的方法。



1. 一种包含CD123结合结构域的重组多肽,其中所述CD123结合结构域包含(i)含有LCDR1、LCDR2和LCDR3的免疫球蛋白轻链可变区,和(ii)含有HCDR1、HCDR2和HCDR3的免疫球蛋白重链可变区,其中

- (a) 所述LCDR1为SEQ ID NO:6所示的氨基酸序列;
- (b) 所述LCDR2为SEQ ID NO:8所示的氨基酸序列;
- (c) 所述LCDR3为SEQ ID NO:10所示的氨基酸序列;
- (d) 所述HCDR1为SEQ ID NO:12所示的氨基酸序列;
- (e) 所述HCDR2为SEQ ID NO:14所示的氨基酸序列;并且
- (f) 所述HCDR3为SEQ ID NO:16所示的氨基酸序列。

2. 如权利要求1所述的多肽,其中所述CD123结合结构域包含:

- (i) 免疫球蛋白轻链可变区,其为SEQ ID NO:2的氨基酸序列;和
- (ii) 免疫球蛋白重链可变区,其为SEQ ID NO:4的氨基酸序列。

3. 如权利要求1-2中任一项所述的多肽,其中所述多肽以特异性与人CD123结合。

4. 如权利要求1-2中任一项所述的多肽,其中所述CD123结合结构域包含人免疫球蛋白可变重链和轻链结构域。

5. 如权利要求1-2中任一项所述的多肽,其中所述CD123结合结构域是单链可变片段(scFv)。

6. 如权利要求5所述的CD123结合结构域,其中所述scFv的重链可变区在所述scFv的轻链可变区的氨基末端;或其中所述scFv的轻链可变区在所述scFv的重链可变区的氨基末端。

7. 如权利要求1-2中任一项所述的CD123结合结构域,其中所述结合结构域与药物或毒素缀合。

8. 如权利要求1-2中任一项所述的多肽,其还包含免疫球蛋白恒定区。

9. 如权利要求1-2中任一项所述的多肽,其还包含第二结合结构域。

10. 如权利要求9所述的多肽,其中所述多肽包含(i)所述CD123结合结构域,(ii)铰链区,(iii)免疫球蛋白恒定区,(iv)羧基末端接头,和(v)第二结合结构域。

11. 如权利要求10所述的多肽,其中所述多肽以从氨基末端到羧基末端的顺序包含(i)所述CD123结合结构域,(ii)所述铰链区,(iii)所述免疫球蛋白恒定区,(iv)所述羧基末端接头,和(v)所述第二结合结构域。

12. 如权利要求10所述的多肽,其中所述多肽以从氨基末端到羧基末端的顺序包含(i)所述第二结合结构域,(ii)所述铰链区,(iii)所述免疫球蛋白恒定区,(iv)所述羧基末端接头,和(v)所述CD123结合结构域。

13. 如权利要求9所述的多肽,其以从氨基末端到羧基末端的顺序包含(i)人或人源化CD123结合结构域,(ii)铰链区,(iii)免疫球蛋白恒定区,(iv)羧基末端接头,和(v)人或人源化第二结合结构域,其特异性结合T细胞、CD3、CD3ε或T细胞受体(TCR)复合物或T细胞受体复合物的组分。

14. 如权利要求9所述的多肽,其中

(i) 所述CD123结合结构域包含(a)含有LCDR1、LCDR2和LCDR3的免疫球蛋白轻链可变区,和(b)含有HCDR1、HCDR2和HCDR3的免疫球蛋白重链可变区;并且

(ii) 所述第二结合结构域包含 (a) 含有LCDR1、LCDR2和LCDR3的免疫球蛋白轻链可变区, 和 (b) 含有HCDR1、HCDR2和HCDR3的免疫球蛋白重链可变区。

15. 如权利要求9所述的多肽, 其中所述CD123结合结构域是scFv, 并且所述第二结合结构域是scFv。

16. 如权利要求10所述的多肽, 其中所述羧基末端接头为SEQ ID NO:288。

17. 如权利要求10所述的多肽, 其中所述免疫球蛋白恒定区包含IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2或IgD的免疫球蛋白CH2和CH3结构域。

18. 如权利要求17所述的多肽, 其中所述免疫球蛋白恒定区包含人IgG1 CH2结构域, 人IgG1 CH2结构域包含根据EU编号系统的取代L234A、L235A、G237A和K322A。

19. 如权利要求9所述的多肽, 其中所述第二结合结构域特异性结合T细胞、CD3、CD3ε或T细胞受体 (TCR) 复合物或T细胞受体复合物的组分。

20. 如权利要求9所述的多肽, 其中所述第二结合结构域包含免疫球蛋白轻链可变区和免疫球蛋白重链可变区;

其中所述免疫球蛋白轻链可变区为这样的氨基酸序列, 所述氨基酸序列

(a) 与SEQ ID NO:157中的氨基酸序列相同; 或

(b) 与SEQ ID NO:158中的氨基酸序列相同; 并且

其中所述免疫球蛋白重链可变区为与SEQ ID NO:159中的氨基酸序列相同的氨基酸序列。

21. 如权利要求9所述的多肽, 其中所述第二结合结构域包含免疫球蛋白轻链可变区和免疫球蛋白重链可变区;

其中所述免疫球蛋白轻链可变区为与SEQ ID NO:160中的氨基酸序列相同的氨基酸序列;

并且

其中所述免疫球蛋白重链可变区为与SEQ ID NO:161中的氨基酸序列相同的氨基酸序列。

22. 如权利要求20的多肽, 其中所述第二结合结构域包含: (i) 含有LCDR1、LCDR2和LCDR3的免疫球蛋白轻链可变区, 和 (ii) 含有HCDR1、HCDR2和HCDR3的免疫球蛋白重链可变区, 其中

所述LCDR1、LCDR2和LCDR3分别为SEQ ID NO:162、SEQ ID NO:163和SEQ ID NO:164所示的氨基酸序列, 并且所述HCDR1、HCDR2和HCDR3分别为SEQ ID NO:165、SEQ ID NO:166和SEQ ID NO:167所示的氨基酸序列。

23. 如权利要求9的多肽, 其中所述第二结合结构域包含来源于选自CRIS-7、HuM291和I2C的单克隆抗体的免疫球蛋白轻链可变区和免疫球蛋白重链可变区。

24. 如权利要求23所述的多肽, 其中所述第二结合结构域来源于CRIS-7并且包含: (i) 含有LCDR1、LCDR2和LCDR3的免疫球蛋白轻链可变区, 和 (ii) 含有HCDR1、HCDR2和HCDR3的免疫球蛋白重链可变区, 其中

(a) 所述LCDR1、LCDR2和LCDR3分别具有SEQ ID NO:168、SEQ ID NO:169和SEQ ID NO:170所示的氨基酸序列, 并且所述HCDR1、HCDR2和HCDR3分别具有SEQ ID NO:171、SEQ ID NO:172和SEQ ID NO:173所示的氨基酸序列; 或

(b) 所述LCDR1、LCDR2和LCDR3分别具有SEQ ID NO:162、SEQ ID NO:163和SEQ ID NO:164所示的氨基酸序列,并且所述HCDR1、HCDR2和HCDR3分别具有SEQ ID NO:165、SEQ ID NO:166和SEQ ID NO:167所示的氨基酸序列。

25. 如权利要求23所述的多肽,其中所述第二结合结构域来源于I2C并且包含:(i) 含有LCDR1、LCDR2和LCDR3的免疫球蛋白轻链可变区,和(ii) 含有HCDR1、HCDR2和HCDR3的免疫球蛋白重链可变区,其中

(a) 所述LCDR1、LCDR2和LCDR3分别具有SEQ ID NO:171、172和173所示的氨基酸序列,并且所述HCDR1、HCDR2和HCDR3分别具有SEQ ID NO:174、175和176所示的氨基酸序列;或

(b) 所述LCDR1、LCDR2和LCDR3分别具有SEQ ID NO:176、177和178所示的氨基酸序列,并且所述HCDR1、HCDR2和HCDR3分别具有SEQ ID NO:179、180和181所示的氨基酸序列。

26. 如权利要求23所述的多肽,其中所述第二结合结构域来源于HuM291并且包含:(i) 含有LCDR1、LCDR2和LCDR3的免疫球蛋白轻链可变区,和(ii) 含有HCDR1、HCDR2和HCDR3的免疫球蛋白重链可变区,其中

(a) 所述LCDR1、LCDR2和LCDR3分别具有SEQ ID NO:182、183和184所示的氨基酸序列,并且所述HCDR1、HCDR2和HCDR3分别具有SEQ ID NO:185、186和187所示的氨基酸序列;或

(b) 所述LCDR1、LCDR2和LCDR3分别具有SEQ ID NO:188、189和190所示的氨基酸序列,并且所述HCDR1、HCDR2和HCDR3分别具有SEQ ID NO:191、192和193所示的氨基酸序列。

27. 一种多肽,其包含CD123结合结构域和CD3结合结构域,其中

(i) 所述多肽为与SEQ ID NO:130的氨基酸序列相同的氨基酸序列;或

(ii) 所述多肽为与SEQ ID NO:132的氨基酸序列相同的氨基酸序列。

28. 如权利要求9所述的多肽,其中所述多肽诱导重定向T细胞细胞毒性(RTCC)。

29. 如权利要求9所述的多肽,其中所述多肽以约30pM或更低的 EC_{50} 诱导RTCC。

30. 如权利要求9所述的多肽,其中所述CD123结合结构域诱导T细胞活化或T细胞增殖。

31. 如权利要求9所述的多肽,其中所述多肽诱导表达CD123的细胞的T细胞依赖性裂解。

32. 如权利要求9所述的多肽,其中与OKT3抗体对照相比,所述多肽当与T细胞上的CD3蛋白结合时诱导所述T细胞的减少的细胞因子释放。

33. 如权利要求9和23所述的多肽,其中所述第二结合结构域与选自CRIS-7、HuM291和I2C的单克隆抗体竞争与CD3 ϵ 结合。

34. 如权利要求9所述的多肽,其中所述第二结合结构域是单链可变片段(scFv)。

35. 如权利要求9所述的多肽,其中所述第二结合结构域是人源化或人结合结构域。

36. 一种多肽,其以从氨基末端到羧基末端的顺序包含(i) CD123结合结构域, (ii) 铰链区, (iii) 免疫球蛋白恒定区, (iv) 羧基末端接头, 和(v) 第二结合结构域,其中所述CD123结合结构域包含以下所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:4。

37. 如权利要求1-2中任一项所述的多肽,其中所述CD123结合结构域是包含免疫球蛋白轻链可变区和免疫球蛋白重链可变区的scFv;并且其中所述轻链可变区和所述重链可变区通过SEQ ID NO:214所示的氨基酸序列连接,所述氨基酸序列包含 $(Gly_4Ser)_n$,其中 $n=1-5$ 。

38. 如权利要求9所述的多肽,其中所述第二结合结构域是包含免疫球蛋白轻链可变区

和免疫球蛋白重链可变区的scFv;并且其中所述轻链可变区和所述重链可变区通过SEQ ID NO:214所示的氨基酸序列连接,所述氨基酸序列包含 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_n$,其中 $n=1-5$ 。

39.如权利要求10所述的多肽,其中所述羧基末端接头包含SEQ ID NO:314所示的氨基酸序列连接,所述氨基酸序列包含 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_n$,其中 $n=1-7$ 。

40.如权利要求39所述的多肽,其中 $n=3-5$ 。

41.如权利要求1-2中任一项所述的多肽,其中所述CD123结合结构域不来源于12F1鼠抗体。

42.一种二聚体,其包含两个相同的如权利要求10-41中任一项所述的多肽。

43.一种药物组合物,其包含如权利要求1-41中任一项所述的多肽或如权利要求42所述的二聚体和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

44.一种分离的核酸分子,其编码如权利要求1-41中任一项所述的重组多肽。

45.如权利要求44所述的分离的核酸分子,其中所述核酸分子包含以下所示的核苷酸序列:SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:3;SEQ ID NO:129;或SEQ ID NO:131。

46.一种表达载体,其包含编码如权利要求1-41中任一项所述的多肽的核酸区段,其中所述核酸区段与适于在宿主细胞中表达所述核酸区段的调控序列可操作地连接。

47.如权利要求46所述的表达载体,其中所述核酸区段包含以下所示的核苷酸序列:SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:3;SEQ ID NO:129;或SEQ ID NO:131。

48.一种重组宿主细胞,其包含如权利要求46或47所述的表达载体。

49.一种用于产生CD123结合多肽的方法,所述方法包括:

在表达核酸区段的条件下培养包含如权利要求46或47所述的表达载体的重组宿主细胞,从而产生所述CD123结合多肽。

50.如权利要求49所述的方法,其中所述重组宿主细胞是CHO、HEK293或COS宿主细胞系。

51.如权利要求49或50所述的方法,其还包括回收所述CD123结合多肽。

52.如权利要求1-41中任一项所述的多肽在制备用于诱导针对表达CD123的细胞的重定向T细胞细胞毒性(RTCC)的药物中的用途,包括:使所述表达CD123的细胞与所述多肽接触,其中所述第二结合结构域特异性结合T细胞、CD3、CD3 ϵ 或T细胞受体(TCR)复合物或T细胞受体复合物的组分;其中所述接触在诱导针对所述表达CD123的细胞的RTCC的条件下进行;并且所述药物用于治疗病症,所述病症是急性髓性白血病(AML)。

53.如权利要求1-41中任一项所述的多肽在制备用于诱导表达CD123的细胞的T细胞依赖性裂解的药物中的用途,所述方法包括:使所述表达CD123的细胞与所述多肽接触,其中所述第二结合结构域特异性结合T细胞、CD3、CD3 ϵ 或T细胞受体(TCR)复合物或T细胞受体复合物的组分;其中所述接触在诱导所述表达CD123的细胞的T细胞依赖性裂解的条件下进行;并且所述药物用于治疗病症,所述病症是急性髓性白血病(AML)。

54.如权利要求1-41中任一项所述的多肽或权利要求42所述的二聚体在制备用于治疗受试者的病症的药物中的用途,其中所述病症是急性髓性白血病(AML)。

55.如权利要求1-2中任一项所述的多肽或如权利要求42所述的二聚体,其用于制造用于治疗受试者的病症的药物,其中所述病症是急性髓性白血病(AML)。

56.如权利要求1-2中任一项所述的多肽,其中所述多肽以特异性与非人灵长类动物

CD123结合。

CD123结合蛋白和相关的组合物和方法

[0001] 本申请要求于2016年9月21日提交的美国临时专利申请号62/397,736和2017年3月2日提交的美国临时专利申请号62/466,192的优先权和权益。这些申请各自的全部内容通过引用并入本文。

[0002] 以电子方式提交的文本文件的描述

[0003] 以电子方式提交的文本文件的内容通过引用整体并入本文:序列表的计算机可读格式副本(文件名:APV0_054_03W0_SeqList_ST25.txt;记录日期:2017年9月21日;文件大小257,861字节)。

发明领域

[0004] 本公开涉及与CD123特异性结合的分子,其可具有至少一个人源化CD123结合结构域。这些分子可用于表征或治疗以CD123过表达为特征的病症,例如癌症。与CD123结合的蛋白质治疗剂可以是单特异性蛋白质治疗剂或多特异性蛋白质治疗剂。多特异性蛋白质治疗剂可以结合表达CD123的细胞和T细胞上的T细胞受体复合物两者,以诱导靶依赖性T细胞细胞毒性、活化和增殖。

[0005] 发明背景

[0006] CD123也称为人白细胞介素-3(IL-3)受体的 α 链。CD123是I型跨膜糖蛋白,并且是细胞因子受体超家族的成员。白细胞介素-3受体是由CD123和 β 链(CD131)形成的异二聚体。IL-3与CD123结合,并且由CD131提供信号转导。IL-3调节造血细胞和免疫细胞的功能和产生并刺激内皮细胞增殖(Testa等,Biomark Res.2:4(2014))。

[0007] CD123在许多血液恶性肿瘤中过表达,包括急性髓性白血病(AML)、B淋巴细胞白血病(B-lymphoid leukemia)、母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤(blastic plasmacytoid dendritic neoplasm,BPDCN)和毛细胞白血病(同上)的亚组。虽然大多数AML患者对初始治疗响应良好,但大多数AML患者最终被诊断患有复发或难治性疾病(Ramos等,J.Clin.Med.4:665-695(2015))。需要靶向CD123的分子,其具有增加的效率和效力以及降低的副作用,并且可用于治疗与CD123失调相关的病症。

发明内容

[0008] 在一些实施方案中,本公开涵盖包含CD123结合结构域的重组多肽,其中CD123结合结构域包含(i)含有LCDR1、LCDR2和LCDR3的免疫球蛋白轻链可变区,和(ii)含有HCDR1、HCDR2和HCDR3的免疫球蛋白重链可变区,其中LCDR1包含SEQ ID NO:6所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:6不同的序列;LCDR2包含SEQ ID NO:8所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:8不同的序列;LCDR3包含SEQ ID NO:10所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:10不同的序列;HCDR1包含SEQ ID NO:12所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:12不同的序列;HCDR2包含SEQ ID NO:14所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:14不同的序列;并且HCDR3包含SEQ ID NO:16所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与

SEQ ID NO:16不同的序列。例如,本公开涵盖包含CD123结合结构域的重组多肽,其中CD123结合结构域包含(i)含有LCDR1、LCDR2和LCDR3的免疫球蛋白轻链可变区,和(ii)含有HCDR1、HCDR2和HCDR3的免疫球蛋白重链可变区,其中LCDR1包含SEQ ID NO:6所示的氨基酸序列或因一个或两个氨基酸取代而与SEQ ID NO:6不同的序列;LCDR2包含SEQ ID NO:8所示的氨基酸序列或因一个或两个氨基酸取代而与SEQ ID NO:8不同的序列;LCDR3包含SEQ ID NO:10所示的氨基酸序列或因一个或两个氨基酸取代而与SEQ ID NO:10不同的序列;HCDR1包含SEQ ID NO:12所示的氨基酸序列或因一个或两个氨基酸取代而与SEQ ID NO:12不同的序列;HCDR2包含SEQ ID NO:14所示的氨基酸序列或因一个或两个氨基酸取代而与SEQ ID NO:14不同的序列;并且HCDR3包含SEQ ID NO:16所示的氨基酸序列或因一个或两个氨基酸取代而与SEQ ID NO:16不同的序列。本发明包括具有CD-123结合结构域的重组多肽,所述CD123结合结构域包含(a) SEQ ID NO:6所示的LCDR1氨基酸序列;(b) SEQ ID NO:8所示的LCDR2氨基酸序列;(c) SEQ ID NO:10所示的LCDR3氨基酸序列;(d) SEQ ID NO:12所示的HCDR1氨基酸序列;(e) SEQ ID NO:14所示的HCDR2氨基酸序列;和(f) SEQ ID NO:16所示的HCDR3氨基酸序列。结合CD123的重组多肽可包含(i)免疫球蛋白轻链可变区,其包含与SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列具有至少88%、至少90%、至少92%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列;(ii)免疫球蛋白重链可变区,其包含与SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少92%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列。例如,本发明包括权利要求1的重组多肽,其中CD123结合结构域包含:(i)包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链可变区;和(ii)包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的免疫球蛋白重链可变区。

[0009] 在另一个实施方案中,本发明包括包含CD123结合结构域的重组CD123结合多肽,其中结合结构域包含含有LCDR1、LCDR2、LCDR3的免疫球蛋白轻链可变区和含有HCDR1、HCDR2和HCDR3的免疫球蛋白重链可变区,并且其中(i) (a) HCDR1包含SEQ ID NO:28所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:28不同的序列;(b) HCDR2包含SEQ ID NO:30所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:30不同的序列;并且(c) HCDR3包含SEQ ID NO:32所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:32不同的序列;或(ii) (a) HCDR1包含SEQ ID NO:36所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:36不同的序列;(b) HCDR2包含SEQ ID NO:38所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:38不同的序列;并且(c) HCDR3包含SEQ ID NO:40所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:40不同的序列;或(iii) (a) HCDR1包含SEQ ID NO:44所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:44不同的序列;(b) HCDR2包含SEQ ID NO:46所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:46不同的序列;并且(c) HCDR3包含SEQ ID NO:48所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:48不同的序列;或(iv) (a) HCDR1包含SEQ ID NO:100所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:100不同的序列;(b) HCDR2包含SEQ ID NO:102所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:102不同的序列;并且(c) HCDR3包含SEQ ID NO:104所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:104不同的序列;或(v) (a) HCDR1包含SEQ ID NO:108所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:108不同的序列;(b) HCDR2包含SEQ ID NO:110所示的氨基酸序列或因至少一个

氨基酸取代而与SEQ ID NO:110不同的序列;并且(c)HCDR3包含SEQ ID NO:112所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:112不同的序列;或(vi) (a)HCDR1包含SEQ ID NO:116所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:116不同的序列; (b)HCDR2包含SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:118不同的序列;并且(c)HCDR3包含SEQ ID NO:120所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:120不同的序列;或(vii) (a)HCDR1包含SEQ ID NO:124所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:124不同的序列; (b)HCDR2包含SEQ ID NO:126所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:126不同的序列;并且(c)HCDR3包含SEQ ID NO:128所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:128不同的序列。本发明包括重组多肽,其包含如(i) - (vii)所定义的重链可变区和包含以下的轻链可变区: (a)LCDR1包含SEQ ID NO:22所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:22不同的序列; (b)LCDR2包含SEQ ID NO:24所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:24不同的序列;以及(c)LCDR3包含SEQ ID NO:26所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:26不同的序列。例如,本发明包括重组多肽,其包含:轻链可变区包含与SEQ ID NO:18所示的氨基酸序列具有至少88%、至少90%、至少92%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列;并且重链可变区包含与SEQ ID NO:20、34、42、98、106、114或122所示的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少92%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列。

[0010] 在某些实施方案中,重组CD123结合多肽包含: (a)LCDR1具有SEQ ID NO:54所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:54不同的序列; (b)LCDR2具有SEQ ID NO:56所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:56不同的序列; (c)LCDR3具有SEQ ID NO:58所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:58不同的序列; (d)HCDR1具有SEQ ID NO:60所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:60不同的序列; (e)HCDR2具有SEQ ID NO:61所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:61不同的序列;并且(f)HCDR3具有SEQ ID NO:62所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:62不同的序列。例如,本发明包括包含CD123结合结构域的重组多肽,其中(i)免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:50所示的氨基酸序列具有至少88%、至少90%、至少92%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列;并且(ii)免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:52所示的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少92%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列。

[0011] 在另一个实施方案中,包含CD123结合结构域的重组多肽包含: (a)LCDR1包含SEQ ID NO:70所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:70不同的序列; (b)LCDR2包含SEQ ID NO:72所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:72不同的序列; (c)LCDR3包含SEQ ID NO:74所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:74不同的序列; (d)HCDR1包含SEQ ID NO:76所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:76不同的序列; (e)HCDR2包含SEQ ID NO:78所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:78不同的序列;并且(f)HCDR3包含SEQ ID NO:80所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:80不同的序列。例如,本发明包

括包含SEQ ID No:66和68所示的可变区的重组多肽。

[0012] 在某些实施方案中,重组多肽包含(a)LCDR1包含SEQ ID NO:86所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:86不同的序列;(b)LCDR2包含SEQ ID NO:88所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:88不同的序列;(c)LCDR3包含SEQ ID NO:90所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:90不同的序列;(d)HCDR1包含SEQ ID NO:92所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:92不同的序列;(e)HCDR2包含SEQ ID NO:94所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:94不同的序列;并且(f)HCDR3包含SEQ ID NO:96所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:96不同的序列。例如,本发明包括含有SEQ ID NO:82和84所示的可变结构域的多肽。

[0013] (ii) 免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:84所示的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少92%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列。

[0014] 本发明的多肽以特异性与人CD123结合。在某些实施方案中,多肽与非人灵长类动物CD123结合。在另一些实施方案中,多肽与食蟹猴CD123结合。本发明包括包含人CD123结合结构域的CD123结合多肽和包含人源化CD123结合结构域的CD123结合多肽。在一个实施方案中,CD123结合结构域是单链可变片段(scFv)。

[0015] 本发明的重组多肽包括包含第二结合结构域的双特异性多肽。在一个实施方案中,第二结合结构域特异性结合T细胞、CD3、CD3 ϵ 或T细胞受体(TCR)复合物或T细胞受体复合物的组分。例如,本发明包括重组CD123结合多肽,其包含CD3结合scFv。本发明包括将所公开的CD123结合scFv中的任一种与公开的CD3结合scFv的组合。在一个实施方案中,所述多肽包含(i)CD123结合结构域,(ii)铰链区,(iii)免疫球蛋白恒定区,(iv)羧基末端接头,和(v)第二结合结构域。例如,本发明包括重组多肽,其以从氨基末端到羧基末端的顺序包含(i)CD123结合结构域,(ii)铰链区,(iii)免疫球蛋白恒定区,(iv)羧基末端接头,和(v)第二结合结构域。

[0016] 在本发明的一个实施方案中,包含CD123结合结构域和CD3结合结构域的双特异性多肽包含经修饰的免疫球蛋白恒定区,其经工程改造以表现出没有抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)活性和/或补体依赖性细胞毒性(CDC)活性至最小的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)活性和/或补体依赖性细胞毒性(CDC)活性。在本发明的一个实施方案中,CD3结合结构域来源于选自CRIS-7、HuM291和I2C的单克隆抗体。

[0017] 在本发明的某些实施方案中,CD123结合多肽包含(i)与SEQ ID NO:130的氨基酸序列具有至少约93%同一性、至少约95%同一性、至少约97%同一性、至少约98%同一性或至少约99%同一性的氨基酸序列;(ii)与SEQ ID NO:132的氨基酸序列具有至少约93%同一性、至少约95%同一性、至少约97%同一性、至少约98%同一性或至少约99%同一性的氨基酸序列;(iii)与SEQ ID NO:134的氨基酸序列具有至少约93%同一性、至少约95%同一性、至少约97%同一性、至少约98%同一性或至少约99%同一性的氨基酸序列;(iv)与SEQ ID NO:136的氨基酸序列具有至少约93%同一性、至少约95%同一性、至少约97%同一性、至少约98%同一性或至少约99%同一性的氨基酸序列;(v)与SEQ ID NO:138的氨基酸序列具有至少约93%同一性、至少约95%同一性、至少约97%同一性、至少约98%同一性或至少

约99%同一性的氨基酸序列；(vi)与SEQ ID NO:140的氨基酸序列具有至少约93%同一性、至少约95%同一性、至少约97%同一性、至少约98%同一性或至少约99%同一性的氨基酸序列；(vii)与SEQ ID NO:142的氨基酸序列具有至少约93%同一性、至少约95%同一性、至少约97%同一性、至少约98%同一性或至少约99%同一性的氨基酸序列；(viii)与SEQ ID NO:144的氨基酸序列具有至少约93%同一性、至少约95%同一性、至少约97%同一性、至少约98%同一性或至少约99%同一性的氨基酸序列；(iv)与SEQ ID NO:146的氨基酸序列具有至少约93%同一性、至少约95%同一性、至少约97%同一性、至少约98%同一性或至少约99%同一性的氨基酸序列；(x)与SEQ ID NO:148的氨基酸序列具有至少约93%同一性、至少约95%同一性、至少约97%同一性、至少约98%同一性或至少约99%同一性的氨基酸序列；(xi)与SEQ ID NO:150的氨基酸序列具有至少约93%同一性、至少约95%同一性、至少约97%同一性、至少约98%同一性或至少约99%同一性的氨基酸序列；(xii)与SEQ ID NO:152的氨基酸序列具有至少约93%同一性、至少约95%同一性、至少约97%同一性、至少约98%同一性或至少约99%同一性的氨基酸序列；(xiii)与SEQ ID NO:154的氨基酸序列具有至少约93%同一性、至少约95%同一性、至少约97%同一性、至少约98%同一性或至少约99%同一性的氨基酸序列；或(xiv)与SEQ ID NO:156的氨基酸序列具有至少约93%同一性、至少约95%同一性、至少约97%同一性、至少约98%同一性或至少约99%同一性的氨基酸序列。

[0018] 在本发明的一个实施方案中，重组多肽诱导重定向的T细胞细胞毒性(RTCC)。在某些实施方案中，重组多肽诱导T细胞活化或T细胞增殖。在某些实施方案中，多肽诱导表达CD123的细胞的T细胞依赖性裂解。

[0019] 在本发明的某些实施方案中，与OKT3抗体对照相比，包含CD123结合结构域和CD3结合结构域的双特异性多肽在与T细胞上的CD3蛋白结合时诱导自所述T细胞的减少的细胞因子释放。在本发明的某些实施方案中，与包含来源于OKT3或I2C的CD3结合结构域的双特异性相比，包含CD123结合结构域和源自CRIS-7的CD3结合结构域的双特异性多肽诱导自所述T细胞的减少的细胞因子释放。在本发明的某些实施方案中，与scFv-scFv或双抗体形式的包含CD123结合结构域和源自I2C的CD3结合结构域的双特异性多肽相比，包含CD123结合结构域(例如，包含与SEQ ID NO:2和/或SEQ ID NO:4具有至少93%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%同一性的氨基酸序列的CD123结合结构域)和源自CRIS-7的CD3结合结构域并且为scFv-Fc-scFv形式的双特异性多肽在非人灵长类动物或人中诱导减少的细胞因子释放。

[0020] 在本发明的某些实施方案中，与MGD006或TRI168相比，包含CD123结合结构域和CD3结合结构域的双特异性多肽(例如，包含与SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:132具有至少93%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%同一性的氨基酸序列的重组多肽)在非人灵长类动物或人中诱导减少的细胞因子释放。在本发明的一个实施方案中，与MGD006或TRI168相比，包含与SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:132具有至少93%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%同一性的氨基酸序列的重组多肽诱导降低水平的IFN γ 、IL-2、TNF α 和/或IL-10。

[0021] 本公开涵盖编码本文所述的CD123结合多肽或所述CD123结合多肽的一部分的分离的核酸分子。分离的核酸分子可包含以下所示的核苷酸序列：SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:

3、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:137、SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:145、SEQ ID NO:147、SEQ ID NO:149、SEQ ID NO:151、SEQ ID NO:153或SEQ ID NO:155。

[0022] 本公开涉及包含编码本文所述的CD123结合多肽的核酸区段的表达载体,其中所述核酸区段与适于在宿主细胞中表达核酸区段的调控序列可操作地连接。表达载体的核酸区段可包含以下所示的核苷酸序列:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:137、SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:145、SEQ ID NO:147、SEQ ID NO:149、SEQ ID NO:151、SEQ ID NO:153或SEQ ID NO:155。

[0023] 本公开包括包含本文所述的表达载体的重组宿主细胞。

[0024] 本公开涉及用于产生CD123结合多肽的方法,所述方法包括在表达载体的核酸区段的条件下培养包含本文所述表达载体的重组宿主细胞,从而产生CD123结合多肽。该方法可进一步包括回收CD123结合多肽。

[0025] 在一些实施方案中,本公开涉及药物组合物,其包含本文所述的CD123结合多肽和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。药物组合物可以被配制或选自以下组成的组的剂型:口服单位剂型、静脉内单位剂型、鼻内单位剂型、栓剂单位剂型、皮内单位剂型、肌肉单位剂型、腹膜内单位剂型、皮下单位剂型、硬膜外单位剂型、舌下单位剂型和脑内单位剂型。配制或口服单位剂型的药物组合物可选自以下组成的组:片剂、丸剂、药丸、胶囊、粉剂、锭剂、颗粒、溶液、混悬液、乳剂、糖浆、酏剂、缓释制剂、气雾剂、和喷雾剂。

[0026] 本公开还涉及用于诱导重定向T细胞细胞毒性(RTCC)针对表达CD123的细胞的方法,所述方法包括:使所述表达CD123的细胞与本文所述的CD123结合多肽接触,其中第二结合结构域特异性结合T细胞、CD3、CD3 ϵ 或T细胞受体(TCR)复合物或T细胞受体复合物的组分;并且其中所述接触在诱导RTCC针对表达CD123的细胞的条件下进行。

[0027] 本公开涵盖用于诱导表达CD123的细胞的T细胞依赖性裂解的方法,所述方法包括:使所述表达CD123的细胞与本文所述的CD123结合多肽或CD123结合蛋白接触,其中第二结合结构域特异性结合T细胞、CD3、CD3 ϵ 或T细胞受体(TCR)复合物或T细胞受体复合物的组分;并且其中所述接触在诱导表达CD123的细胞的T细胞依赖性裂解的条件下进行的。

[0028] 本公开涵盖用于治疗受试者的病症(例如,癌症)的方法,其中所述病症的特征在于CD123的过表达,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本文所述的CD123结合多肽。本公开还涉及本文所述的CD123结合多肽用于制造用于治疗受试者的病症(例如,癌症)的药物,其中所述病症的特征在于CD123的过表达。本公开包括本文所述的CD123结合多肽,其用于治疗受试者的病症(例如,癌症),其中所述病症的特征在于CD123的过表达。由本文所述的CD123结合多肽治疗的癌症可以是急性髓性白血病(AML)、B淋巴细胞白血病、母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤(BPDCN)或毛细胞白血病。

[0029] 参考以下对本公开的详细描述和附图,本公开的这些和其他实施方案和/或其他方面将变得显而易见。

附图说明

[0030] 图1A-D显示了三次独立实验中13种不同的双特异性抗CD123 $\times$ 抗CD3 ϵ 分子(TRI123、TRI125、TRI126、TRI127、TRI128、TRI129、TRI130、TRI131、TRI132、TRI134、TRI137、TRI138和TRI139)与CD123(+)Mo1m-13人肿瘤细胞系的结合。

[0031] 图2A-C、2B和2C显示了两次独立实验中13种不同的双特异性抗CD123 $\times$ 抗CD3 ϵ 分子(TRI123、TRI125、TRI126、TRI127、TRI128、TRI129、TRI130、TRI131、TRI132、TRI134、TRI137、TRI138和TRI139)与稳定表达食蟹猴CD123蛋白的CHO细胞的结合。

[0032] 图3A-C显示了在两次独立实验中使用13种不同的双特异性抗CD123 $\times$ 抗CD3 ϵ 分子(TRI123、TRI125、TRI126、TRI127、TRI128、TRI129、TRI130、TRI131、TRI132、TRI134、TRI137、TRI138和TRI139),在4小时测量的Mo1m-13细胞系的铬-51释放测定的结果。所有双特异性抗CD123 $\times$ 抗CD3 ϵ 分子显示在4小时有效的靶细胞裂解,范围为最大特异性裂解的24-48%。

[0033] 图4A-D显示在低浓度(10pM)下T细胞增殖的诱导。

[0034] 图5A-D显示了在Mo1m-13细胞存在下CD4⁺和CD8⁺T细胞的靶依赖性活化。

[0035] 图6显示了在不同ECD浓度下TRI-130的SPR分析的实例。

[0036] 图7显示了TRI129和TRI130双特异性分子的浓度与时间曲线。

[0037] 图8显示了用TRI129处理的小鼠肿瘤模型中肿瘤体积的减少。

[0038] 图9显示了用TRI130处理的小鼠肿瘤模型中肿瘤体积的减少。

[0039] 图10显示用TRI129或TRI130处理小鼠肿瘤模型引起存活增加。

[0040] 图11是呈CD123结合结构域-铰链结构域-免疫球蛋白恒定结构域-CD3结合结构域构型的能够进行RTCC的重组CD123结合多肽的图解。

[0041] 图12显示使用TRI130双特异性抗CD123 $\times$ 抗CD3 ϵ 分子在4小时测量的Mo1m-13、KG-1a和Daudi细胞系的铬-51释放测定的结果。该测定测量了与CD123阳性或CD123阴性肿瘤细胞系和纯化的人T细胞一起孵育的TRI130的细胞毒性。

[0042] 图13显示了如实施例14中所述用TRI130处理的食蟹猴处理组的WinNonlin[®]非隔室(NCA)估计和半衰期(HL)拟合。

[0043] 图14显示的图描绘如实施例14中所述用TRI130处理的食蟹猴中淋巴细胞群随时间的变化。

[0044] 图15显示的图描绘如实施例14中所述用TRI130处理的食蟹猴中嗜碱性粒细胞群随时间的变化。

[0045] 图16显示的图描绘如实施例15中所述在急性髓性白血病(AML)的播散性异种移植小鼠模型中通过随时间的生物发光水平测量的肿瘤负荷。

[0046] 图17显示了第14天小鼠肿瘤负荷的生物发光图像。

[0047] 图18显示了如实施例17中所述用CD123⁺Mo1m-13靶细胞测量TRI130和TRI168诱导的T细胞活化的测定结果。

[0048] 图19显示了如实施例17中所述测量CD123⁺Mo1m-13靶细胞的TRI130和TRI168诱导

的T细胞细胞毒性的测定结果。

[0049] 图20显示了如实施例17中所述用CD123⁺Mo1m-13靶细胞测量TRI130和TRI168诱导的T细胞细胞因子释放的测定结果。

[0050] 图21显示了如实施例17中所述测量外周血单核细胞 (PBMC) 培养物中TRI130和TRI168诱导的T细胞细胞因子释放的测定结果。

[0051] 图22显示了如实施例18中所述测量与来自AML受试者的AML细胞样品一起孵育的TRI130的细胞毒性的测定结果。

具体实施方式

[0052] 本公开提供了与CD123 (也称为白细胞介素-3受体 α 链) 特异性结合的结合结构域和与CD123特异性结合的结合分子 (例如多肽和蛋白质)。这些结合分子可以与CD123和另一个靶标特异性结合。向有需要的患者施用治疗有效量的CD123结合多肽或蛋白质可用于治疗与CD123过表达相关的某些病症, 包括某些癌症。在一个实施方案中, CD123结合多肽或蛋白质与过表达CD123的靶细胞和T细胞两者结合, 从而“交联”过表达CD123的靶细胞和T细胞。两个结构域与其靶标的结合引起有效的靶依赖性重定向T细胞细胞毒性 (RTCC) (例如, 诱导靶依赖性T细胞细胞毒性、T细胞活化和/或T细胞增殖)。本公开的CD123结合治疗剂在治疗患者方面提供了各种优点, 例如, 有效结合CD123, 有效诱导RTCC活性, 降低细胞因子释放水平和/或降低不良事件 (例如毒性) 的风险。在某些方面, CD123结合蛋白以某些形式 (例如, scFv与亲本抗体相比) 和/或某些方向 (例如, VL-VH与VH-VL相比) 更有效地结合CD123, 导致更高的效力和在治疗与CD123过表达相关的病症方面改善的效用。

[0053] 本文使用的章节标题仅用于组织目的, 不应解释为限制所描述的主题。本文引用的所有文件或文件的部分, 包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍和论文, 均明确地通过引用整体并入本文以用于所有目的。如果一个或多个并入的文档或文档部分定义的术语与本申请中该术语的定义矛盾, 则以本申请中出现的定义为准。然而, 提及本文引用的任何参考文献、文章、出版物、专利、专利公开和专利申请不是也不应被视为承认或以任何形式暗示它们构成有效的现有技术或构成世界上任何国家的常识的一部分。

[0054] 在本说明书中, 除非另有说明, 否则任何浓度范围、百分比范围、比率范围或整数范围应理解为包括所述范围内的任何整数的值, 并且在适当时包括其分数 (例如整数的十分之一和百分之一)。应当理解, 除非另有说明, 否则如本文所用的术语“一个 (a)”和“一种 (an)”指所列举的组分中的“一个或多个”。替代连词 (例如, “或”) 的使用应理解为意指替代方案中的一个、两个或其任何组合。如本文所用, 术语“包括”和“包含”同义使用。另外, 应当理解, 本申请公开了包含本文所述组分 (例如, 结构域或区域) 和取代基的各种组合的多肽, 其程度如同每个多肽单独列出一样。因此, 选择单个多肽的特定组分在本公开的范围。

[0055] 如本文所用, 术语“结合结构域”或“结合区”是指蛋白质、多肽、寡肽或肽或抗体的结构域、区域、部分或位点或来自抗体的结合结构域, 其具有特异性识别和结合靶分子例如抗原、配体、受体、底物或抑制剂 (例如CD123、CD3) 的能力。示例性结合结构域包括单链抗体可变区 (例如, 结构域抗体sFv、scFv、scFab)、受体胞外域和配体 (例如, 细胞因子、趋化因子)。在某些实施方案中, 结合结构域包含抗原结合位点或由其组成 (例如, 包含可变重链序列和可变轻链序列或置入替代框架区 (FR) (例如, 任选地包含一个或多个氨基酸取代的人

FR)的来自抗体的三个轻链互补决定区(CDR)和三个重链CDR)。已知多种测定用于鉴定特异性结合特定靶标的本公开的结合结构域,包括Western印迹、ELISA、噬菌体展示文库筛选和BIACORE®相互作用分析。如本文所用,CD123结合多肽可具有“第一结合结构域”和任选的“第二结合结构域”。在某些实施方案中,“第一结合结构域”是CD123-结合结构域并且形式是抗体或抗体样蛋白或结构域。在某些实施方案中,包含第一和第二结合结构域两者,第二结合结构域是T细胞结合结构域,例如结合T细胞表面抗原(例如CD3)的来源于小鼠单克隆抗体(例如,CRIS-7)或噬菌体展示(例如,I2C)的scFv。在另一些实施方案中,第二结合结构域是第二CD123结合结构域。在另一些实施方案中,第二结合结构域是除CD123结合结构域或T细胞结合结构域之外的结合结构域。

[0056] “细胞因子释放”或“细胞因子风暴(cytokine storm)”或“输注反应”是指从T细胞释放细胞因子。当细胞因子释放到循环中时,可能导致全身症状,如发烧、恶心、发冷、低血压、心动过速、虚弱、头痛、皮疹、喉咙沙哑和呼吸困难。一些患者可能会经历由细胞因子的大量释放引起的严重的危及生命的反应。“减少的”细胞因子释放是指与OKT-3抗体或其他CD3结合双特异性分子相比,在施用本公开的重组多肽之后至少一种细胞因子(例如,IFN γ 、IL-2、TNF α 和/或IL-10)的释放减少。

[0057] 如果结合结构域或蛋白质以等于或大于 10^5M^{-1} 的亲合力或 K_a (即以1/M为单位的特定结合相互作用的平衡缔合常数)与靶标结合,同时不会显著地结合测试样品中存在的其他组分,则该结合结构域或蛋白质与靶标“特异性结合”。结合结构域可以分为“高亲和力”结合结构域和“低亲和力”结合结构域。“高亲和力”结合结构域是指 K_a 为至少 10^7M^{-1} 、至少 10^8M^{-1} 、至少 10^9M^{-1} 、至少 10^{10}M^{-1} 、至少 10^{11}M^{-1} 、至少 10^{12}M^{-1} 、或至少 10^{13}M^{-1} 的那些结合结构域。“低亲和力”结合结构域是指 K_a 为至多 10^7M^{-1} 、至多 10^6M^{-1} 、至多 10^5M^{-1} 的那些结合结构域。或者,亲和力可以定义为以M为单位(例如, 10^{-5}M 至 10^{-13}M)的特定结合相互作用的平衡解离常数(K_d)。可以使用常规技术容易地确定根据本公开的结合结构域多肽和单链多肽的亲合力(参见,例如,Scatchard等.(1949) Ann.N.Y.Acad.Sci.51:660;和美国专利号5,283,173、5,468,614或其等同物)。

[0058] “CD3”在本领域中已知为六链的多蛋白复合物(参见,例如,Abbas和Lichtman,2003;Janeway等,第172和178页,1999),它们是T细胞受体复合物的亚基。在哺乳动物中,T细胞受体复合物的CD3亚基是CD3 γ 链、CD3 δ 链、两个CD3 ϵ 链、和CD3 ζ 链同二聚体。CD3 γ 、CD3 δ 和CD3 ϵ 链是含有单个免疫球蛋白结构域的免疫球蛋白超家族的高度相关的细胞表面蛋白。CD3 γ 、CD3 δ 和CD3 ϵ 链的跨膜区带负电荷,这是允许这些链与带正电荷的T细胞受体链缔合的特征。CD3 γ 、CD3 δ 和CD3 ϵ 链的细胞内尾部各自含有称为基于免疫受体酪氨酸的活化基序或ITAM的单个保守基序,而每个CD3 ζ 链具有三个。据信ITAM对于TCR复合物的信号传导能力是重要的。本公开中使用的CD3可以来自各种动物物种,包括人、猴、小鼠、大鼠或其他哺乳动物。

[0059] 如本文所用,“保守取代”在本领域中被认为是一种氨基酸取代具有相似性质的另一种氨基酸。示例性保守取代在本领域中公知的(参见,例如,WO 97/09433,第10页,1997年3月13日公开;Lehninger,Biochemistry,Second Edition;Worth Publishers,Inc.NY:NY(1975),第71-77页;Lewin,Genes IV,Oxford University Press,NY and Cell Press,Cambridge,MA(1990),第8页)。在某些实施方案中,保守取代包括亮氨酸至丝氨酸取代。

[0060] 如本文所用,术语“衍生物”是指在利用或不利用酶的情况下通过化学或生物学方式修饰肽的一个或多个氨基酸残基,例如通过糖基化、烷基化、酰化、酯形成或酰胺形成。

[0061] 如本文所用,“来源于”指定多肽或蛋白质的多肽或氨基酸序列是指多肽的来源。在某些实施方案中,来源于特定序列(有时称为“起始”或“亲代”或“亲本”序列)的多肽或氨基酸序列具有与起始序列或其部分基本相同的氨基酸序列,其中所述部分由至少10-20个氨基酸、至少20-30个氨基酸、或至少30-50个氨基酸、或至少50-150个氨基酸组成,或者由本领域普通技术人员以其他方式可辨别为在起始序列中具有其来源。例如,结合结构域可以来源于抗体,例如Fab、F(ab')₂、Fab'、scFv、单结构域抗体(sdAb)等。

[0062] 来源于另一多肽的多肽可具有相对于起始多肽的一个或多个突变,例如一个或多个氨基酸残基已被另一个氨基酸残基取代,或具有一个或多个氨基酸残基插入或缺失。多肽可包含非天然存在的氨基酸序列。这种变异必然与起始多肽具有小于100%的序列同一性或相似性。在一个实施方案中,变体将具有与起始多肽的氨基酸序列具有约60%至小于100%氨基酸序列同一性或相似性的氨基酸序列。在另一个实施方案中,变体将具有与起始多肽的氨基酸序列具有约75%至小于100%、约80%至小于100%、约85%至小于100%、约90%至小于100%、约95%至小于100%的序列同一性或相似性的氨基酸序列。

[0063] 如本文所用,除非另有说明,否则免疫球蛋白分子的可变区中氨基酸残基的位置根据IMGT编号惯例编号(Brochet,X等,Nucl.Acids Res. (2008) 36, W503-508),并且免疫球蛋白分子恒定区中氨基酸残基的位置根据EU命名法编号(Ward等,1995Therap. Immunol. 2: 77-94)。其他编号惯例是本领域已知的(例如,the Kabat编号惯例(Kabat,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版.Bethesda,MD:Public Health Service, National Institutes of Health(1991))。

[0064] 如本文所用,术语“二聚体”是指由通过一种或多种形式的分子内力(包括共价键(例如,二硫键)和其他相互作用(例如,静电相互作用、盐桥、氢键和疏水相互作用))彼此缔合的两个亚基组成的生物实体,并且所述生物实体在适当的条件下(例如,在生理条件下,在适于表达、纯化和/或储存重组蛋白的水溶液中,或在非变性和/或非还原电泳的条件下)是稳定的。如本文所用,“异二聚体”或“异二聚体蛋白质”是指由两个不同多肽形成的二聚体。异二聚体不包括由四个多肽(即两条轻链和两条重链)形成的抗体。如本文所用,“同二聚体”或“同二聚体蛋白质”是指由两个相同多肽形成的二聚体。本发明的重组多肽主要以二聚化形式存在。所述多肽的所有公开内容,包括特征和活性(例如结合和RTCC)应理解为包括其二聚体形式以及其他多聚体形式的多肽。

[0065] 在一些实施方案中,CD123结合多肽以从氨基末端至羧基末端的顺序或从羧基末端至氨基末端的顺序包含(i) CD123结合结构域,(ii) 铰链区,(iii) 免疫球蛋白恒定区,(iv) 羧基末端接头(或氨基末端接头),和(v) 第二结合结构域。如本文所用并且取决于上下文,“铰链区”或“铰链”是指在结合结构域(例如,CD123结合结构域)和免疫球蛋白恒定区之间的多肽区。如本文所用并且取决于上下文,“接头”可以指(1) 单链Fv(scFv)中V_H和V_L区之间的多肽区或(2) 包含两个结合结构域的CD123结合多肽中免疫球蛋白恒定区和第二结合结构域之间的多肽区。包含两个结合结构域的CD123结合多肽中的免疫球蛋白恒定区和第二结合结构域之间的多肽区也可以称为“羧基末端接头”或“氨基末端接头”。羧基末端和氨基末端接头的非限制性实例包括包含甘氨酸-丝氨酸(例如,(Gly₄Ser))重复序列(SEQ ID

NO:315)的柔性接头,和来源于以下的接头:(a)跨膜蛋白(例如,I型跨膜蛋白)的域间区;(b)II型C-凝集素的茎区;或(c)免疫球蛋白铰链。表1和2中提供了铰链和接头的非限制性实例。在一些实施方案中,“接头”提供了与两个亚结合结构域的相互作用相容的间隔区功能,使得与包含相同轻链可变区和重链可变区的抗体相比,所得多肽保留了与相同靶分子的特异性结合亲和力。在某些实施方案中,接头包含5至约35个氨基酸,例如,约15至约25个氨基酸。在一些实施方案中,接头包含至少5个氨基酸,至少7个氨基酸或至少9个氨基酸。

[0066] “野生型免疫球蛋白铰链区”是指天然存在的上和中铰链氨基酸序列,其插入在抗体重链中存在的CH1和CH2结构域之间并连接CH1和CH2结构域(IgG IgA和IgD),或插入在CH1和CH3结构域之间并连接CH1和CH3结构域(IgE和IgM)。在某些实施方案中,野生型免疫球蛋白铰链区序列是人,并且可以包含人IgG铰链区。

[0067] “改变的野生型免疫球蛋白铰链区”或“改变的免疫球蛋白铰链区”是指(a)具有至多30%氨基酸变化(例如,至多25%、20%、15%、10%或5%氨基酸取代或缺失)的野生型免疫球蛋白铰链区,或(b)野生型免疫球蛋白铰链区的一部分,其长度为约5个氨基酸(例如,约5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个氨基酸)至约120个氨基酸(例如,长度为约10至约40个氨基酸或约15至约30个氨基酸或约15至约20个氨基酸或约20至约25个氨基酸),具有至多约30%的氨基酸变化(例如,至多约25%、20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%或1%氨基酸取代或缺失或其组合),并且具有如在US 2013/0129723和US 2013/0095097中公开的IgG核心铰链区。

[0068] 如本文所用,术语“人源化”是指使用基因工程技术制备来自非人物种(例如小鼠或大鼠)的对人具有较低免疫原性同时保留原始抗体的抗原结合特性的抗体或免疫球蛋白结合蛋白和多肽的过程。在一些实施方案中,抗体或免疫球蛋白结合蛋白和多肽的结合结构域(例如轻链和重链可变区,Fab、scFv)是人源化的。非人结合结构域可以使用称为CDR移植(Jones等.,Nature 321:522(1986))及其变型的技术进行人源化,包括“再成形(reshaping)”(Verhoeyen等,1988Science 239:1534-1536;Riechmann等,1988Nature 332:323-337;Tempest等,Bio/Technology 1991 9:266-271)、“超嵌合化(hyperchimerization)”(Queen等,1989Proc Natl Acad Sci USA 86:10029-10033;Co等,1991Proc Natl Acad Sci USA88:2869-2873;Co等,1992J Immunol 148:1149-1154)和“饰面(veneering)”(Mark等,“Derivation of therapeutically active humanized and veneered anti-CD18antibodies.”In:Metcalf BW,Dalton BJ,编辑.Cellular adhesion:molecular definition to therapeutic potential.New York:Plenum Press,1994:291-312)。如果来源于非人来源,则抗体或免疫球蛋白结合蛋白和多肽的其他区域例如铰链区和恒定区结构域也可以是人源化的。

[0069] 如本文所用,“免疫球蛋白二聚化结构域”或“免疫球蛋白异二聚化结构域”是指多肽链的免疫球蛋白结构域,其优先与第二多肽链的不同免疫球蛋白结构域相互作用或缔合,其中不同免疫球蛋白异二聚化结构域的相互作用基本上有助于或有效促进第一多肽链和第二多肽链的异二聚化(即,在两条不同多肽链之间形成二聚体,其也称为“异二聚体”)。如果不存在第一多肽链的免疫球蛋白异二聚化结构域和/或第二多肽链的免疫球蛋白异二聚化结构域的情况下第一多肽链和第二多肽链之间的二聚化显著减少,则免疫球蛋白异二聚化结构域之间的相互作用“基本上有助于或有效促进”第一多肽链和第二多肽链的异

二聚化。在某些实施方案中,当第一多肽链和第二多肽链共表达时,至少60%、至少约60%至约70%、至少约70%至约80%、至少80%至约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的第一多肽链和第二多肽链彼此形成异二聚体。代表性免疫球蛋白异二聚化结构域包括免疫球蛋白CH1结构域,免疫球蛋白CL结构域(例如,C κ 或C λ 同种型)或其衍生物,包括野生型免疫球蛋白CH1和CL结构域和改变的(或突变的)免疫球蛋白CH1和CL结构域,如其中提供的。

[0070] “免疫球蛋白恒定区”或“恒定区”是本文定义的术语,是指对应于或来源于一个或多个恒定区结构域的部分或全部的肽或多肽序列。在某些实施方案中,免疫球蛋白恒定区对应于或来源于一个或多个恒定区结构域的部分或全部,但不是源抗体的所有恒定区结构域。在某些实施方案中,恒定区包含IgG CH2和CH3结构域,例如IgG1 CH2和CH3结构域。在某些实施方案中,恒定区不包含CH1结构域。在某些实施方案中,构成恒定区的恒定区结构域是人的。在一些实施方案中(例如,在包含特异性结合CD3或另一种T细胞表面抗原的第二结合结构域的CD123结合多肽或蛋白质的某些变体中),本公开的融合蛋白的恒定区结构域缺少或具有最小的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)和补体激活和补体依赖性细胞毒性(CDC)的效应功能,同时保留结合一些Fc受体(如FcRn,新生儿Fc受体)的能力并保留相对长的体内半衰期。在另一些变体中,本公开的融合蛋白包括保留ADCC和CDC之一或两者的这种效应功能的恒定结构域。在某些实施方案中,本公开的结合结构域与人IgG1恒定区融合,其中IgG1恒定区具有一个或多个以下突变氨基酸:位置234的亮氨酸(L234)、位置235的亮氨酸(L235)、位置237的甘氨酸(G237)、位置318的谷氨酸(E318)、位置320的赖氨酸(K320)、位置322的赖氨酸(K322)、或其任意组合(根据EU编号)。例如,这些氨基酸中的任一个或多个可以改变为丙氨酸。在另一个实施方案中,IgG1Fc结构域具有L234、L235、G237、E318、K320和K322(根据EU编号)中的每一个突变为丙氨酸(即,分别为L234A、L235A、G237A、E318A、K320A和K322A),以及还有任选的N297A突变(即,基本上消除CH2结构域的糖基化)。在另一个实施方案中,IgG1Fc结构域具有L234A、L235A、G237A和K322A突变中的每一个。例如,本发明包括重组多肽,其包含:CD123结合结构域或scFv,其具有与SEQ ID NO:130具有至少93%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%或100%同一性的氨基酸序列;包含突变L234A、L235A、G237A和K322A的IgG1结构域;和CD3结合结构域。本发明包括重组多肽,其包含:CD123结合结构域,其包含与SEQ ID NO:130具有至少93%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%或100%同一性的氨基酸序列;包含突变L234A、L235A、G237A和K322A的IgG1结构域;和CD3结合结构域,其包含与SEQ ID NO:192或SEQ ID NO:193具有至少93%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%或100%同一性的氨基酸序列。

[0071] “Fc区”或“Fc结构域”是指对应于或来源于源抗体的部分的多肽序列,其负责结合细胞上的抗体受体和补体的C1q组分。Fc代表“片段结晶(fragment crystalline)”,即易于形成蛋白质晶体的抗体片段。最初通过蛋白水解消化描述的不同蛋白质片段可以定义免疫球蛋白蛋白质的总体一般结构。如文献中最初定义的,Fc片段由二硫键连接的重链铰链区、CH2和CH3结构域组成。然而,最近该术语已应用于由CH3、CH2和铰链的至少一部分组成的单链,其足以与第二个这样的链形成二硫键连接的二聚体。关于免疫球蛋白结构和功能的综述,参见Putnam, *The Plasma Proteins*, 第V卷(Academic Press, Inc., 1987), 第49-140页;和Padlan, *Mol. Immunol.* 31:169-217, 1994。如本文所用,术语Fc包括天然存在的序列的变

体。

[0072] 在一些实施方案中,CD123结合蛋白包含如通常在例如美国专利申请公开号2003/0133939、2003/0118592和2005/0136049中公开的蛋白质骨架。CD123结合蛋白可以从氨基末端到羧基末端的顺序包含:第一结合结构域、铰链区和免疫球蛋白恒定区。在另一些实施方案中,CD123结合蛋白包含如通常在例如美国专利申请公开号2009/0148447中公开的蛋白质骨架。CD123结合蛋白可以从氨基末端到羧基末端的顺序包含:免疫球蛋白恒定区、铰链区和第一结合结构域。

[0073] 本文公开的CD123结合多肽和蛋白质可以并入多特异性结合蛋白骨架。使用骨架的多特异性结合蛋白和多肽公开于例如PCT申请公开号WO 2007/146968、美国专利申请公开号2006/0051844、PCT申请公开号WO 2010/040105、PCT申请公开号WO 2010/003108、美国专利号7,166,707和美国专利号8,409,577中,其各自通过引用整体并入本文。CD123结合蛋白可以包含两个结合结构域(结构域可以设计为特异性结合相同或不同的靶标)、铰链区、接头(例如,羧基末端或氨基末端接头)和免疫球蛋白恒定区。CD123结合蛋白可以是包含两个相同的二硫键结合多肽的同二聚体蛋白。

[0074] 在本发明的一个实施方案中,CD123结合蛋白以从氨基末端到羧基末端的顺序包含第一结合结构域、铰链区、免疫球蛋白恒定区和第二结合结构域。图11显示了呈该构型的CD123结合蛋白。

[0075] 如本文所用,术语“连接氨基酸”或“连接氨基酸残基”是指多肽的两个相邻区域或结构域之间,例如在铰链和相邻的免疫球蛋白恒定区之间,或在铰链和相邻的结合结构域之间,或在肽接头和相邻的免疫球蛋白可变结构域或相邻的免疫球蛋白恒定区之间的一个或多个(例如,约2-10个)氨基酸残基。连接氨基酸可以由多肽的构建体设计产生(例如,在构建编码多肽的核酸分子的过程中使用限制酶位点产生的氨基酸残基)。

[0076] 如本文所用,术语“有需要的患者”或“有需要的受试者”是指处于以下的风险或患有以下的患者:可用本文提供的CD123结合蛋白或多肽或其组合物治疗或改善的疾病、病症或疾患。例如,有需要的患者可以是被诊断患有与CD123表达相关的疾病的患者,所述疾病例如急性髓性白血病(AML)、B淋巴细胞白血病、母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤(BPDCN)、毛细胞白血病(HCL)、骨髓增生异常综合征(MDS)、急性成淋巴细胞白血病(ALL)、伴有过量母细胞的难治性贫血(RAEB)、慢性髓性白血病和霍奇金氏淋巴瘤。

[0077] 如本文所用,术语“药学上可接受的”是指当使用本领域熟知的途径施用通常不产生过敏或其他严重不良反应的分子实体和组合物。由联邦或州政府的管理机构批准或在美国药典或其他公认的药典中列出的用于动物,更特别是用于人的分子实体和组合物被认为是“药学上可接受的”。

[0078] 如本文所用,术语“启动子”是指参与结合RNA聚合酶以起始转录的DNA区域。

[0079] 如本文所用,术语“核酸”、“核酸分子”或“多核苷酸”是指单链或双链形式的脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸及其聚合物。除非特别限定,否则该术语涵盖含有天然核苷酸的类似物的核酸,其具有与参考核酸相似的结合特性并且以与天然存在的核苷酸相似的方式代谢。除非另有说明,否则特定核酸序列也隐含地包括其保守修饰的变体(例如简并密码子取代)和互补序列以及明确指出的序列。具体地,简并密码子取代可以通过产生其中一个或多个选择的(或所有的)密码子的第三位置被混合碱基和/或脱氧肌苷残基取代的序列来实

现(Batzer等.(1991)Nucleic Acid Res.19:5081;Ohtsuka等.(1985)J.Biol.Chem.260:2605-2608;Cassol等.(1992);Rossolini等.(1994)Mol.Cell.Probes 8:91-98)。术语核酸可与基因、cDNA和基因编码的mRNA互换使用。如本文所用,术语“核酸”、“核酸分子”或“多核苷酸”旨在包括DNA分子(例如cDNA或基因组DNA)、RNA分子(例如mRNA)、使用核苷酸类似物产生的DNA或RNA的类似物,及其衍生物、片段和同源物。

[0080] 术语“表达”是指由核酸编码的产物的生物合成。例如,在编码目标多肽的核酸区段的情况下,表达涉及将核酸区段转录成mRNA并将mRNA翻译成一个或多个多肽。

[0081] 术语“表达单元”和“表达盒”在本文中可互换使用,并且表示编码目的多肽并且能够在宿主细胞中提供核酸区段的表达的核酸区段。表达单元通常包含转录启动子、编码目标多肽的开放阅读框和转录终止子,所有这些都呈可操作的构型。除转录启动子和终止子外,表达单元还可包含其他核酸区段,例如增强子或多腺苷酸化信号。

[0082] 如本文所用的术语“表达载体”是指包含一个或多个表达单元的线性或环状核酸分子。除了一个或多个表达单元之外,表达载体还可以包含另外的核酸区段,例如,一个或多个复制起点或一个或多个选择标记。表达载体通常来源于质粒或病毒DNA,或可含有两者的元件。

[0083] 如本文所用,术语“序列同一性”是指两个或更多个多核苷酸序列之间或两个或更多个多肽序列之间的关系。当一个序列中的位置被比较序列的相应位置中的相同核酸碱基或氨基酸残基占据时,则序列在该位置被称为“相同”。通过以下方式计算“序列同一性”百分比,确定在两个序列中出现相同核酸碱基或氨基酸残基的位置的数目以产生“相同”位置的数目。然后将“相同”位置的数目除以比较窗口中的位置总数并乘以100来得到“序列同一性”的百分比。“序列同一性”的百分比通过比较比较窗口上两个最佳比对的序列来确定。核酸序列的比较窗口可以为例如至少20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、300、400、500、600、700、800、900或1000或更多个核酸的长度。多肽序列的比较窗口可以为例如至少20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、300或更多个氨基酸的长度。为了最佳地比对序列用于比较,比较窗口中多核苷酸或多肽序列的部分可以包含称为缺口的添加或缺失,同时参考序列保持恒定。最佳比对是即使存在缺口也在参考序列和比较序列之间产生尽可能多数目的“相同”位置的比对。两个序列之间的“序列同一性”百分比可以使用程序“BLAST 2Sequences”的版本来确定,该程序可以从截至2004年9月1日的国家生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information)获得,该程序包含程序BLASTN(用于核苷酸序列比较)和BLASTP(用于多肽序列比较),后两种程序基于Karlin和Altschul的算法(Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90(12):5873-5877,1993)。当使用“BLAST 2Sequences”时,参数是截至2004年9月1日的默认参数,可用于字长(3)、开放缺口罚分(11)、延伸缺口罚分(1)、缺口衰减(gap dropoff)(50)、期望值(10)和任何其他所需参数,包括但不限于矩阵选项。如果两个序列相对于彼此具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的序列同一性,则认为两个核苷酸或氨基酸序列具有“基本相似的序列同一性”或“基本序列同一性”。

[0084] 如本文所用,“多肽”或“多肽链”是共价连接的氨基酸的单个、线性和连续排列。多肽可具有或形成一个或多个链内二硫键。关于如本文所述的多肽,提及对应于SEQ ID NO指

定的那些的氨基酸残基包括此类残基的翻译后修饰。

[0085] 如本文所用,“CD123结合蛋白”可与“CD123结合多肽”、“多肽”和“重组多肽”互换使用。此类分子与CD123特异性结合(例如人CD123),后者也称为分化簇123、白细胞介素-3受体 α 链和IL3RA。CD123是I型跨膜糖蛋白,其细胞外结构域包含预测的Ig样结构域和两个FnIII结构域。本公开的CD123结合蛋白结合CD123的细胞外结构域。术语“CD123”可以指CD123的任何同种型。示例性的人CD123核苷酸和氨基酸序列分别在SEQ ID NO:205和206以及SEQ ID NO:207和208中提供。CD123与白细胞介素-3受体的 β 链缔合形成受体。

[0086] “蛋白质”是包含一条或多条多肽链的大分子。蛋白质还可以包含非肽组分,例如碳水化合物基团。碳水化合物和其他非肽取代基可以通过产生蛋白质的细胞添加到蛋白质中,并且随细胞类型而变化。蛋白质在本文中就其氨基酸骨架结构而定义;取代基如碳水化合物基团通常没有指定,但仍可存在。蛋白质可以是抗体或抗体的抗原结合片段。在一些实施方案中,蛋白质还可以是scFv-Fc-scFv分子、scFv-scFv二聚体或双抗体(diabody)。

[0087] 本文使用的术语“氨基末端”和“羧基末端”表示多肽内的位置。在上下文允许的情况下,这些术语参考多肽的特定序列或部分用于表示邻近或相对位置。例如,在多肽内定位在参考序列的羧基末端的某个序列定位为与参考序列的羧基末端邻近,但未必是在整个多肽的羧基末端。

[0088] “T细胞受体”(TCR)是在T细胞表面上发现的分子,其与CD3一起通常负责识别与主要组织相容性复合物(MHC)分子结合的抗原。在大多数细胞中其由高度可变的 α 和 β 链的二硫键连接的异二聚体组成。在其他T细胞中,表达由可变 γ 和 δ 链组成的替代受体。TCR的每条链是免疫球蛋白超家族的成员,并且具有一个N-末端免疫球蛋白可变结构域、一个免疫球蛋白恒定结构域、跨膜区和在C末端的短的细胞质尾(参见Abbas和Lichtman, Cellular and Molecular Immunology (第5版),编辑:Saunders, Philadelphia, 2003; Janeway等, Immunobiology: The Immune System in Health and Disease, 第4版, Current Biology Publications, 第148、149和172页, 1999)。本公开中使用的TCR可以来自各种动物物种,包括人、小鼠、大鼠或其他哺乳动物。

[0089] 如本文所用,“TCR复合物”是指通过CD3链与其他TCR链的缔合形成的复合物。例如,TCR复合物可以由CD3 γ 链、CD3 δ 链、两个CD3 ϵ 链、CD3 ζ 链的同二聚体、TCR α 链和TCR β 链组成。或者,TCR复合物可以由CD3 γ 链、CD3 δ 链、两个CD3 ϵ 链、CD3 ζ 链的同二聚体、TCR γ 链和TCR δ 链组成。

[0090] 如本文所用,“TCR复合物的组分”是指TCR链(即TCR α 、TCR β 、TCR γ 或TCR δ)、CD3链(即CD3 γ 、CD3 δ 、CD3 ϵ 或CD3 ζ),或由两条或更多条TCR链或CD3链形成的复合物(例如,TCR α 和TCR β 的复合物,TCR γ 和TCR δ 的复合物,CD3 ϵ 和CD3 δ 的复合物,CD3 γ 和CD3 ϵ 的复合物,或TCR α 、TCR β 、CD3 γ 、CD3 δ 和两个CD3 ϵ 链的亚TCR复合物)。

[0091] 如本文所用,“抗体依赖性细胞介导的细胞毒性”和“ADCC”是指细胞介导的过程,其中表达Fc γ R的非特异性细胞毒性细胞(例如,单核细胞如自然杀伤细胞(NK)细胞和巨噬细胞)识别靶细胞上结合的抗体(或其他能够结合Fc γ R的蛋白质),随后引起靶细胞的裂解。原则上,可以触发具有活化Fc γ R的任何效应细胞来介导ADCC。用于介导ADCC的原代细胞是NK细胞,其仅表达Fc γ RI,而单核细胞根据其活化、定位或分化状态可以表达Fc γ RI、Fc γ RII和Fc γ RIII。关于造血细胞上Fc γ R表达的综述,参见,例如,Ravetch等, 1991,

Annu. Rev. Immunol., 9:457-92。

[0092] 本文关于多肽或蛋白质使用的术语“具有ADCC活性”是指多肽或蛋白质(例如,包含免疫球蛋白铰链区和具有CH2和CH3结构域的免疫球蛋白恒定区的多肽或蛋白质,例如来源于IgG(例如IgG1))能够通过结合表达Fc受体的细胞溶解性免疫效应细胞(例如NK细胞)上的细胞溶解性Fc受体(例如Fc γ RIII)结合来介导抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)。

[0093] 如本文所用,“补体依赖性细胞毒性”和“CDC”是指其中正常血清中的组分(“补体”)与结合靶抗原的抗体或其他C1q-补体结合蛋白一起表现出对表达靶抗原的靶细胞的裂解。补体由协同且以有序的顺序作用以发挥其效果的一组血清蛋白组成。

[0094] 如本文所用的术语“经典补体途径”和“经典补体系统”是同义的,并且是指用于激活补体的特定途径。经典途径需要抗原-抗体复合物用于起始,并且涉及以有序的方式激活命名为C1至C9的九种主要蛋白质组分。对于活化过程中的几个步骤,产物是催化后续步骤的酶。该级联通过相对小的初始信号提供大量补体的扩增和激活。

[0095] 本文关于多肽或蛋白质使用的术语“具有CDC活性”是指多肽或蛋白质(例如,包含免疫球蛋白铰链区和具有CH2和CH3结构域的免疫球蛋白恒定区的多肽或蛋白质,例如来源于IgG(例如,IgG1))能够通过结合C1q补体蛋白和激活经典补体系统来介导补体依赖性细胞毒性(CDC)。在本发明的一个实施方案中,重组多肽已被修饰以消除CDC活性。

[0096] 如本文所用,“重定向T细胞细胞毒性”和“RTCC”是指T细胞介导的如下过程,其中使用能够特异性结合细胞毒性T细胞和靶细胞两者的多特异性蛋白质将细胞毒性T细胞募集至靶细胞,并由此引发针对靶细胞的靶标依赖性细胞毒性T细胞应答。如本文所公开的,包含抗CD123和抗CD3结合结构域的多肽和蛋白质能够进行RTCC。

[0097] 如本文所用,术语“治疗”、“治疗”或“改善”是指治疗性治疗或预先性/预防性治疗。如果接受治疗的个体的至少一种疾病症状改善或治疗可以延迟个体的进行性疾病的恶化,或预防其他相关疾病的发作,则治疗是治疗性的。

[0098] 如本文所用,术语特异性结合分子或化合物的“治疗有效量(或剂量)”或“有效量(或剂量)”是指足以以统计学上显著的方式引起被治疗疾病的一种或多种症状改善或者统计学显著地改善器官功能的化合物的量。当提及单独施用的单独活性成分时,治疗有效剂量指单独该成分。当提及组合时,治疗有效剂量是指产生治疗效果的活性成分的组合量,无论是连续施用还是同时施用(在相同的制剂中或同时在分开的制剂中)。

[0099] 如本文所用,术语“转化”、“转染”和“转导”是指核酸(即核苷酸聚合物)转移到细胞中。如本文所用,术语“遗传转化”是指DNA(尤其是重组DNA)转移和引入细胞中。可以通过表达载体将转移的核酸引入细胞中。

[0100] 如本文所用,术语“变体”或“变体”是指与参考核酸或多肽不同但保留其基本特性的核酸或多肽。通常,变体总体上与参考核酸或多肽非常相似,并且在许多区域中与参考核酸或多肽相同。例如,与活性部分或全长参考核酸或多肽相比,变体可以表现出至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%的序列同一性。

[0101] 术语“轻链可变区”(也称为“轻链可变结构域”或“VL”或V_L)和“重链可变区”(也称为“重链可变结构域”或“VH”或V_H)分别指来自抗体轻链和重链的可变结合区。可变结合区由称为“互补决定区”(CDR)和“框架区”(FR)的离散的明确定义的亚区组成,通常包含从氨

基末端到羧基末端的顺序FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4。在一个实施方案中,FR是人源化的。术语“CL”是指“免疫球蛋白轻链恒定区”或“轻链恒定区”,即来自抗体轻链的恒定区。术语“CH”是指“免疫球蛋白重链恒定区”或“重链恒定区”,其根据抗体同种型可进一步分为CH1、CH2和CH3(IgA、IgD、IgG),或CH1、CH2、CH3和CH4结构域(IgE、IgM)。“Fab”(片段抗原结合)是与抗原结合的抗体部分,并且包括通过链间二硫键与轻链连接的重链的可变区和CH1结构域。

[0102] 本公开描述了与CD123(例如,人CD123)特异性结合的结合结构域,以及包含这些结合结构域的多肽和蛋白质。在一些实施方案中,CD123结合蛋白和多肽包含第二结合结构域,其可以结合CD123或结合不同的靶标。包含本公开的结合结构域的多肽和蛋白质可进一步包含免疫球蛋白恒定区、接头肽、铰链区、免疫球蛋白二聚化/异二聚化结构域、连接氨基酸、标签等。所公开的多肽和蛋白质的这些组分在下面进一步详细描述。

[0103] 另外,本文公开的CD123结合多肽和蛋白质可以是任何多种不同形式的抗体或融合蛋白的形式(例如,融合蛋白可以是CD123结合双特异性或多特异性分子的形式)。双特异性分子的非限制性实例包括scFv-Fc-scFv分子。一些双特异性分子包含与第二结合结构域scFv连接的抗CD123scFv或由其组成,并且不包括其他序列,例如免疫球蛋白恒定区。在另一些实施方案中,CD123结合蛋白是双抗体。

[0104] 根据本公开的CD123结合蛋白通常包含至少一个CD123结合多肽链,其包含(a)如本文所述的CD123结合结构域。在某些变化形式中,CD123结合多肽还含(b)在CD123结合结构域的羧基末端的铰链区,和(c)免疫球蛋白恒定区。在另一些变化形式中,CD123结合多肽还包含(d)在免疫球蛋白恒定区的羧基末端的羧基末端接头,和(e)在羧基末端接头的羧基末端的第二结合结构域。

[0105] 在另一些变化形式中,CD123结合多肽包含(b)在CD123结合结构域的氨基末端的铰链区,和(c)在铰链区的氨基末端的免疫球蛋白亚区。

[0106] 在一些实施方案中,重组多肽能够同二聚化,通常通过二硫键,通过免疫球蛋白恒定区和/或铰链区(例如,通过包含IgG CH2和CH3结构域的免疫球蛋白恒定区和IgG铰链区)。因此,在本公开的某些实施方案中,两个相同的单链CD123结合多肽同二聚化以形成二聚CD123结合蛋白。图11中提供了本发明的同二聚体的实例。

[0107] 在另一些实施方案中,CD123结合多肽包含异二聚化结构域,其能够与第二个不相同的多肽链中的不同异二聚化结构域进行异二聚化。在某些变化形式中,用于异二聚化的第二多肽链包含第二结合结构域。因此,在本公开的某些实施方案中,两条不相同的多肽链(一条包含CD123结合结构域,第二条任选包含第二结合结构域)二聚化形成异二聚体CD123结合蛋白。异二聚体类型的实例包括美国专利申请公开号2013/0095097和US 2013/0129723中描述的那些。

[0108] 在一些实施方案中,CD123结合结构域、蛋白质或多肽与药物或毒性部分缀合。

[0109] 下文进一步描述了用于本公开的治疗剂中的CD123结合多肽、蛋白质及其各种组分。

[0110] 如上所述,本公开涉及特异性结合CD123的结合结构域。在一些变化形式中,CD123结合结构域能够与具有分别具SEQ ID NO:194和SEQ ID NO:196所示的氨基酸序列的V_L和V_H区的抗体(例如,12F1)竞争结合CD123。鼠抗CD123抗体12F1描述于例如美国专利申请公开

号2013/041739和Kuo等, (2012)Protein Eng Design Select, 第1-9页中。

[0111] CD123结合结构域可包含表3中所示的序列,并且一些相关的SEQ ID NO总结于表6。在某些实施方案中,CD123结合结构域包含(i)包含CDR LCDR1、LCDR2和LCDR3的免疫球蛋白轻链可变区(V_L),和(ii)包含CDR HCDR1、HCDR2和HCDR3的免疫球蛋白重链可变区(V_H),其中HCDR1包含SEQ ID NO:12所示的氨基酸序列,其中HCDR2包含SEQ ID NO:14所示的氨基酸序列,并且其中HCDR3包含SEQ ID NO:16所示的氨基酸序列。在某些实施方案中,CD123结合结构域包含(i)包含CDR LCDR1、LCDR2和LCDR3的免疫球蛋白轻链可变区(V_L),和(ii)包含CDR HCDR1、HCDR2和HCDR3的免疫球蛋白重链可变区(V_H)。在一些这样的实施方案中,(i) LCDR1具有SEQ ID NO:6所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:6不同的序列;(ii) LCDR2具有SEQ ID NO:8所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:8不同的序列;(iii) LCDR3具有SEQ ID NO:10所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:10不同的序列;(iv) HCDR1具有SEQ ID NO:12所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:12不同的序列;(v) HCDR2具有SEQ ID NO:14所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:14不同的序列;并且(vi) HCDR3具有SEQ ID NO:16所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:16不同的序列。上述氨基酸取代可以是保守的或非保守的氨基酸取代。在一些实施方案中,LCDR1、LCDR2、LCDR3、HCDR1、HCDR2和/或HCDR3因1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸而与所述序列不同。在某些实施方案中,当与已知单克隆抗体的CDR序列比较时,本公开的CDR包含约一个或更多个(例如约2、3、4、5、6、7、8、9、10个)插入,约一个或更多个(例如约2、3、4、5、6、7、8、9、10个)缺失,约一个或更多个(例如约2、3、4、5、6、7、8、9、10个)氨基酸取代(例如,保守氨基酸取代或非保守氨基酸取代),或上述变化的组合。例如,本公开包括重组多肽,其包含(i) LCDR1具有SEQ ID NO:6所示的氨基酸序列或因一个或两个氨基酸取代而与SEQ ID NO:6不同的序列;(ii) LCDR2包含SEQ ID NO:8所示的氨基酸序列或因一个或两个氨基酸取代而与SEQ ID NO:8不同的序列;(iii) LCDR3包含SEQ ID NO:10所示的氨基酸序列或因一个或两个氨基酸取代而与SEQ ID NO:10不同的序列;(iv) HCDR1包含SEQ ID NO:12所示的氨基酸序列或因一个或两个氨基酸取代而与SEQ ID NO:12不同的序列;(v) HCDR2包含SEQ ID NO:14所示的氨基酸序列或因一个或两个氨基酸取代而与SEQ ID NO:14不同的序列;(vi) HCDR3包含SEQ ID NO:16所示的氨基酸序列或因一个或两个氨基酸取代而与SEQ ID NO:16不同的序列。上述氨基酸取代可以是保守或非保守氨基酸取代。

[0112] 在相关实施方案中,本发明的重组多肽包含或是与轻链可变区(V_L) (例如,SEQ ID NO:2)或重链可变区(V_H) (例如,SEQ ID NO:4)或其两者的氨基酸序列具有至少约80%、至少约85%、至少约88%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约99.5%或100%同一性的序列。在一个实施方案中,重组多肽的CD123结合结构域是scfv,其以VHVL方向包含含有SEQ ID NO:4的可变重链和含有SEQ ID NO:2的可变轻链。在另一个实施方案中,重组多肽的CD123结合结构域是scFv,其以VLVH方向包含含有SEQ ID NO:2的可变轻链和含有SEQ ID NO:4的可变重链。例如,在某些实施方案中,本发明的多肽包含SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:132的氨基酸序列。本发明包括与SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:132的氨基酸序列具有至少约80%、至少约85%、至少约88%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至

少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约99.5%或100%同一性的重组多肽。

[0113] 在某些实施方案中,CD123结合结构域包含(i)包含CDR LCDR1、LCDR2和LCDR3的免疫球蛋白轻链可变区(V_L),和(ii)包含CDR HCDR1、HCDR2和HCDR3的免疫球蛋白重链可变区(V_H)。在一些这样的实施方案中,(i)LCDR1具有SEQ ID NO:22所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:22不同的序列;(ii)LCDR2具有SEQ ID NO:24所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:24不同的序列;(iii)LCDR3具有SEQ ID NO:26所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:26不同的序列;(iv)HCDR1具有SEQ ID NO:28所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:28不同的序列;(v)HCDR2具有SEQ ID NO:30所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:30不同的序列;和(vi)HCDR3具有SEQ ID NO:32所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:32不同的序列。上述氨基酸取代可以是保守的或非保守的氨基酸取代。在一些实施方案中,LCDR1、LCDR2、LCDR3、HCDR1、HCDR2和/或HCDR3因1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸而与所述序列不同。在某些实施方案中,当与已知单克隆抗体的CDR序列比较时,本公开的CDR包含约一个或更多个(例如约2、3、4、5、6、7、8、9、10个)插入,约一个或更多个(例如约2、3、4、5、6、7、8、9、10个)缺失,约一个或更多个(例如约2、3、4、5、6、7、8、9、10个)氨基酸取代(例如,保守氨基酸取代或非保守氨基酸取代),或上述变化的组合。

[0114] 在相关实施方案中,CD123结合结构域包含或者是与轻链可变区(V_L) (例如,SEQ ID NO:18)或重链可变区(V_H) (例如,SEQ ID NO:20)或其两者的氨基酸序列具有至少约80%、至少约85%、至少约88%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约99.5%或100%同一性的序列。

[0115] 在某些实施方案中,CD123结合结构域包含(i)包含CDR LCDR1、LCDR2和LCDR3的免疫球蛋白轻链可变区(V_L),和(ii)包含CDR HCDR1、HCDR2和HCDR3的免疫球蛋白重链可变区(V_H)。在一些这样的实施方案中,(i)LCDR1具有SEQ ID NO:22所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:22不同的序列;(ii)LCDR2具有SEQ ID NO:24所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:24不同的序列;(iii)LCDR3具有SEQ ID NO:26所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:26不同的序列;(iv)HCDR1具有SEQ ID NO:36所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:36不同的序列;(v)HCDR2具有SEQ ID NO:38所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:38不同的序列;和(vi)HCDR3具有SEQ ID NO:40所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:40不同的序列。上述氨基酸取代可以是保守的或非保守的氨基酸取代。在一些实施方案中,LCDR1、LCDR2、LCDR3、HCDR1、HCDR2和/或HCDR3因1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸而与所述序列不同。在某些实施方案中,当与已知单克隆抗体的CDR序列比较时,本公开的CDR包含约一个或更多个(例如约2、3、4、5、6、7、8、9、10个)插入,约一个或更多个(例如约2、3、4、5、6、7、8、9、10个)缺失,约一个或更多个(例如约2、3、4、5、6、7、8、9、10个)氨基酸取代(例如,保守氨基酸取代或非保守氨基酸取代),或上述变化的组合。

[0116] 在相关实施方案中,CD123结合结构域包含或者是与轻链可变区(V_L) (例如,SEQ ID NO:18)或重链可变区(V_H) (例如,SEQ ID NO:34)或其两者的氨基酸序列具有至少约

80%、至少约85%、至少约88%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约99.5%或100%同一性的序列。

[0117] 在某些实施方案中,CD123结合结构域包含(i)包含CDR LCDR1、LCDR2和LCDR3的免疫球蛋白轻链可变区(V_L),和(ii)包含CDR HCDR1、HCDR2和HCDR3的免疫球蛋白重链可变区(V_H)。在一些这样的实施方案中,(i)LCDR1具有SEQ ID NO:22所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:22不同的序列;(ii)LCDR2具有SEQ ID NO:24所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:24不同的序列;(iii)LCDR3具有SEQ ID NO:26所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:26不同的序列;(iv)HCDR1具有SEQ ID NO:44所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:44不同的序列;(v)HCDR2具有SEQ ID NO:46所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:46不同的序列;和(vi)HCDR3具有SEQ ID NO:48所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:48不同的序列。上述氨基酸取代可以是保守的或非保守的氨基酸取代。在一些实施方案中,LCDR1、LCDR2、LCDR3、HCDR1、HCDR2和/或HCDR3因1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸而与所述序列不同。在某些实施方案中,当与已知单克隆抗体的CDR序列比较时,本公开的CDR包含约一个或更多个(例如约2、3、4、5、6、7、8、9、10个)插入,约一个或更多个(例如约2、3、4、5、6、7、8、9、10个)缺失,约一个或更多个(例如约2、3、4、5、6、7、8、9、10个)氨基酸取代(例如,保守氨基酸取代或非保守氨基酸取代),或上述变化的组合。

[0118] 在相关实施方案中,CD123结合结构域包含或者是与轻链可变区(V_L) (例如,SEQ ID NO:18)或重链可变区(V_H) (例如,SEQ ID NO:42)或其两者的氨基酸序列具有至少约80%、至少约85%、至少约88%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约99.5%或100%同一性的序列。

[0119] 在某些实施方案中,CD123结合结构域包含(i)包含CDR LCDR1、LCDR2和LCDR3的免疫球蛋白轻链可变区(V_L),和(ii)包含CDR HCDR1、HCDR2和HCDR3的免疫球蛋白重链可变区(V_H)。在一些这样的实施方案中,(i)LCDR1具有SEQ ID NO:22所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:22不同的序列;(ii)LCDR2具有SEQ ID NO:24所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:24不同的序列;(iii)LCDR3具有SEQ ID NO:26所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:26不同的序列;(iv)HCDR1具有SEQ ID NO:100所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:100不同的序列;(v)HCDR2具有SEQ ID NO:102所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:102不同的序列;和(vi)HCDR3具有SEQ ID NO:104所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:104不同的序列。上述氨基酸取代可以是保守的或非保守的氨基酸取代。在一些实施方案中,LCDR1、LCDR2、LCDR3、HCDR1、HCDR2和/或HCDR3通过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸而与所述序列不同。在某些实施方案中,当与已知单克隆抗体的CDR序列比较时,本公开的CDR包含约一个或更多个(例如约2、3、4、5、6、7、8、9、10个)插入,约一个或更多个(例如约2、3、4、5、6、7、8、9、10个)缺失,约一个或更多个(例如约2、3、4、5、6、7、8、9、10个)氨基酸取代(例如,保守氨基酸取代或非保守氨基酸取代),或上述变化的组合。

[0120] 在相关实施方案中,CD123结合结构域包含或者是与轻链可变区(V_L) (例如,SEQ ID NO:18)或重链可变区(V_H) (例如,SEQ ID NO:98)或其两者的氨基酸序列具有至少约80%、至少约85%、至少约88%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约99.5%或100%同一性的序列。

[0121] 在某些实施方案中,CD123结合结构域包含(i)包含CDR LCDR1、LCDR2和LCDR3的免疫球蛋白轻链可变区(V_L),和(ii)包含CDR HCDR1、HCDR2和HCDR3的免疫球蛋白重链可变区(V_H)。在一些这样的实施方案中,(i)LCDR1具有SEQ ID NO:22所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:22不同的序列;(ii)LCDR2具有SEQ ID NO:24所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:24不同的序列;(iii)LCDR3具有SEQ ID NO:26所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:26不同的序列;(iv)HCDR1具有SEQ ID NO:116所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:116不同的序列;(v)HCDR2具有SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:118不同的序列;和(vi)HCDR3具有SEQ ID NO:120所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:120不同的序列。上述氨基酸取代可以是保守的或非保守的氨基酸取代。在一些实施方案中,LCDR1、LCDR2、LCDR3、HCDR1、HCDR2和/或HCDR3因1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸而与所述序列不同。在某些实施方案中,当与已知单克隆抗体的CDR序列比较时,本公开的CDR包含约一个或更多个(例如约2、3、4、5、6、7、8、9、10个)插入,约一个或更多个(例如约2、3、4、5、6、7、8、9、10个)缺失,约一个或更多个(例如约2、3、4、5、6、7、8、9、10个)氨基酸取代(例如,保守氨基酸取代或非保守氨基酸取代),或上述变化的组合。

[0122] 在相关实施方案中,CD123结合结构域包含或者是与轻链可变区(V_L) (例如,SEQ ID NO:18)或重链可变区(V_H) (例如,SEQ ID NO:114)或其两者的氨基酸序列具有至少约80%、至少约85%、至少约88%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约99.5%或100%同一性的序列。

[0123] 在某些实施方案中,CD123结合结构域包含(i)包含CDR LCDR1、LCDR2和LCDR3的免疫球蛋白轻链可变区(V_L),和(ii)包含CDR HCDR1、HCDR2和HCDR3的免疫球蛋白重链可变区(V_H)。在一些这样的实施方案中,(i)LCDR1具有SEQ ID NO:22所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:22不同的序列;(ii)LCDR2具有SEQ ID NO:24所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:24不同的序列;(iii)LCDR3具有SEQ ID NO:26所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:26不同的序列;(iv)HCDR1具有SEQ ID NO:124所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:124不同的序列;(v)HCDR2具有SEQ ID NO:126所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:126不同的序列;和(vi)HCDR3具有SEQ ID NO:128所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:128不同的序列。上述氨基酸取代可以是保守的或非保守的氨基酸取代。在一些实施方案中,LCDR1、LCDR2、LCDR3、HCDR1、HCDR2和/或HCDR3因1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸而与所述序列不同。在某些实施方案中,当与已知单克隆抗体的CDR序列比较时,本公开的CDR包含约一个或更多个(例如约2、3、4、5、6、7、8、9、10个)插

入,约一个或更多个(例如约2、3、4、5、6、7、8、9、10个)缺失,约一个或更多个(例如约2、3、4、5、6、7、8、9、10个)氨基酸取代(例如,保守氨基酸取代或非保守氨基酸取代),或上述变化的组合。

[0124] 在相关实施方案中,CD123结合结构域包含或者是与轻链可变区(V_L) (例如,SEQ ID NO:18)或重链可变区(V_H) (例如,SEQ ID NO:122)或其两者的氨基酸序列具有至少约80%、至少约85%、至少约88%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约99.5%或100%同一性的序列。

[0125] 在某些实施方案中,CD123结合结构域包含(i)包含CDR LCDR1、LCDR2和LCDR3的免疫球蛋白轻链可变区(V_L),和(ii)包含CDR HCDR1、HCDR2和HCDR3的免疫球蛋白重链可变区(V_H)。在一些这样的实施方案中,(i)LCDR1具有SEQ ID NO:54所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:54不同的序列;(ii)LCDR2具有SEQ ID NO:56所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:56不同的序列;(iii)LCDR3具有SEQ ID NO:58所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:58不同的序列;(iv)HCDR1具有SEQ ID NO:60所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:60不同的序列;(v)HCDR2具有SEQ ID NO:62所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:62不同的序列;和(vi)HCDR3具有SEQ ID NO:64所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:64不同的序列。上述氨基酸取代可以是保守的或非保守的氨基酸取代。在一些实施方案中,LCDR1、LCDR2、LCDR3、HCDR1、HCDR2和/或HCDR3因1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸而与所述序列不同。在某些实施方案中,当与已知单克隆抗体的CDR序列比较时,本公开的CDR包含约一个或更多个(例如约2、3、4、5、6、7、8、9、10个)插入,约一个或更多个(例如约2、3、4、5、6、7、8、9、10个)缺失,约一个或更多个(例如约2、3、4、5、6、7、8、9、10个)氨基酸取代(例如,保守氨基酸取代或非保守氨基酸取代),或上述变化的组合。

[0126] 在相关实施方案中,CD123结合结构域包含或者是与轻链可变区(V_L) (例如,SEQ ID NO:50)或重链可变区(V_H) (例如,SEQ ID NO:52)或其两者的氨基酸序列具有至少约80%、至少约85%、至少约88%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约99.5%或100%同一性的序列。

[0127] 在某些实施方案中,CD123结合结构域包含(i)包含CDR LCDR1、LCDR2和LCDR3的免疫球蛋白轻链可变区(V_L),和(ii)包含CDR HCDR1、HCDR2和HCDR3的免疫球蛋白重链可变区(V_H)。在一些这样的实施方案中,(i)LCDR1具有SEQ ID NO:70所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:70不同的序列;(ii)LCDR2具有SEQ ID NO:72所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:72不同的序列;(iii)LCDR3具有SEQ ID NO:74所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:74不同的序列;(iv)HCDR1具有SEQ ID NO:76所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:76不同的序列;(v)HCDR2具有SEQ ID NO:78所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:78不同的序列;和(vi)HCDR3具有SEQ ID NO:80所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:80不同的序列。上述氨基酸取代可以是保守的或非保守的氨基酸取代。在一些实施方案中,LCDR1、LCDR2、LCDR3、HCDR1、HCDR2和/或HCDR3因1、2、3、4、5、

6、7、8、9或10个氨基酸而与所述序列不同。在某些实施方案中,当与已知单克隆抗体的CDR序列比较时,本公开的CDR包含约一个或更多个(例如约2、3、4、5、6、7、8、9、10个)插入,约一个或更多个(例如约2、3、4、5、6、7、8、9、10个)缺失,约一个或更多个(例如约2、3、4、5、6、7、8、9、10个)氨基酸取代(例如,保守氨基酸取代或非保守氨基酸取代),或上述变化的组合。

[0128] 在相关实施方案中,CD123结合结构域包含或者是与轻链可变区(V_L) (例如,SEQ ID NO:66)或重链可变区(V_H) (例如,SEQ ID NO:68)或其两者的氨基酸序列具有至少约80%、至少约85%、至少约88%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约99.5%或100%同一性的序列。

[0129] 在某些实施方案中,CD123结合结构域包含(i)包含CDR LCDR1、LCDR2和LCDR3的免疫球蛋白轻链可变区(VL),和(ii)包含CDR HCDR1、HCDR2和HCDR3的免疫球蛋白重链可变区(VH)。在一些这样的实施方案中,(i)LCDR1具有SEQ ID NO:86所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:86不同的序列;(ii)LCDR2具有SEQ ID NO:88所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:88不同的序列;(iii)LCDR3具有SEQ ID NO:90所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:90不同的序列;(iv)HCDR1具有SEQ ID NO:92所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:92不同的序列;(v)HCDR2具有SEQ ID NO:94所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:94不同的序列;和(vi)HCDR3具有SEQ ID NO:96所示的氨基酸序列或因至少一个氨基酸取代而与SEQ ID NO:96不同的序列。上述氨基酸取代可以是保守的或非保守的氨基酸取代。在一些实施方案中,LCDR1、LCDR2、LCDR3、HCDR1、HCDR2和/或HCDR3因1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸而与所述序列不同。在某些实施方案中,当与已知单克隆抗体的CDR序列比较时,本公开的CDR包含约一个或更多个(例如约2、3、4、5、6、7、8、9、10个)插入,约一个或更多个(例如约2、3、4、5、6、7、8、9、10个)缺失,约一个或更多个(例如约2、3、4、5、6、7、8、9、10个)氨基酸取代(例如,保守氨基酸取代或非保守氨基酸取代),或上述变化的组合。

[0130] 在相关实施方案中,CD123结合结构域包含或者是与轻链可变区(V_L) (例如,SEQ ID NO:82)或重链可变区(V_H) (例如,SEQ ID NO:84)或其两者的氨基酸序列具有至少约80%、至少约85%、至少约88%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约99.5%或100%同一性的序列。

[0131] 在某些实施方案中,CD123结合结构域包含人源化的免疫球蛋白 V_L 和/或 V_H 区。用于使免疫球蛋白 V_L 和 V_H 区人源化的技术是本领域已知的,并且例如在美国专利申请公开号2006/0153837中进行了讨论。在某些实施方案中,CD123结合结构域包含人免疫球蛋白 V_L 和/或 V_H 区。

[0132] 预期“人源化”产生免疫原性较低且完全保留原始分子的抗原结合特性的抗体。为了保留原始抗体的所有抗原结合特性,其抗原结合位点的结构应以“人源化”形式再现。这可以通过如下方式来实现:在保留或不保留关键框架残基的情况下将仅非人CDR移植到人可变框架结构域和恒定区上(Jones等.,Nature 321:522(1986);Verhoeyen等,Science 239:1539(1988)),或重组整个非人可变结构域(以保持配体结合特性),但通过明智地替换暴露的残基以将其用人样表面“掩盖(cloaking)”(以降低抗原性)(Padlan,

Molec.Immunol.28:489(1991))。

[0133] 基本上,通过CDR移植进行的人源化涉及仅将非人抗体的CDR重组到人可变区框架和人恒定区上。从理论上讲,这应该大大降低或消除免疫原性(除非存在同种异型或独特型差异)。然而,据报道,也可能需要保留原始抗体的一些框架残基(Reichmann等,Nature,332:323(1988);Queen等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,86:10,029(1989))。

[0134] 需要保留的框架残基易于通过计算机建模进行鉴定。或者,可以通过比较已知的抗原结合位点结构来潜在地鉴定关键的框架残基(Padlan,Molec.Immunol.,31(3):169-217(1994),通过引用并入本文)。

[0135] 可能影响抗原结合的残基分为多个组。第一组包括与抗原位点表面邻接的残基,其因此可以与抗原直接接触。这些残基包括氨基末端残基和与CDR相邻的残基。第二组包括可以通过接触抗体中的CDR或另一条肽链来改变CDR的结构或相对对齐的残基。第三组包括具有可影响可变结构域的结构完整性的掩埋侧链的氨基酸。这些组中的残基通常存在于相同的位置((Padlan,1994,同上),尽管它们的鉴定位置可能根据编号系统而不同(参见Kabat等,"Sequences of proteins of immunological interest,第5版,Pub.No.91-3242,U.S.Dept.Health&Human Services,NIH,Bethesda,Md.,1991))。

[0136] 关于本领域人源化抗体的知识适用于根据本公开的多肽,即使这些多肽不是抗体。

[0137] 在一些实施方案中,本公开涉及CD123结合结构域,其中(i)免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列具有至少88%、至少90%、至少92%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列,并且免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少92%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列;(ii)免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:18所示的氨基酸序列具有至少88%、至少90%、至少92%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列,并且免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:20所示的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少92%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列;(iii)免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:18所示的氨基酸序列具有至少88%、至少90%、至少92%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列,并且免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:34所示的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少92%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列;(iv)免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:18所示的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少92%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列,并且免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:42所示的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少92%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列;(v)免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:50所示的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少92%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列,并且免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:52所示的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少92%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列;(vi)免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:66所示的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少92%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列,并且免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:68所示的氨

氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少92%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列；(vii) 免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:82所示的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少92%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列,并且免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:84所示的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少92%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列；(viii) 免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:18所示的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少92%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列,并且免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:122所示的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少92%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列；(ix) 免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:18所示的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少92%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列,并且免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:98所示的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少92%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列；(x) 免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:18所示的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少92%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列,并且免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:106所示的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少92%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列；或(xi) 免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:18所示的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少92%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列,并且免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:114所示的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少92%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列。

[0138] 在另一些实施方案中,与来自特异性结合目标靶标(例如CD123)的单克隆抗体或其片段或衍生物的那些CDR相比,每个CDR包含不超过一个、两个或三个取代、插入或缺失。

[0139] 在某些实施方案中,CD123结合蛋白可包含一个或多个另外的结合结构域(例如,第二结合结构域),其结合除CD123之外的靶标。这些其他结合结构域可包含例如,将结合结构域多肽靶向特定细胞类型、毒素、另外的细胞受体、抗体等的特定细胞因子或分子。

[0140] 在某些实施方案中,CD123结合分子或蛋白质可包含T细胞结合结构域,用于将T细胞募集至表达CD123的靶细胞。在某些实施方案中,如本文所述的CD123结合蛋白可包含(i) 特异性结合TCR复合物或其组分(例如,TCR α 、TCR β 、CD3 γ 、CD3 δ 和CD3 ϵ)的结合结构域和(ii) 与CD123特异性结合的另一结合结构域。CD123结合蛋白可以基本上利用结合T细胞的任何结合结构域,例如源自抗体的结合结构域。从中可以得到CD3结合结构域的示例性抗CD3抗体包括:CRIS-7单克隆抗体(Reinherz, E.L.等(编辑), Leukocyte typing II., Springer Verlag, New York, (1986); V_L和V_H氨基酸序列分别以SEQ ID NO:209(QVVLQSPA IMSAFPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDSSKLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMETEDAATY YCQQWSRNPPTFGGGTKLQITR)和SEQ ID NO:210(QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTTRSTMHWV KQRPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCASPQVHYDYNQFPYWGQ GTLVTVSA)示出);HuM291(Chau等.(2001)Transplantation 71:941-950; V_L和V_H氨基酸序列分别以SEQ ID NO:211(DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRLIYDTSKLASG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNPPTFGGGTKVEIK)和SEQ ID NO:212(QVQLVQSGA

EVKKPGASVKVSCASGYTFISYTMHWVRQAPGQGLEWMGYINPRSGYTHYNQKLKDKATLTADKSASTAYMELSS LRSEDTAVYYCARSAYDYDGFAYWGQGTLLTVSS) 示出); BC3单克隆抗体 (Anasetti等 (1990) J. Exp. Med. 172:1691); OKT3单克隆抗体 (Orthomulticenter Transplant Study Group (1985) N. Engl. J. Med. 313:337) 及其衍生物如OKT3ala-ala (也称为OKT3AA-FL或OKT3FL), 在第234和235位具有丙氨酸取代的人源化Fc变体 (Herold等. (2003) J. Clin. Invest. 11: 409); 维西力珠单抗 (visilizumab) (Carpenter等. (2002) Blood 99:2712)、G19-4单克隆抗体 (Ledbetter等., 1986, J. Immunol. 136:3945)、145-2C11单克隆抗体 (Hirsch等. (1988) J. Immunol. 140:3766) 和I2C单克隆抗 (参见例如US 2011/0293619和US 20120244162)。例如, CD3结合结构域可包括美国专利申请公开号2012/0244162中公开的CD3结合结构域, 包括包含以下的CD3结合结构域: 选自US 2012/0244162的SEQ ID NO: 17、21、35、39、53、57、71、75、89、83、107、111、125、129、143、147、161、165、179和183的VL区, 和/或选自US 2012/0244162的SEQ ID NO: 15、19、33、37、51、55、69、73、87、91、105、109、123、127、141、145、159、163、177和181的VH区。在一些实施方案中, CD3结合结构域包含选自US 2012/0244162的SEQ ID NO: 23、25、41、43、59、61、77、79、95、97、113、115、131、133、149、151、167、169、185和187的氨基酸序列。在一些实施方案中, CD3结合结构域是W02004/106380、W02005/040220A1、US 2014/0099318中描述的, 或来源于其CD3结合结构域。示例性的抗TCR抗体是BMA031单克隆抗体 (Borst等. (1990) Human Immunology 29:175-188)。CD3结合结构域可以来源于W0 2013/158856 (通过引用整体并入本文) 中描述的任何抗体或序列。在某些变化形式中, 本文所述的CD123结合多肽的第二结合结构域包含: (i) 含有LCDR1、LCDR2和LCDR3的免疫球蛋白轻链可变区, 和 (ii) 含有HCDR1、HCDR2和HCDR3的免疫球蛋白重链可变区, 其中 (a) LCDR1、LCDR2和LCDR3分别具有SEQ ID NO: 162、163和164所示的氨基酸序列, 并且HCDR1、HCDR2和HCDR3分别具有SEQ ID NO: 165、166和167所示的氨基酸序列; 或者 (b) LCDR1、LCDR2和LCDR3分别具有SEQ ID NO: 168、SEQ ID NO: 169和SEQ ID NO: 170所示的氨基酸序列, 并且HCDR1、HCDR2和HCDR3分别具有SEQ ID NO: 171、SEQ ID NO: 172和SEQ ID NO: 173所示的氨基酸序列。在另一些方面, 本文所述的CD123结合多肽的第二结合结构域包含: (i) 含有LCDR1、LCDR2和LCDR3的免疫球蛋白轻链可变区, 和 (ii) 含有HCDR1、HCDR2和HCDR3的免疫球蛋白重链可变区, 其中 (a) LCDR1、LCDR2和LCDR3分别具有SEQ ID NO: 171、172和173所示的氨基酸序列, 并且HCDR1、HCDR2和HCDR3分别具有SEQ ID NO: 174、175和176所示的氨基酸序列; 或者 (b) LCDR1、LCDR2和LCDR3分别具有SEQ ID NO: 176、SEQ ID NO: 177和SEQ ID NO: 178所示的氨基酸序列, 并且HCDR1、HCDR2和HCDR3分别具有SEQ ID NO: 179、SEQ ID NO: 180和SEQ ID NO: 181所示的氨基酸序列。在某些实施方案中, 本文所述的CD123结合多肽的第二结合结构域包含: (i) 含有LCDR1、LCDR2和LCDR3的免疫球蛋白轻链可变区, 和 (ii) 含有HCDR1、HCDR2和HCDR3的免疫球蛋白重链可变区, 其中 (a) LCDR1、LCDR2和LCDR3分别具有SEQ ID NO: 182、183和184所示的氨基酸序列, 并且HCDR1、HCDR2和HCDR3分别具有SEQ ID NO: 185、186和187所示的氨基酸序列; 或者 (b) LCDR1、LCDR2和LCDR3分别具有SEQ ID NO: 188、SEQ ID NO: 189和SEQ ID NO: 190所示的氨基酸序列, 并且HCDR1、HCDR2和HCDR3分别具有SEQ ID NO: 191、SEQ ID NO: 192和SEQ ID NO: 193所示的氨基酸序列。在一些方面, 包含本段所述CDR序列的第二结合结构域是人源化的。

[0141] 在包含特异性结合CD3 ϵ 的第二结合结构域的CD123结合蛋白的一些实施方案中,

第二结合结构域与CRIS-7、HuM291或I2C单克隆抗体竞争与CD3 ϵ 结合。在某些变化形式中,CD3结合结构域包含来源于CRIS-7、HuM291或I2C单克隆抗体的免疫球蛋白轻链可变区(V_L)和免疫球蛋白重链可变区(V_H) (例如,第二结合结构域的 V_L 和 V_H 可以是分别包含单克隆抗体的轻链CDR和重链CDR的人源化可变区)。第二结合结构域可包含DRA222、TSC455或TSC456CD3结合结构域的轻链可变区、重链可变区或两者。表3中提供了DRA222、TSC455和TSC456的氨基酸序列。DRA222结合结构域也描述于WO 2013/158856。TSC455也可称为TSC394F87Y。TSC455也可称为TSC394E86D F87Y或TSC394DY。在一些实施方案中,第二结合结构域特异性结合CD3并且包含免疫球蛋白轻链可变区和免疫球蛋白重链可变区;其中免疫球蛋白轻链可变区包含与SEQ ID NO:157中的氨基酸序列具有至少约93%同一性、至少约95%同一性、至少约97%同一性、至少约98%同一性或至少约99%同一性;或与SEQ ID NO:158中的氨基酸序列具有至少约94%同一性、至少约95%同一性、至少约97%同一性、至少约98%同一性或至少约99%同一性的氨基酸序列;并且其中免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:159中的氨基酸序列具有至少约82%同一性、至少约85%同一性、至少约87%同一性、至少约90%同一性、至少约92%同一性、至少约95%同一性、至少约97%同一性、至少约98%同一性或至少约99%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,还包含CD3结合结构域的CD123结合多肽或蛋白质可具有在多肽或蛋白质的重组表达过程中产生的低水平的高分子量聚集体。还包含CD3结合结构域的CD123结合多肽或蛋白质可在人血清中表现出相对长的稳定性,这取决于多肽或蛋白质中存在的CD3结合结构域。

[0142] 在某些变化形式中,本文所述的CD123结合多肽的第二结合结构域是CD3结合结构域,并且包含US 2013/0129730、US 2011/0293619、US 7,635,472、WO 2010/037836、WO 2004/106381、或WO 2011/121110中公开的CD3结合序列中的一个或多个(例如,CDR或可变区);每个专利都通过引用整体并入本文。在一些实施方案中,CD3结合结构域包含以下序列中的一个或多个:

[0143]	LCDR1	LCDR2	LCDR3
	GSSTGAVTSGYYPN (SEQ ID NO:289)	GTKFLAP (SEQ ID NO:292)	ALWYSNRWW (SEQ ID NO:295)
	RSSTGAVTSGYYPN (SEQ ID NO:290)	ATDMRPS (SEQ ID NO:293)	ALWYSNRWW (SEQ ID NO:296)
	GSSTGAVTSGNYPN (SEQ ID NO:291)	GTKFLAP (SEQ ID NO:294)	VLWYSNRWW (SEQ ID NO:297)

[0144] 在多个实施方案中,CD3结合结构域包含以下序列中的一个或多个:

[0145]	HCDR1	HCDR2	HCDR3
	IYAMN (SEQ ID NO:298)	RIRSKYNNYATYYADSVKS (SEQ ID NO:301)	HGNFGNSYVSFFAY (SEQ ID NO:304)
	KYAMN (SEQ ID NO:299)	RIRSKYNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:302)	HGNFGNSYISYWAY (SEQ ID NO:305)
	SYAMN (SEQ ID NO:300)	RIRSKYNNYATYYADSVKG (SEQ ID NO:303)	HGNFGNSYLSFWAY (SEQ ID NO:306)

[0146] 在某些实施方案中,本文所述的方法和组合物中使用的CD123结合多肽是包含CD123结合结构域和CD3结合结构域的双特异性单链分子。在一些实施方案中,CD123和/或CD3结合结构域来源于抗体,并且包含可变重链(VH)和可变轻链(VL)。例如,scFv包含VH和VL。这些结合结构域和可变链可以以仍保留与靶标的一些结合的任何顺序排列。例如,可变结构域可以按照以下顺序排列:例如VH CD123-VL CD123-VH CD3-VL CD3;VL CD123-VH

CD123-VH CD3-VL CD3;VH CD123-VL CD123-VL CD3-VH CD3;VL CD123-VH CD123-VL CD3-VH CD3;VH CD3-VL CD3-VH CD123-VL CD123;VL CD3-VH CD3-VL CD123-VH CD123;VH CD3-VL CD3-VL CD123-VH CD123;or VL CD3-VH CD3-VH CD123-VL CD123。与CD3结合的的结合结构域中的VH区和VL区对可以是单链抗体的形式(scFv)。VH和VL区可以按照VH-VL或VL-VH的顺序排列。在一些实施方案中,scFv可以比包含相同方向的相同VH和VL区序列的抗体更有效地结合CD123。在某些实施方案中,scFv可以在VL-VH方向上比在VH-VL方向上更有效地结合CD123,或反之亦然(参见,例如,实施例2)。VH区可以位于接头序列的N末端。VL区可以位于接头序列的C末端。双特异性单链分子的CD3结合结构域中的结构域排列可以是VH-VL,其中所述CD3结合结构域位于CD123结合结构域的C-末端。双特异性分子可包含与CD3结合的scFv连接至与CD123结合的scFv。这些scFv可以用短肽连接。在一些实施方案中,双特异性单链分子不包含铰链区或恒定区(参见,例如,US 2013/0295121、WO 2010/037836、WO 2004/106381和WO 2011/121110;各自通过引用整体并入本文)。

[0147] 在一些实施方案中,结合结构域是单链Fv片段(scFv),其包含对目标靶标特异的V_H和V_L区。在某些实施方案中,V_H和V_L区是人的或人源化的。

[0148] 在一些变化形式中,结合结构域是包含通过肽接头连接的免疫球蛋白V_L和V_H区的单链Fv(scFv)。肽接头用于连接V_L和V_H区的用途在本领域中是公知的,并且在该特定领域内存在大量出版物。在一些实施方案中,肽接头是由三个重复的Gly-Gly-Gly-Gly-Ser氨基酸序列组成的15聚体(15mer)((Gly₄Ser)₃)(SEQ ID NO:213)。已经使用了其他接头,并且噬菌体展示技术以及选择性感染性噬菌体技术已被用于多样化和选择合适的接头序列(Tang等,J.Biol.Chem.271,15682-15686,1996;Hennecke等,Protein Eng.11,405-410,1998)。在某些实施方案中,V_L和V_H区通过肽接头连接,所述肽接头具有包含式(Gly₄Ser)_n的氨基酸序列,其中n=1-5(SEQ ID NO:214)。通过随机诱变来优化简单接头(例如,(Gly₄Ser)_n)(SEQ ID NO:315),可以获得其他合适的接头。

[0149] 在一些实施方案中,CD123结合多肽以从氨基末端到羧基末端的顺序(或从羧基末端到氨基末端的顺序)包含,(i) CD123结合结构域,(ii) 铰链区,(iii) 免疫球蛋白恒定区,(iv) 羧基末端接头(或氨基末端接头),和(v) 第二结合结构域。如本文在包含第一结合结构域和第二结合结构域的多肽构建体的上下文中所用,“铰链区”或“铰链”是指在第一结合结构域和Fc区之间的多肽区。“羧基末端接头”或“氨基末端接头”是指在Fc区和第二结合结构域之间的多肽区。在一些实施方案中,羧基末端(或氨基末端接头)接头包含SEQ ID NO:248或由SEQ ID NO:248组成。在某些实施方案中,铰链是野生型人免疫球蛋白铰链区。在某些其他实施方案中,可以在野生型免疫球蛋白铰链区的氨基或羧基末端添加一个或多个氨基酸残基作为融合蛋白构建体设计的一部分。例如,铰链氨基末端的额外连接氨基酸残基可以是“RT”、“RSS”、“TG”或“T”,或铰链羧基末端的可以是“SG”,或铰链缺失可以与添加组合,例如ΔP与在羧基末端添加“SG”。

[0150] 在某些实施方案中,铰链、羧基末端接头或氨基末端接头是改变的免疫球蛋白铰链,其中野生型免疫球蛋白铰链区中的一个或多个半胱氨酸残基被一个或多个其他氨基酸残基(如丝氨酸或丙氨酸)取代。

[0151] 示例性改变的免疫球蛋白铰链、羧基末端接头和氨基末端接头包括免疫球蛋白人IgG1铰链区,其具有在野生型人IgG1铰链中发现的一个、两个或三个半胱氨酸残基被一个、

两个或三个不同的氨基酸残基(例如丝氨酸或丙氨酸)取代。改变的免疫球蛋白铰链还可以具有脯氨酸被另一种氨基酸(例如丝氨酸或丙氨酸)取代。例如,上述改变的人IgG1铰链还可以具有位于野生型人IgG1铰链区的三个半胱氨酸的羧基末端的脯氨酸被另一种氨基酸(例如丝氨酸、丙氨酸)取代。在一个实施方案中,核心铰链区的脯氨酸未被取代。

[0152] 在某些实施方案中,铰链、羧基末端接头或氨基末端接头多肽包含或是这样的序列,该序列与野生型免疫球蛋白铰链区,例如野生型人IgG1铰链、野生型人IgG2铰链、或野生型人IgG4铰链具有至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性。

[0153] 在另一些实施方案中,CD123结合多肽中存在的铰链、羧基末端接头或氨基末端接头可以不是基于或来源于免疫球蛋白铰链的铰链(即,不是野生型免疫球蛋白铰链或改变的免疫球蛋白铰链)。这样的铰链和羧基末端接头的实例包括来源于跨膜蛋白的域间区域或II型C-凝集素的茎区的约5至约150个氨基酸的肽,例如,约8至25个氨基酸的肽和约7至18个氨基酸的肽。在另一个实施方案中,羧基末端接头或氨基末端接头包含(Gly₄Ser)重复序列(SEQ ID NO:315),例如(Gly₄Ser)₃PS(SEQ ID NO:316)。

[0154] 在某些实施方案中,铰链、羧基末端接头和氨基末端接头序列具有约5至150个氨基酸、5至10个氨基酸、10至20个氨基酸、20至30个氨基酸、30至40个氨基酸、40至50个氨基酸、50至60个氨基酸、5至60个氨基酸、5至40个氨基酸、8至20个氨基酸或10至15个氨基酸。铰链或接头可以主要是柔性的,但也可以提供更刚性的特性,或者可以主要包含 α -螺旋结构并具有最小 β -折叠结构。铰链和接头的长度或序列可以影响铰链直接或间接(通过另一个区域或结构域,例如异二聚化结构域)连接的结合结构域的结合亲和力以及铰链或接头直接或间接连接的Fc区部分的一种或多种活性。

[0155] 在某些实施方案中,铰链、羧基末端接头和氨基末端接头序列在血浆和血清中是稳定的并且对蛋白水解裂解具有抗性。可以使IgG1上铰链区中的第一个赖氨酸突变以使蛋白水解裂解最小化,例如,赖氨酸可以被甲硫氨酸、苏氨酸、丙氨酸或甘氨酸取代,或者缺失。

[0156] 在本公开的一些实施方案中,CD123结合多肽能够与第二多肽链形成异二聚体,并且包含铰链区,所述铰链区(a)紧邻免疫球蛋白恒定区的氨基末端(例如CH2结构域的氨基末端,其中免疫球蛋白恒定区包含CH2和CH3结构域,或者CH3结构域的氨基末端,其中免疫球蛋白亚区域包含CH3和CH4结构域), (b) 插入在结合结构域(例如scFv)和免疫球蛋白异二聚化结构域之间并连接它们, (c) 插入在免疫球蛋白异二聚化结构域和免疫球蛋白恒定区(例如,其中免疫球蛋白恒定区包含CH2和CH3结构域或CH3和CH4结构域)之间并连接它们, (d) 插入在免疫球蛋白恒定区和结合结构域之间并连接它们, (e) 在多肽链的氨基末端,或(f) 在多肽链的羧基末端。包含如本文所述的铰链区的多肽链将能够与不同的多肽链缔合以形成本文提供的异二聚体蛋白,并且所形成的异二聚体将含有保留其靶特异性或其特异性靶结合亲和力的结合结构域。

[0157] 适合根据本公开使用的一些示例性铰链、羧基末端接头和氨基末端接头序列显示在下表1和2中。另外的示例性铰链和接头区域在US 2013/0129723的SEQ ID NO:241-244、601、78、763-791、228、379-434、618-749中列出(所述序列通过引用并入本文)。

[0158] 表1: 示例性铰链和接头

名称	氨基酸序列	SEQ ID NO
sss(s)-hlgG1 铰链	EPKSSDKTHTSPPSS	SEQ ID NO:215
csc(s)-hlgG1 铰链	EPKSCDKTHTSPPCS	SEQ ID NO:216
ssc(s)-hlgG1 铰链	EPKSSDKTHTSPPCS	SEQ ID NO:217
scc(s)-hlgG1 铰链	EPKSSDKTHTCPPCS	SEQ ID NO:218
css(s)-hlgG1 铰链	EPKSCDKTHTSPPSS	SEQ ID NO:219
scs(s)-hlgG1 铰链	EPKSSDKTHTCPPSS	SEQ ID NO:220

名称	氨基酸序列	SEQ ID NO
ccc(s)-hlgG1 铰链	EPKSCDKTHTSPPCS	SEQ ID NO:221
ccc(p)-hlgG1 铰链	EPKSCDKTHTSPPCP	SEQ ID NO:222
sss(p)-hlgG1 铰链	EPKSSDKTHTSPSP	SEQ ID NO:223
csc(p)-hlgG1 铰链	EPKSCDKTHTSPPCP	SEQ ID NO:224
ssc(p)-hlgG1 铰链	EPKSSDKTHTSPPCP	SEQ ID NO:225
scc(p)-hlgG1 铰链	EPKSSDKTHTCPPCP	SEQ ID NO:226
css(p)-hlgG1 铰链	EPKSCDKTHTSPSP	SEQ ID NO:227
scs(p)-hlgG1 铰链	EPKSSDKTHTCPPSP	SEQ ID NO:228
Scppcp	SCPPCP	SEQ ID NO:229
STD1	NYGGGGSGGGGSGGGGSGNS	SEQ ID NO:230
STD2	NYGGGGSGGGGSGGGGSGNY GGGGSGGGGSGGGGSGNS	SEQ ID NO:231
H1	NS	SEQ ID NO:232
H2	GGGGSGNS	SEQ ID NO:233
H3	NYGGGGSGNS	SEQ ID NO:234
H4	GGGGSGGGGSGNS	SEQ ID NO:235
H5	NYGGGGSGGGGSGNS	SEQ ID NO:236
H6	GGGGSGGGGSGGGGSGNS	SEQ ID NO:237
H7	GCPPCPNS	SEQ ID NO:238
(G ₄ S) ₃	GGGGSGGGGSGGGGS	SEQ ID NO:239
H105	SGGGGSGGGGSGGGGS	SEQ ID NO:240
(G ₄ S) ₄	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	SEQ ID NO:241
H75 (NKG2A 四重 突变)	QRHNNSSLNTGTQMAGHSPNS	SEQ ID NO:242
H83 (源自 NKG2A)	SSLNTGTQMAGHSPNS	SEQ ID NO:243
H106 (源自 NKG2A)	QRHNNSSLNTGTQMAGHS	SEQ ID NO:244
H81 (源自 NKG2D)	EVQIPLTESYSPNS	SEQ ID NO:245
H91 (源自 NKG2D)	NSLANQEVQIPLTESYSPNS	SEQ ID NO:246
H94	SGGGGSGGGGSGGGGSPNS	SEQ ID NO:247
H111	SGGGGSGGGGSGGGGSPGS	SEQ ID NO:248
H114	GGGGSGGGGSGGGGSPS	SEQ ID NO:288

[0161] 表2. 示例性铰链和接头 (来源于H7铰链, II型C-凝集素的茎区, 或I型跨膜蛋白的域间区域)

[0162]

名称	氨基酸序列	分子和/或 铰链来源	SEQ ID NO
H16	LSVKADFLTPSIGNS	CD80	SEQ ID NO:249
H17	LSVKADFLTPSISCPNPCNS	CD80 + H7	SEQ ID NO:250
H18	LSVLANSQPEIGNS	CD86	SEQ ID NO:251
H19	LSVLANSQPEISCPNPCNS	CD86 + H7	SEQ ID NO:252
H20	LKIQERVSKPKISNS	CD2	SEQ ID NO:253
H21	LKIQERVSKPKISCPNPCNS	CD2 + H7	SEQ ID NO:254
H22	LNVSERPFPPHIQNS	CD22	SEQ ID NO:255
H23	LDVSERPFPPHIQSCPPNPCNS	CD22 + H7	SEQ ID NO:256
H24	REQLAEVTLCLKANS	CD80	SEQ ID NO:257
H25	REQLAEVTLCLKACPPNPCNS	CD80 + H7	SEQ ID NO:258
H26	RIHQMNSELSVLANS	CD86	SEQ ID NO:259
H27	RIHQMNSELSVLACPPNPCNS	CD86 + H7	SEQ ID NO:260
H28	DTKGKNVLEKIFSNS	CD2	SEQ ID NO:261
H30	LPPETQESQEVTLNS	CD22	SEQ ID NO:262
H32	RIHLNVSERPFPPNS	CD22	SEQ ID NO:263
H33	RIHLNVSERPFPPCPNPCNS	CD22 + H7	SEQ ID NO:264
H36	GCPPCPGGGGSNS	H7	SEQ ID NO:265
H40	GCPPCPANS	H7	SEQ ID NO:266
H41	GCPPCPANS	H7	SEQ ID NO:267
H42	GCPPCPNS	H7	SEQ ID NO:268
H44	GGGASCPPCPGNS	H7	SEQ ID NO:269
H45	GGGASCPPCAGNS	H7	SEQ ID NO:270
H46	GGGASCPPCANS	H7	SEQ ID NO:271
H47	LSVKADFLTPSIGNS	CD80	SEQ ID NO:272
H48	ADFLTPSIGNS	CD80	SEQ ID NO:273
H50	LSVLANSQPEIGNS	CD86	SEQ ID NO:274
H51	LSVLANSQPEIGNS	CD86	SEQ ID NO:275
H52	SQPEIVPISNS	CD86	SEQ ID NO:276
H53	SQPEIVPISCPNPCNS	CD86 + H7	SEQ ID NO:277
H54	SVLANFSQPEISCPNPCNS	CD86 + H7	SEQ ID NO:278
H55	RIHQMNSELSVLANS	CD86	SEQ ID NO:279
H56	QMNSELSVLANS	CD86	SEQ ID NO:280
H57	VSERPFPPNS	CD22	SEQ ID NO:281

[0163]

名称	氨基酸序列	分子和/或 铰链来源	SEQ ID NO
H58	KPFFTCGSADTCPNS	CD72	SEQ ID NO:282
H59	KPFFTCGSADTCPNS	CD72	SEQ ID NO:283
H60	QYNCPGQYTFSPNS	CD69	SEQ ID NO:284
H61	EPAFTPGPNIELQKSDCPNS	CD94	SEQ ID NO:285
H62	QRHNNSSLNTRTQKARHCPNS	NKG2A	SEQ ID NO:286
H63	NSLFNQEVQIPLTESYCPNS	NKG2D	SEQ ID NO:287

[0164] 如本文所示,在某些实施方案中,本公开的多肽包含多肽链中的免疫球蛋白恒定区(也称为恒定区)。包含免疫球蛋白恒定区减慢了在施用于受试者后由两条CD123结合多肽链形成的同二聚体和异二聚体蛋白从循环的清除。通过突变或其他改变,免疫球蛋白恒定区进一步使得能够相对容易地调节二聚体多肽效应功能(例如,ADCC、ADCP、CDC、补体结合和与Fc受体的结合),如本领域已知和本文所述,所述效应功能可以根据正在进行治疗的疾病而升高或降低。在某些实施方案中,本公开的多肽同二聚体和异二聚体的一条或两条多肽链的免疫球蛋白恒定区将能够介导这些效应功能中的一种或多种。在另一些实施方案中,与相应的野生型免疫球蛋白恒定区相比,在本公开的多肽同二聚体和异二聚体的一条或两条多肽链的免疫球蛋白恒定区中,这些效应功能中的一种或多种降低或不存在。例如,对于设计用于引发RTCC(例如通过包含CD3结合结构域)的二聚CD123结合多肽,相对于相应的野生型免疫球蛋白恒定区,免疫球蛋白恒定区可具有降低的效应功能或没有效应功能。

[0165] 存在于本公开的多肽中的免疫球蛋白恒定区可包含或来源于以下的一部分或全部:CH2结构域、CH3结构域、CH4结构域或其任何组合。例如,免疫球蛋白恒定区可包含CH2结构域,CH3结构域,CH2和CH3结构域两者,CH3和CH4结构域两者,两个CH3结构域,CH4结构域,两个CH4结构域,以及CH2结构域和CH3结构域的一部分。

[0166] 可以形成本公开多肽的免疫球蛋白恒定区的CH2结构域可以是来自某些免疫球蛋白类别或亚类(例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2或IgD)和来自多种物种(包括人、小鼠、大鼠和其他哺乳动物)的野生型免疫球蛋白CH2结构域或其改变的免疫球蛋白CH2结构域。

[0167] 在某些实施方案中,CH2结构域是野生型人免疫球蛋白CH2结构域,例如人IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2或IgD的野生型CH2结构域,分别如US 2013/0129723的SEQ ID NOS:115、199-201和195-197中所示(所述序列通过引用并入本文)。在某些实施方案中,CH2结构域是野生型人IgG1 CH2结构域,如US2013/0129723的SEQ ID NO:115所示(所述序列通过引用并入本文)。

[0168] 在某些实施方案中,CH2结构域是改变的免疫球蛋白CH2区(例如,改变的人IgG1 CH2结构域),其在位置297的天冬酰胺处包含氨基酸取代(例如,天冬酰胺至丙氨酸)。这种氨基酸取代减少或消除了该位点的糖基化,并且消除了与Fc γ R和C1q的有效Fc结合。在位置297具有Asn至Ala取代的改变的人IgG1 CH2结构域的序列示于US2013/0129723的SEQ ID NO:324中(所述序列通过引用并入本文)。

[0169] 在某些实施方案中,CH2结构域是改变的免疫球蛋白CH2区(例如,改变的人IgG1 CH2结构域),其在位置234至238包含至少一个取代或缺失。例如,免疫球蛋白CH2区可包含

在以下的取代:位置234、235、236、237或238,位置234和235,位置234和236,位置234和237,位置234和238,位置234-236,位置234、235和237,位置234、236和238,位置234、235、237和238,位置236-238,或者位置234-238处的两个、三个、四个或五个氨基酸的任意其他组合。另外或可替代地,改变的CH2区可包含在位置234-238的一个或多个(例如,两个、三个、四个或五个)氨基酸缺失,例如,在位置236或位置237中的一个处,而另一个位置被取代。上述突变降低或消除了包含改变的CH2结构域的多肽异二聚体的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)活性或Fc受体结合能力。在某些实施方案中,位置234-238中的一个或多个处的氨基酸残基已被一个或多个丙氨酸残基取代。在另一些实施方案中,位置234-238处的氨基酸残基中仅一个缺失,而位置234-238处的一个或多个其余氨基酸可被另一个氨基酸(例如丙氨酸或丝氨酸)取代。

[0170] 在某些其他实施方案中,CH2结构域是改变的免疫球蛋白CH2区(例如,改变的人IgG1 CH2结构域),其包含在位置253、310、318、320、322和331处的一个或多个氨基酸取代。例如,免疫球蛋白CH2区可包含在以下处的取代:位置253、310、318、320、322或331;位置318和320;位置318和322;位置318、320和322;或者位置253、310、318、320、322和331处的两个、三个、四个、五个或六个氨基酸的任意其他组合。上述突变降低或消除了包含改变的CH2结构域的多肽异二聚体的补体依赖性细胞毒性(CDC)。

[0171] 在某些其他实施方案中,除了位置297处的氨基酸取代之外,改变的CH2区(例如,改变的人IgG1 CH2结构域)可以进一步包含在位置234-238处的一个或多个(例如,两个、三个、四个或五个)额外的取代。例如,免疫球蛋白CH2区可包含在以下处的取代:位置234和297;位置234、235和297;位置234、236和297;位置234-236和297;位置234、235、237和297;位置234、236、238和297;位置234、235、237、238和297;位置236-238和297;或者除了位置297之外,位置234-238处的两个、三个、四个或五个氨基酸的任意组合。另外或可替代地,改变的CH2区可以包含位置234-238处一个或多个(例如,两个、三个、四个或五个)氨基酸缺失,例如在位置236或位置237处。额外的突变降低或消除了包含改变的CH2结构域的多肽异二聚体的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)活性或Fc受体结合能力。在某些实施方案中,位置234-238中一个或多个处的氨基酸残基已被一个或多个丙氨酸残基取代。在另一些实施方案中,位置234-238处的氨基酸残基中仅一个缺失,而位置234-238处的一个或多个其余氨基酸可被另一个氨基酸(例如丙氨酸或丝氨酸)取代。

[0172] 在某些实施方案中,除了位置234-238处的一个或多个(例如,2、3、4或5个)氨基酸取代之外,本公开的融合蛋白中突变的CH2区(例如,改变的人IgG1 CH2结构域)可以在参与补体结合的一个或多个位置(例如位置I253、H310、E318、K320、K322或P331)处包含一个或多个(例如,2、3、4、5或6个)额外的氨基酸取代(例如,用丙氨酸取代)。突变免疫球蛋白CH2区的实例包括在位置234、235、237(如果存在)、318、320和322处具有丙氨酸取代的人IgG1、IgG2、IgG4和小鼠IgG2a CH2区。示例性突变免疫球蛋白CH2区是在L234、L235、G237、E318、K320和K322处具有丙氨酸取代的小鼠IGHG2c CH2区。

[0173] 在更进一步的实施方案中,除了位置297处的氨基酸取代和位置234-238处的另外的缺失或取代之外,改变的CH2区(例如,改变的人IgG1 CH2结构域)可以进一步包含在位置253、310、318、320、322和331处的一个或多个(例如,两个、三个、四个、五个或六个)另外的取代。例如,免疫球蛋白CH2区可以包含(1)位置297处的取代,(2)位置234-238处的一个或

多个取代或缺失或其组合,以及位置I253、H310、E318、K320、K322和P331处的一个或多个(例如,2、3、4、5或6个)氨基酸取代,例如在位置E318、K320和K322处的一个、两个、三个取代。上述位置处的氨基酸可以被丙氨酸或丝氨酸取代。

[0174] 在某些实施方案中,免疫球蛋白CH2区多肽包含:(i)位置297的天冬酰胺处的氨基酸取代和位置234、235、236或237处的一个氨基酸取代;(ii)位置297的天冬酰胺处的氨基酸取代和位置234-237中两个处的氨基酸取代;(iii)位置297的天冬酰胺处的氨基酸取代和位置234-237中三个处的氨基酸取代;(iv)位置297的天冬酰胺处的氨基酸取代,位置234、235和237处的氨基酸取代,以及位置236处的氨基酸缺失;(v)位置234-237中三个处的氨基酸取代以及位置318、320和322处的氨基酸取代;或(vi)位置234-237中三个处的氨基酸取代,位置236处的氨基酸缺失以及位置318、320和322处的氨基酸取代。

[0175] 在位置297的天冬酰胺处具有氨基酸取代的示例性改变的免疫球蛋白CH2区包括:具有在L234、L235、G237和N297处的丙氨酸取代和G236处的缺失的人IgG1 CH2区(US 2013/0129723的SEQ ID NO:325,所述序列通过引用并入本文);具有在V234、G236和N297处的丙氨酸取代的人IgG2 CH2区(US2013/0129723的SEQ ID NO:326,所述序列通过引用并入本文);具有在F234、L235、G237和N297处的丙氨酸取代和G236处的缺失的人IgG4 CH2区(US2013/0129723的SEQ ID NO:322,所述序列通过引用并入本文);具有在F234和N297处的丙氨酸取代的人IgG4 CH2区(US2013/0129723的SEQ ID NO:343,所述序列通过引用并入本文);具有在L235和N297处的丙氨酸取代的人IgG4 CH2区(US2013/0129723的SEQ ID NO:344,所述序列通过引用并入本文);具有在G236和N297处的丙氨酸取代的人IgG4 CH2区(US2013/0129723的SEQ ID NO:345,所述序列通过引用并入本文);以及具有在G237和N297处的丙氨酸取代的人IgG4CH2区(US2013/0129723的SEQ ID NO:346,所述序列通过引用并入本文)。

[0176] 在某些实施方案中,除了上述氨基酸取代之外,改变的CH2区(例如,改变的人IgG1 CH2结构域)可以在除上述位置之外的一个或多个位置处含有一个或多个另外的氨基酸取代。这样的氨基酸取代可以是保守或非保守氨基酸取代。例如,在某些实施方案中,在改变的IgG2 CH2区中P233可以变为E233(参见,例如,US2013/0129723的SEQ ID NO:326,所述序列通过引用并入本文)。另外或可替代地,在某些实施方案中,改变的CH2区可包含一个或多个氨基酸插入、缺失或两者。插入、缺失或取代可以是免疫球蛋白CH2区中的任何位置,例如在野生型免疫球蛋白CH2区的N-末端或C-末端,其由CH2区通过铰链与另一区域(例如,结合结构域或免疫球蛋白异二聚化结构域)连接产生。

[0177] 在某些实施方案中,本公开的多肽中的改变的CH2区包含或是与野生型免疫球蛋白CH2区,例如野生型人IgG1、IgG2或IgG4,或小鼠IgG2a(例如,IGHG2c)的CH2区具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%同一性的序列。

[0178] 本公开的CD123结合多肽中的改变的免疫球蛋白CH2区可以来源于各种免疫球蛋白同种型,例如来自不同物种(包括人、小鼠、大鼠和其他哺乳动物)的IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2和IgD的CH2区。在某些实施方案中,本公开的融合蛋白中的改变的免疫球蛋白CH2区可以来源于人IgG1、IgG2或IgG4、或小鼠IgG2a(例如,IGHG2c)的CH2区,其序列在US2013/0129723的SEQ ID NOS:115、199、201和320中示出(所述序列通过引用并入本文)。

[0179] 在某些实施方案中,改变的CH2结构域是具有在位置235、318、320和322处的丙氨酸取代(即具有L235A、E318A、K320A和K322A取代的人IgG1 CH2结构域)(US2013/0129723的SEQ ID NO:595,所述序列通过引用并入本文)和任选的N297突变(例如,至丙氨酸)的人IgG1 CH2结构域。在某些其他实施方案中,改变的CH2结构域是具有在位置234、235、237、318、320和322处的丙氨酸取代(即具有L234A、L235A、G237A、E318A、K320A和K322A取代的人IgG1 CH2结构域)(US2013/0129723的SEQ ID NO:596,所述序列通过引用并入本文)和任选的N297突变(例如,至丙氨酸)的人IgG1 CH2结构域。

[0180] 在某些实施方案中,改变的CH2结构域是改变的人IgG1 CH2结构域,其具有本领域已知的增强免疫活性例如ADCC、ADCP、CDC、补体结合、Fc受体结合或其任何组合的突变。

[0181] 可以形成本公开多肽的免疫球蛋白恒定区的CH3结构域可以是来自多种物种(包括人、小鼠、大鼠和其他哺乳动物)的某些免疫球蛋白类别或亚类(例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2、IgD、IgE、IgM)的野生型免疫球蛋白CH3结构域或其改变的免疫球蛋白CH3结构域。在某些实施方案中,CH3结构域是野生型人免疫球蛋白CH3结构域,例如人IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2、IgD、IgE或IgM的野生型CH3结构域,分别如US2013/0129723的116、208-210、204-207和212所示(所述序列通过引用并入本文)。在某些实施方案中,CH3结构域是野生型人IgG1 CH3结构域,如US2013/0129723的SEQ ID NO:116所示(所述序列通过引用并入本文)。在某些实施方案中,CH3结构域是改变的人免疫球蛋白CH3结构域,例如基于或来源于人IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2、IgD、IgE或IgM抗体的野生型CH3结构域的改变的CH3结构域。例如,改变的CH3结构域是具有在位置H433和N434(位置根据EU编号进行编号)处的一个或两个突变的人IgG1 CH3结构域。这些位置的突变可以参与补体结合。在某些其他实施方案中,改变的CH3结构域可以是人IgG1 CH3结构域,但具有在位置F405或Y407处的一个或两个氨基酸取代。这些位置处的氨基酸参与与另一个CH3结构域的相互作用。在某些实施方案中,改变的CH3结构域可以是最后的赖氨酸缺失的改变的人IgG1 CH3结构域。该改变的CH3结构域的序列示于US2013/0129723的SEQ ID NO:761中(所述序列通过引用并入本文)。

[0182] 在某些实施方案中,形成多肽异二聚体的CD123结合多肽包含CH3对,所述CH3对包含所谓的“杵入臼(knobs-into-holes)”突变(参见,Marvin和Zhu,Acta Pharmacologica Sinica 26:649-58,2005;Ridgway等,Protein Engineering 9:617-21,1996)。更具体地,可以将突变引入每条多肽链的两个CH3结构域的每一个中,使得CH3/CH3缔合所需的互补性使这两个CH3结构域彼此配对。例如,多肽异二聚体的一个单链多肽中的CH3结构域可含有T366W突变(“杵”突变,其用较大的氨基酸取代较小的氨基酸),并且多肽异二聚体的另一个单链多肽中的CH3结构域可含有Y407A突变(“臼”突变,其用较小的氨基酸取代较大的氨基酸)。其他示例性的杵入臼突变包括(1)一个CH3结构域中的T366Y突变和另一个CH3结构域中的Y407T,和(2)一个CH3结构域中的T366W突变和另一个CH3结构域中的T366S、L368A和Y407V突变。

[0183] 可以形成本公开的CD123结合多肽的免疫球蛋白恒定区的CH4结构域可以是来自IgE或IgM分子的野生型免疫球蛋白CH4结构域或其改变的免疫球蛋白CH4结构域。在某些实施方案中,CH4结构域是野生型人免疫球蛋白CH4结构域,例如人IgE和IgM分子的野生型CH4结构域,如分别如US2013/0129723的SEQ ID NO:213和214中所示(所述序列通过引用并入

本文。在某些实施方案中,CH4结构域是改变的人免疫球蛋白CH4结构域,例如基于或来源于人IgE或IgM分子的CH4结构域的改变的CH4结构域,其具有增加或降低已知与IgE或IgM Fc区相关的免疫活性的突变。

[0184] 在某些实施方案中,本公开的CD123结合多肽的免疫球蛋白恒定区包含CH2、CH3或CH4结构域的组合(即,选自CH2、CH3和CH4的多于一个恒定区结构域)。例如,免疫球蛋白恒定区可包含CH2和CH3结构域或CH3和CH4结构域。在某些其他实施方案中,免疫球蛋白恒定区可包含两个CH3结构域且不包含CH2或CH4结构域(即,仅两个或更多个CH3)。形成免疫球蛋白恒定区的多个恒定区结构域可以基于或来源于相同的免疫球蛋白分子,或相同的类或亚类免疫球蛋白分子。在某些实施方案中,免疫球蛋白恒定区是IgG CH2CH3(例如,IgG1 CH2CH3、IgG2 CH2CH3、和IgG4 CH2CH3),并且可以是人(例如,人IgG1、IgG2和IgG4)CH2CH3。例如,在某些实施方案中,免疫球蛋白恒定区包含(1)野生型人IgG1 CH2和CH3结构域,(2)具有N297A取代的人IgG1 CH2(即CH2(N297A))和野生型人IgG1 CH3,或(3)人IgG1 CH2(N297A)和最后一个赖氨酸缺失的改变的人IgG1 CH3。

[0185] 或者,多个恒定区结构域可以基于或来源于不同的免疫球蛋白分子,或不同的类别或亚类免疫球蛋白分子。例如,在某些实施方案中,免疫球蛋白恒定区包含人IgM CH3结构域和人IgG1 CH3结构域。形成免疫球蛋白恒定区的多个恒定区结构域可以直接连接在一起,或者可以通过一个或多个(例如,约2-10个)氨基酸彼此连接。

[0186] 示例性免疫球蛋白恒定区在US2013/0129723的SEQ ID NO:305-309、321、323、341、342和762中示出(所述序列通过引用并入本文)。

[0187] 在某些实施方案中,多肽二聚体的两个CD123结合多肽的免疫球蛋白恒定区彼此相同。在某些其他实施方案中,二聚体蛋白质的一条多肽链的免疫球蛋白恒定区不同于二聚体的另一条多肽链的免疫球蛋白恒定区。例如,异二聚体蛋白质的一个免疫球蛋白恒定区可含有具有“杵”突变的CH3结构域,而异二聚体蛋白质的另一个免疫球蛋白恒定区可含有具有“臼”突变的CH3结构域。

[0188] 本公开涉及CD123结合蛋白和多肽,其可以包含表3中所示的任何序列。在一些实施方案中,CD123结合蛋白和多肽可以包含信号序列。各种克隆序列和组分的序列也列于表3中。给出的多肽构建体的氨基酸序列不包含人或兔免疫球蛋白前导序列。所示的CDR序列和氨基酸取代位置是使用IMGT标准定义的那些(Brochet,X等,Nucl.Acids Res.(2008)36,W503-508)。因此,重链或轻链可变结构域或区域的FR1中的第一个残基被认为是位置1。

[0189] 表3:结合多肽序列和组分

名称	核苷酸序列	氨基酸序列	SEQ ID NO: 核苷酸 (氨基酸)
[0190] OMT1 可变轻链 结构域	gacatcgtgatgaccagctctccagactccctggctgtgtctctggcgag agggccaccatcaactgcaagtcagccacagtggtttatacagctccaa caataagaactacttagcttggtaccagcagaaaccaggacagcctccta agctgctcatttactgggcatctaccgggaatccggggtccctgaccgat tcagtggcagcgggtctgggacagatttactctcaccatcagcagcctgc aggctgaagatgtggcagtttattactgtcagcaatattatagtactcctcc gaccactttcggcggagggaaccaagggtggagatcaaa	divmtqspdslavslger atincksshsvlyssnnk nylawyqqkpgqppkll iywastresgvpdrrfsgs gsgtdftitisslqaedva vyycqqyystppttfggg tkveik	SEQ ID NO:1 (SEQ ID NO:2)

[0191]

名称	核苷酸序列	氨基酸序列	SEQ ID NO: 核苷酸 (氨基酸)
OMT1 可变重链 结构域	gagggtgcagctgttgagctctggggaggcttggtacagcctgggggtc cctgagactctctgtgcagcctctggattcaccttagcagctatggcatg agctgggtccgccaaggctccagggaaggggctggagggggtctcagcta ttagtggttagtggtgtagcacatactacgcagactccgtgaaggccgg ttcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaa cagcctgagagccgaggacacggccgtatatattactgtgcgaaagaaag ttacgataatttgactgggtatccgatgcttttgatactcggggccaaggga caatggtcaccgtctcttca	evqllesggglvqpggsir iscaasgftfssygmwv rqapgklegvsaisgs gstyyadsvkgrftisrdn skntlylqmnslraedta vyycakeklryfdwlsda fdiwigqgtmvtvss	SEQ ID NO:3 (SEQ ID NO:4)
OMT1 CDR L1	cacagtggtttatcacgctccaacaataagaactac	HSVLYSSNNKNY	SEQ ID NO:5 (SEQ ID NO:6)
OMT1 CDR L2	tgggcatct	WAS	SEQ ID NO:7 (SEQ ID NO:8)
OMT1 CDR L3	cagcaatattatagtactctccgaccact	QQYYSTPPTT	SEQ ID NO:9 (SEQ ID NO:10)
OMT1 CDR H1	ggattcaccttagcagctatggc	GFTFSSYG	SEQ ID NO:11 (SEQ ID NO:12)
OMT1 CDR H2	attagtggttagtggtgtagcaca	ISGSGGST	SEQ ID NO:13 (SEQ ID NO:14)
OMT1 CDR H3	gcgaagaaaaagttacgataatttgactgggtatccgatgcttttgatc	AKEKLRYFDWLSDA FDI	SEQ ID NO:15 (SEQ ID NO:16)
DB8 可变轻链 结构域	gacatccagatgaccagctctccatctccctgtctgcatctgtaggagac agagtaccatcacttgcgggcaagtcagagcattagcagctatctgaa ttggtatcagcagaaccagggaagccccaagctctgactatgctg catccagtttgcaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggtctg ggacagatttactctcaccatcagcagctctgcaacctgaagattttgcaa cttactactgtcaacagagttacagtacccctctcactttcggcggaggt ccaaggtggagatcaaa	dqmtqspsslsasvvd rvitcrasqsissylnwy qqkpgkapklliyaassl qsgvpsrfsqsgsgtdfti tisslqpedfatyyccqs ystpltfgggtkveik	SEQ ID NO:17 (SEQ ID NO:18)
DB8 可变重链 结构域	cagggtgcagctgggtcagctctggggtgaggtgaagaagcctggggcctc agtgaaggtttctgcaaggcatctggatacatcttcaccgactactatat gcactgggtgctcagggccctggacaagggttgagtggtggatgg atgagccctaacagtggttaacacaggtatgcacagaagttccagggcc gtgtcccatgaccgcgcacagctccacgagcacagctctcatggagctg agcagcctgcgttctgaggacacggccgtgtattactgtgcgagagatgc ggcggattacgggtgactacgttctttgatactcggggccaagggaacaat ggtcaccgtctcttca	qvqlvqsgaevkkpgas vkvsckasgyiftdyym hwwrqapggglewmg wmspnsgntgyaqkfq grvtmtrdtststvmel sslrstedavyycardaa dygdvafdiwigqgtm vtvss	SEQ ID NO:19 (SEQ ID NO:20)
DB8 CDR L1	cagagcattagcagctat	QSISSY	SEQ ID NO:21 (SEQ ID NO:22)
DB8 CDR L2	gctgcatcc	AAS	SEQ ID NO:23 (SEQ ID NO:24)
DB8 CDR L3	caacagagttacagtacccctctcact	QQSYSTPLT	SEQ ID NO:25 (SEQ ID NO:26)

名称	核苷酸序列	氨基酸序列	SEQ ID NO: 核苷酸 (氨基酸)
DB8 CDR H1	ggatacatcttcaccgactactat	GYIFTDYY	SEQ ID NO:27 (SEQ ID NO:28)
DB8 CDR H2	atgagccctaacagtggttaacaca	MSPNSGNT	SEQ ID NO:29 (SEQ ID NO:30)
DB8 CDR H3	gcgagagatgcggcggttacggtgactacgtgtctttgatatc	ARDAADYGDYVAF DI	SEQ ID NO:31 (SEQ ID NO:32)
DB60 可变轻链 结构域	gacatccagatgaccagtcctcatcctcctgtctgcatctgtaggagac agagtcaccatcacttgcgggcaagtcagagcattagcagctatctgaa ttggtatcagcagaaccagggaagccccaagctcctgatctatgctg catccagtttgcaagtggggtcccatcaaggttcagtggtgagtgatctg ggacagatttactctcaccatcagcagtcgtgcaacctgaagatttgcaa cttactactgtcaacagagttacagtaccctctcactttcggcgaggta ccaagtggtgagatcaaa	diqmtqspssissasvvd rvitcrasqsislylnwy qqkpgkapklliyaassi qsgvpsrfsqsgsgtdfti tisslqpedfatyyccqs ystpltfgggtkveik	SEQ ID NO:17 (SEQ ID NO:18)
DB60 可变重链 结构域	caggtgcagctggtgagtcgtgggctgagggaagaagcctggggcctc agtgaaggtttctgcaaggcatctggatacaccttcaccagctactatat gcactgggtgctgagccctggacaagggttcagtggtggtgggtgg atcaaccctaacagtggtgacacaagctatgcacagaagttccaggcc gtgtcaccatgacccgcgacagctccacagacacagtcctacatggagctg agcagcctgcgttctgaggacacggcctgtattactgtgcgcagtag tagtggttccgggcttttgatactggtggccaagggaatggtcaccgt ctctca	qvqlvqsgaevkkpgas vkvsckasgytfsyym hwwrqapggglewmg winpnsdtsyaqkfqq rvtmtrdtststvmels slrsedtavyycaqdssg sgafdiwgqgtmvtvss	SEQ ID NO:33 (SEQ ID NO:34)
DB60 CDR L1	cagagcattagcagctat	QSISSY	SEQ ID NO:21 (SEQ ID NO:22)
DB60 CDR L2	gctgcatcc	AAS	SEQ ID NO:23 (SEQ ID NO:24)
DB60 CDR L3	caacagagttacagtaccctctcact	QQSYSTPLT	SEQ ID NO:25 (SEQ ID NO:26)
DB60 CDR H1	ggatacaccttcaccagctactat	GYTFTSY	SEQ ID NO:35 (SEQ ID NO:36)
DB60 CDR H2	atcaaccctaacagtggtgacaca	INPNSGDT	SEQ ID NO:37 (SEQ ID NO:38)
DB60 CDR H3	gcgcaggatagtagtggttccgggctttgatatc	AQDSSSGAFDI	SEQ ID NO:39 (SEQ ID NO:40)
DB65 可变轻链 结构域	gacatccagatgaccagtcctcatcctcctgtctgcatctgtaggagac agagtcaccatcacttgcgggcaagtcagagcattagcagctatctgaa ttggtatcagcagaaccagggaagccccaagctcctgatctatgctg catccagtttgcaagtggggtcccatcaaggttcagtggtgagtgatctg ggacagatttactctcaccatcagcagtcgtgcaacctgaagatttgcaa cttactactgtcaacagagttacagtaccctctcactttcggcgaggta ccaagtggtgagatcaaa	diqmtqspssissasvvd rvitcrasqsislylnwy qqkpgkapklliyaassi qsgvpsrfsqsgsgtdfti tisslqpedfatyyccqs ystpltfgggtkveik	SEQ ID NO:17 (SEQ ID NO:18)

[0192]

[0193]

名称	核苷酸序列	氨基酸序列	SEQ ID NO: 核苷酸 (氨基酸)
DB65 可变重链 结构域	cagggtgcagctggtgcagctctgggctgaggtgaagaagcctggggcctc agtgaagggtttctgcaaggcatctggatacaccttcaccggctactatat gcactgggtgcgtcaggccctggacaagggttgagtgatgggatgg atgaaccctaacagtggtaacacaggctatgcacagaagttccagggcc gtgtcaccatgacccgcgacacgtccacgagcacagtctacatggagctg agcagccigcgttctgaggacacggccgtgtattactgtgcgaagagga accgatttttggagtggatggatgctttgatattctggggccaagggaac aatggtcaccgtctcctca	qvqlvqsgaevkkpgas vkvsckasgytftgyym hwvraqpgqglewmg wmnpnsngntgyaqkf qgrvtmtrdtststvym elsslrsestavyycake epifgvvmdafdiwgq gtmvtvss	SEQ ID NO:41 (SEQ ID NO:42)
DB65 CDR L1	cagagcattagcagctat	QSISSY	SEQ ID NO:21 (SEQ ID NO:22)
DB65 CDR L2	gctgcatcc	AAS	SEQ ID NO:23 (SEQ ID NO:24)
DB65 CDR L3	caacagagttacagtaccctctcact	QQSYSTPLT	SEQ ID NO:25 (SEQ ID NO:26)
DB65 CDR H1	ggatacaccttcaccggctactat	GYTFTGY	SEQ ID NO:43 (SEQ ID NO:44)
DB65 CDR H2	atgaaccctaacagtggtaacaca	MNPNSGNT	SEQ ID NO:45 (SEQ ID NO:46)
DB65 CDR H3	gcgaagaggaaccgatttttggagtgggtatggatgcttttgatac	AKEEPIFGVVMDF DI	SEQ ID NO:47 (SEQ ID NO:48)
DB82 可变轻链 结构域	gacatccagatgaccagctctccatctcctgtctgcatctgtaggagac cgctcaccatcacttgcgggcaagtgcagaccataaacaactatttgaa ctggtatcagcagaaccagggaagccctaagctcctgatctattctg catctacttgcgaagtgggtcccatcacgtttcagtgagtgatctg ggacagatttactctcaccatcagcagctctgcaacctgaagatttgc cttactactgtcaccagagttacacttcacctctcactttcggcggaggtac caaggtggagatcaaa	dqmtqspsslsasv rvtitcrasqtinny qqkpgkapklliysastl sgvpsrfsqsgsgtdft sslpqpedfatyychqsyt splitfgggtkveik	SEQ ID NO:49 (SEQ ID NO:50)
DB82 可变重链 结构域	gagggtgcagctggtggagctctggggaggcttggtacagcctgggggctc cctgcgcctctctgtgcagcctctggattcacctttagcagctatgccatg agctgggtccgccaggctccagggaagggtctggagtgggtctcagttat tagtgccaatagtgtggtctaggccatgcggactctgtgaaggccggtt caccatctcccgacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaaca gcctgcgcgaggacacggcgtatattactgtgcgagagtggtgctat agcagctcggctgatgcttttgatattctggggccaagggaacaatggtcac cgtctcctcg	evqlivesggglvqpgsl rlscaasgftfssyamsw vrqapgkglewvsvisa nsaglgahadsvkgrftsr dnskntiylqmnsirae dtavyycarvgyssad afdiwgqgtmvtvss	SEQ ID NO:51 (SEQ ID NO:52)
DB82 CDR L1	cagaccataaacaactat	QTINNY	SEQ ID NO:53 (SEQ ID NO:54)
DB82 CDR L2	tctgcatct	SAS	SEQ ID NO:55 (SEQ ID NO:56)
DB82 CDR L3	caccagagttacacttcacctctcact	HQSYTSPLT	SEQ ID NO:57 (SEQ ID NO:58)
DB82 CDR H1	ggattcacctttagcagctatgcc	GFTFSSYA	SEQ ID NO:59 (SEQ ID NO:60)

名称	核苷酸序列	氨基酸序列	SEQ ID NO: 核苷酸 (氨基酸)
DB82 CDR H2	attagtccaatagtgctggtcta	ISANSAGL	SEQ ID NO:61 (SEQ ID NO:62)
DB82 CDR H3	gcgagagtgggctatagcagctcggctgatgcttttgatatac	ARVGYSSTADAFDI	SEQ ID NO:63 (SEQ ID NO:64)
DB83 可变轻链 结构域	gatgttgatgactcagctccactctccctgccctcaccctggagagc cggcctccatctcctgcaggtctagtcagagcctcctgcatagtaatggag acaactatttggttggtacctgcagaagccagggcagctccacagctc ctgatctattgggttctaatacgggcctccgggtccctgaccgtttcagtg gcagtggtcagggcacagattttacactgaaaaacagccgtgtggaggct gaggatgttgggtttattactgcatgaagctacacactggccactcact ttcggccctggtaccaaagtggatatcaaa	dvvmqtqslslpvtpge pascrrssqslhsngdn yldwylqkpgqspqlliyl gsnrasgvpdfrfsgsgsg tdfilkisrveaedvgvvy cmqathwpltfpgptkv dik	SEQ ID NO:65 (SEQ ID NO:66)
DB83 可变重链 结构域	cagggtcagctgggtcagctctgggctgaggtgaagaagcctggggcctc agtgaagggttctgcaaggcatctggatacaccttactagctatgctat gcattgggtgcgtcagggcctggacaagggttgagtgatgggacttg ttgatcctgaagatggtgaacaaatatatgcagagaagttccagggcctg gtcaccatgacccgcgacacgtccacgagcacagctctacatggagctga gcagcctgcgttctgaggacacggcgtgtattactgtgcgagacgaacg tattactatgatagtagtggttccgttatgctttgatatctggggccaag ggaccacgggtcaccgtctcttca	qvqlvqsgaevkkpgas vkvsckasgytftsiam hwwrqapggglewmg lvdpedgetiyaekfgr vtmtrdtststvymlss lrsedtavvyccarrryy dssgsryafdiwqggtv tvss	SEQ ID NO:67 (SEQ ID NO:68)
DB83 CDR L1	cagagcctcctgcatagtaatggagacaactat	QSLHSNGDNY	SEQ ID NO:69 (SEQ ID NO:70)
DB83 CDR L2	ttgggttct	LGS	SEQ ID NO:71 (SEQ ID NO:72)
DB83 CDR L3	atgcaagctacacactggccactcact	MQATHWPLT	SEQ ID NO:73 (SEQ ID NO:74)
DB83 CDR H1	ggatacaccttactagctatgct	GYTFTSYA	SEQ ID NO:75 (SEQ ID NO:76)
DB83 CDR H2	gttgatcctgaagatggtgaacaa	VDPEDGET	SEQ ID NO:77 (SEQ ID NO:78)
DB83 CDR H3	gcgagacgaacgtattactatgatagtagtggttccgttatgctttgata tc	ARRTYYYDSSGSRYA FDI	SEQ ID NO:79 (SEQ ID NO:80)
DB86 可变轻链 结构域	gacatccagatgaccagctcctcctcctgtctgcatctgtaggagac cgctcaccatcacttgccgggcaagtcagggtcagaaatgatttagg ttggtatcagcagaaccagggaagcccctaagctcctgatctatgctg catccactttgcaatcaggggtcccatcacgtttcagtggtgagtgatctg ggacagaatttactctcaccatcagcagctctgcaacctgaagatttgcaa cttactactgtcaacagagttacgggtgccccctcactttcggcggaggta ccaaggtggagatcaaa	diqmtqspsslsasvqd rvitcrasqgirndlgwy qqkpgkapklliyaastl qsgvpsrfsgsgsgtdftl tisslqpedfatyyccqs ygapltfgggtkveik	SEQ ID NO:81 (SEQ ID NO:82)

[0194]

[0195]

名称	核苷酸序列	氨基酸序列	SEQ ID NO: 核苷酸 (氨基酸)
DB86 可变重链 结构域	cagggtgcagctggtgcagctctgggctgagggtgaagaagcctggggcctc agtgaagggtttctgcaaggcatctggatatatgttcagtgccattctgc acactgggtgcgtcaggccctggacaaggccttgagtgatggatgg atgaaccctaacagtggttaacacaggctatgcacagaagtccagggcc gtgtcaccatgaccgcgacacgtccacgagcacagtctacatggagctg agcagcctgcgttctgaggacacggcgtgtattactgtgcgagagatag cagtggtggtacgatgtctttgactactggggccaggggaccctggtcac cgtctctca	qvqlvqsgaevkpgas vkvsckasgymfsghsa hwvraqpgglewmg wmnpnsgntgyaqkf qgrvtmtrdtststvym elsslrsestavvyccards sgwydvfdywgqgtlvt vss	SEQ ID NO:83 (SEQ ID NO:84)
DB86 CDR L1	cagggcacagaaaatgat	QGIRND	SEQ ID NO:85 (SEQ ID NO:86)
DB86 CDR L2	gctgcatcc	AAS	SEQ ID NO:87 (SEQ ID NO:88)
DB86 CDR L3	caacagagttacgggtgccccctc	QQSYGAPLT	SEQ ID NO:89 (SEQ ID NO:90)
DB86 CDR H1	ggatatatgttcagtgccattct	GYMFSGHS	SEQ ID NO:91 (SEQ ID NO:92)
DB86 CDR H2	atgaaccctaacagtggttaacaca	MNPNSGNT	SEQ ID NO:93 (SEQ ID NO:94)
DB86 CDR H3	gcgagagatagcagtggtggtacgatgtctttgactac	ARDSSGWYDVFDY	SEQ ID NO:95 (SEQ ID NO:96)
DB280 可变轻链 结构域	gacatccagatgaccagctctccatcctcctgtctcatctgtaggagac agagtcacatcacttgcgggcaagtcagagcattagcagctatctgaa ttggtatcagcagaaccagggaagccctaaagctcctgatctatgctg catccagtttcaaaagtggggtcccatcaagggttcagtggtgagatctg ggacagatttcaactctcaccatcagcagctctgcaacctgaagattttgcaa cttactactgtcaacagagttacagtacccctctcactttcggcggaggta ccaagggtggagatcaaa	dqmtqspsslsasvqd rvitcrasqsisinwy qqkpgkapklliyaassl qsgvpsrfsgsgsgtdftl tisslqpedfatyycqqs ystpltfgggtkveik	SEQ ID NO:17 (SEQ ID NO:18)
DB280 可变重链 结构域	cagggtgcagctggtgcagctctgggctgagggtgaagaagcctggggcctc agtgaagggtttctgcaaggcatctggatacagcctcaactatactatat gcactgggtgcgtcaggccctggacaaggccttgagtggtggatgg atgaaccctaacagtggttaacacaggctatgcacagaagtccagggcc gtgtcaccatgaccgcgacacgtccacgagcacagtctacatggagctg agcagcctgcgttctgaggacacggcgtgtattactgtgcgagcctcgat tgtagtggtagctgtactccgaatatgatgctttgatatctggggcc aagggaccacgggtaccgtctctca	qvqlvqsgaevkpgas vkvsckasgyslnlyym hwvraqpgglewmg wmnpnsgntgyaqkf qgrvtmtrdtststvym elsslrsestavvyccasld csggscyseydafdiwg qgttvtvss	SEQ ID NO:97 (SEQ ID NO:98)
DB280 CDR L1	cagagcattagcagctat	QSISSY	SEQ ID NO:21 (SEQ ID NO:22)
DB280 CDR L2	gctgcatcc	AAS	SEQ ID NO:23 (SEQ ID NO:24)
DB280 CDR L3	caacagagttacagtacccctctcact	QQSYSTPLT	SEQ ID NO:25 (SEQ ID NO:26)

[0196]

名称	核苷酸序列	氨基酸序列	SEQ ID NO: 核苷酸 (氨基酸)
DB280 CDR H1	ggatacagcctcaacttatactat	GYSNLYY	SEQ ID NO:99 (SEQ ID NO:100)
DB280 CDR H2	atgaaccctaacagtggtaacaca	MNPNSGNT	SEQ ID NO:101 (SEQ ID NO:102)
DB280 CDR H3	gcgagcctcgattgtagtggtgtagctgctactccgaatgatgctttg atatc	ASLDCSGGSCYSEYD AFDI	SEQ ID NO:103 (SEQ ID NO:104)
DB331 可变轻链 结构域	gacatccagatgaccagtcctcatcctcctgtctgcatctgtaggagac agagtcacatcacttgcgggcaagtcagagcattagcagctatctgaa ttggtatcagcagaaccagggaagccctaagctcctgatctatgctg catccagtttgcaaagtgggtcccatcaagggtcagtgagtgatctg ggacagatttactctcaccatcagcagctctgcaacctgaagatttgcaa cttactactgtcaacagagttacagtacccctctcactttcggcggaggt ccaagtgagatcaaa	dqmtqspsslsasvvd rvitcrasqssissynwy qqkpgkapklliyaassl qsgvpsrfsqsgsgtdfti tisslqpedfatyyccqs ystpltfgggtkveik	SEQ ID NO:17 (SEQ ID NO: 18)
DB331 可变重链 结构域	cagggtgcagctggtgcagtcctgggctgagggtgaagaagcctgggctc agtgaagggttctgcaaggcatctggatacaccttcaccagctactat gcactgggtgcgtcaggccctggacaaggccttgagtgatggatgg atgaaccctaacagtggtaacacaggctatgcacagaagttccaggcc gtgtcaccatgacccgcgacacgtccacgagcacagtcacatggagctg agcagcctgcgttctgaggacacggccgtgtattactgtgcaacagatctc gcgggggaagcctgttcgaccctggggccagggcaccctggtcaccgt ctctca	qvqlvqsgaevkpgas vkvsckasgyftsyym hwvraqpggglewmg wmnpnsrgntgyaqkf qgrvtmtrdtstsvym elsslrseidavyyatdl agealfdpwgqglvtvs s	SEQ ID NO:105 (SEQ ID NO:106)
DB331 CDR L1	cagagcattagcagctat	QSISSY	SEQ ID NO:21 (SEQ ID NO:22)
DB331 CDR L2	gctgcatcc	AAS	SEQ ID NO:23 (SEQ ID NO:24)
DB331 CDR L3	caacagagttacagtacccctctact	QQSYSTPLT	SEQ ID NO:25 (SEQ ID NO:26)
DB331 CDR H1	ggatacaccttcaccagctactat	GYTFTSY	SEQ ID NO:107 (SEQ ID NO:108)
DB331 CDR H2	atgaaccctaacagtggtaacaca	MNPNSGNT	SEQ ID NO:109 (SEQ ID NO:110)
DB331 CDR H3	gcaacagatctcggggggaagcctgttcgacccc	ATDLAGEALFDP	SEQ ID NO:111 (SEQ ID NO:112)
DB415 可变轻链 结构域	gacatccagatgaccagtcctcatcctcctgtctgcatctgtaggagac agagtcacatcacttgcgggcaagtcagagcattagcagctatctgaa ttggtatcagcagaaccagggaagccctaagctcctgatctatgctg catccagtttgcaaagtgggtcccatcaagggtcagtgagtgatctg ggacagatttactctcaccatcagcagctctgcaacctgaagatttgcaa cttactactgtcaacagagttacagtacccctctcactttcggcggaggt ccaagtgagatcaaa	dqmtqspsslsasvvd rvitcrasqssissynwy qqkpgkapklliyaassl qsgvpsrfsqsgsgtdfti tisslqpedfatyyccqs ystpltfgggtkveik	SEQ ID NO:17 (SEQ ID NO:18)

[0197]

名称	核苷酸序列	氨基酸序列	SEQ ID NO: 核苷酸 (氨基酸)
DB415 可变重链 结构域	gagggtgcagctgggtggagtctggggaggcttgggtacagcctgggggtc cctgcgcctctctgtgcagcctctggaatcaccttcagtagttatggcatg cattgggtccgccaagcctccagggaagggtgagtggtctcaggtat tagttggaatagtggtacagagtctatgtgactctgtgaaggccggtt caccatctcccgacaaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaaca gcctgcgcgccaggacacggccgtatattactgtgcgagagataactat gatgcttttgatactggggccaaggaccaggtcaccgtctcctca	evqlivesggglvqpggsi rlscaasgitfssygmhw vrqapgkglewvsgisw nsgnrvyvdsvkgrftsr dnskntiylqmnsirae dtavyycardndafdi wgqgtltvtvss	SEQ ID NO:113 (SEQ ID NO:114)
DB415 CDR L1	cagagcattagcagctat	QSISSY	SEQ ID NO:21 (SEQ ID NO:22)
DB415 CDR L2	gctgcatcc	AAS	SEQ ID NO:23 (SEQ ID NO:24)
DB415 CDR L3	caacagagttacagtaccctctcact	QQSYSTPLT	SEQ ID NO: 25 (SEQ ID NO:26)
DB415 CDR H1	ggaatcaccttcagtagttatggc	GITFSSYG	SEQ ID NO:115 (SEQ ID NO:116)
DB415 CDR H2	attagttggaatagtggtacaga	ISWNSGNR	SEQ ID NO:117 (SEQ ID NO:118)
DB415 CDR H3	gcgagagataactatgatgcttttgatact	ARDTNDAFDI	SEQ ID NO:119 (SEQ ID NO:120)
DB435 可变轻链 结构域	gacatccagatgacccagtcctccatcctcctgtctgcatctgtaggagac agagtcacccatcacttgccgggcaagtcagagcattagcagctatctgaa ttggtatcagcagaaaccagggaagccctaaagctcctgatctatgctg catccagtttgcaaaagtggggtcccatcaagggtcagtggtgagtgatctg ggacagatttcactctcaccatcagcagctctgcaacctgaagattttgcaa cttactactgtcaacagagttacagtacccctctcactttcgccggaggta ccaaggtggagatcaaa	diqmtqspssisasvgd rvitcrasqssissylnwy qqkpgkapkliyaassl qsgvpsrfsrgsgsgtdfti tisslqpedfatyyccqs ystpltfgggtkveik	SEQ ID NO:17 (SEQ ID NO:18)
DB435 可变重链 结构域	cagggtgcagctgggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctggggcctc agtgaagggttctgcaaggcatctggaggcaccttcagcagctatctctat cagctgggtgcgtcaggccctggacaagggttgagtggtgggtgga tcaccctcacaatggtaacataaagtatgcacgggagttccaggccgt gtcaccatgaccgcgacacgtccacgagcacagctctacatggagctga gcagcctgcgttctgaggacacggccgtgtattactgtgcgaaagatctg aactggaacgcagcctttgactactggggccaggggacccctggtcaccgt ctcctca	qvqlvqsgaevkkgas vkvsckasggtfssyais wvrqapggglewmg witphngnikyarefqg rvtmtrdststsvymeis slrsedtavyycaadlnw naafdywgqgtltvtvss	SEQ ID NO:121 (SEQ ID NO:122)
DB435 CDR L1	cagagcattagcagctat	QSISSY	SEQ ID NO: 21 (SEQ ID NO:22)
DB435 CDR L2	gctgcatcc	AAS	SEQ ID NO:233 (SEQ ID NO:24)
DB435 CDR L3	caacagagttacagtaccctctcact	QQSYSTPLT	SEQ ID NO: 25 (SEQ ID NO:26)

[0198]

名称	核苷酸序列	氨基酸序列	SEQ ID NO: 核苷酸 (氨基酸)
DB435 CDR H1	ggaggcaccttcagcagctatgct	GGTFSSYA	SEQ ID NO:123 (SEQ ID NO:124)
DB435 CDR H2	atcaccctcacaatggtaacata	ITPHNGNI	SEQ ID NO: 125 (SEQ ID NO:126)
DB435 CDR H3	gcgaaagatctgaactggaacgcagcctttgactac	AKDLNWNAAFDY	SEQ ID NO:127 (SEQ ID NO:128)

名称	核苷酸序列	氨基酸序列	SEQ ID NO: 核苷酸 (氨基酸)
OMT1 VHVL x TSC456 scFv-Fc- scFv TRI129	atggaagcaccagcgcagcttcttctcctgctactctggctcccagat accaccgggtgaggtgcagctgttggagctctggggagggcttgtagacc tggggggtccctgagactctctgtgacgctctggtattcaccttagcagc tatggcatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggaggggg tctcagctattagtggttagtggttagcacatactacgcagactccgtga aggggcgggtcaccatctccagagacaattccaagaacacgcgtgatctg caaatgaacgcctgagagccggagacacggccgtatattactgtgcga aagaaaagttagcatatttactggttatccgatgctttgatctggggg ccaagggaacaatgggtcaccgtctcttcagggtggagcggttcaggcgag gtggatccggcggtggcggtccgggtggcgcggtatctgacatcgtgatg accagctccagactccctggctgtctctggggcagagggccaccatc aactgcaagtcacgcacagtggttatacagctccaacaataagaacta cttagcttgtagcagcagaaaccaggacagcctcctaagctgctcattta ctgggcatctacccgggaatccggggctccctgaccgattcagtggcagcg ggctcgggacagatttactctcaccatcagcagcctgcaggctgaagat gtggcagtttattactgtcagcaatattatagtactctccgaccactttcg gggaggggaccaaggtggagatcaaatcctcgagtgagcccaaatcttct gacaaaactcacatgcccacgggtgccagcacctgaagccggcggtg caccgtcagttcttcttcccccaaaacccaaggacacccctcatgatct cccggaccctgaggtcacatgctgggtgggtgagctgagccacgaaga ccctgaggtcaagttcaactgttagctggacggcgtggaggtgcataatg ccaagacaaagccggggaggagcagtaacacgacagctaccgtgtgg tcagcgtctcaccgtccctgacacagcagctggctgaatggcaaggaaatc aagtgccgggtctccaacaaagccctccagccccatcgagaaaacca tctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtacacccctgcc cccatccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctgg tcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgaggagcaatgg gcagccgggagacaactacaagaccacgcctccgtgctggactccgac ggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggca gcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcacaacc actacacgcagaagacccctcctctgtctccgggttcggaggggggt tcaggtgggggaggttctggcgggggggaagcccttcacaggtgcaact gggtgacagtgtagcccgaggttaaaaaaccagggctcctccgttaaggtta gctgcaaagcctctggctacacatttccaggagtacaatgcactgggtga ggcaggtcctctggacagggactcgagtgatcggtatatcaaccatct agcgcctataccaattacaacaaaagttaaggaccgagttaccattac cgctgacaaatccaccagtacagcttatatggagcgtcatctcttaggtc cgaggacactgctgtttattactcgctcgtcctcaggttactatgactat aatggttttccctactgggtcagggaaacctggtgactgtctcttctggcg gtggagggcagcggtgggggtgggtctggaggcgggtggcagtgccggcgg aggctctgatattcagatgactcagctcctagcactctcagcgccagcgt gggggatcgtgtgacaatgactgtccgctagcagtagtgtgtcttcat gaattggatcagcagaagccgggaaagcactaagcgtggatctat gactctccaagctggcaagtggtgtccctcaggttctctggctcaggtt ctggtagtactatacttactatctcctccctcagcccgatgatttcgct acctattatgtcagcagtgaggccgaaccacccacttccggaggcgggt accaaagtgagatcaagaggtcataa	evqilesggglvqpggsir iscaasgftfssygmssvw rqapgkglegvsaisgsg gstyyadvskgrftisrdn skntlylqmnslraedta vyycakeklryfdwlsda fdiwgqgtmvtvssggg gsgggsgggsgggsggs divmtqspdslavslger atincksshvlyssnnk nylwyqqkpgqppkli iywastresgvpdrfsgs gsgtdftitisslqaedva vyycqyytspptfagg tkveiksssepkssdkth tcppcpapeaagapsvf lfppkpkdtlmisrtpev tcvvdvshedpevkfn wyvdgvevhnaktkpr eeqynstyrvsvltvlh qdwlngkeykcavsnk alpapiektiskakgqpr epqvtylppsrdeitknq vslclvkgfypsdiave wesngqpennyktppt vldsdgsfflyskitvdksr wqggnvfscsvmheal hnhytqkslispssggg gsgggsgggsggspqvq lvqsgpevkpgssvkv sckasgytfsrstmhvw rqapggglewiygins saytnynqkfkdrvtita dkststaymeisslrsed tavvyrcarpqvhydyng fpywgggtlvvtvssggg gsgggsgggsgggsggs diqmtqspstlsasvgdr vtmtcsasssvsymnw yqqkpgkapkrwiys sklasgvpsrfsrgsgtd ytlitisslqpdffatyycq qwsrnpptfgggtkvei krs	SEQ ID NO:129 (SEQ ID NO:130)

[0199]

[0200]

名称	核苷酸序列	氨基酸序列	SEQ ID NO: 核苷酸 (氨基酸)
OMT1 VLVH x TSC456 scFv-Fc- scFv TRI130	atggaagcaccagcgagcttctctctctgctactctggctccagat accaccgggtgacatcgtgatgaccagctctccagactccctggctgtgtct ctggcgagagggccaccatcaactgcaagtcacagccagctgtttata cagctccaacaataagaactacttagcttggtaccagcagaaccagga cagcctcctaagctgctcatttactgggcatctacccgggaatccggggtc cctgaccgattcagtgagcggggtctgggacagatttcaactcaccatc agcagccctgcaggctgaagatgtggcagtttattactgtcagcaatattat agtactcctccgaccactttcggcggagggaaccaagtgagatcaaag gtggaggcggttcaggcgagggtggatccggcggctggcggctccggctgg cggcggatctgagggtcagctgttgagctctgggggaggcttggtacagc ctggggggctcctgagactcctgtgcagcctctggattcaccttagcag ctatggcatgagctgggtccgacagctccagggaaggggctggagggg gtctcagctatttagtggtggtggttagcacatactacgcagactccgtg aaggccgggttcacatctccagagacaattccaagaacacgctgtatct gcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcg aaagaaaagtacgatatcttactggttatccgatcttttgatatctggg gccaaagggaacaatggctaccgtctcctcagtgagcccaaatctctgac aaaactcacacatgcccacgtgcccagcacctgaagccgagggtgcac cgtcagctctctctctcccccaaaacccaaggacacccctcatgactccc ggaccctcgaggtcacatgcgtgggtggacgtgagccacgaagacct gaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatccaa gacaaagccgcgggaggagcagtaacacagcacgtacgtgtggtcag cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggaaatacaagt gcgcgggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctcc aaagccaaaggcgagcccgagaaaccacaggtgtacacctgccccat cccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtaa aggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgaggagcaatgggcag ccggagaacaactacaagaccacgctccctgctggactccgacggctc cttctctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagg ggaaagctctctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactaca cgagaagagcctctccctgtctccgggttccggaggagggggtcaggt gggggagggttctggcggcgggggaagcccttcacagggtgcaactggtgc agagtggaaccgaggttaaaaaacagggtcctccgttaaggttagctgc aaagccctctggctacacattttcaggagtacaatgcactgggtgaggca ggctcctggacagggaactcagtggtggtcgggtatatcaaccatctagcg cctataccaattacaacaaaagttaaggaccgagttaccattaccgctg acaaatccaccagtacagcttataaggagctgtcatctcttaggtccgagg acactgctgtttattactgcgctcgtcctcaggttcactatgactataatggt tttccctactggggtcagggaacctggtgactgtctcttctggcgggtggag gcagcgggtgggggtgggtctggaggcgggtggcagtgccggcggaggctc tgatattcagatgactcagctctcctagcactctcagcggcagcgtggggga tcgtgtgacaatgactgtccgctagcagtagtggtgtcttatcatgaattgg tatcagcagaagcccgggaaagcacctaagcgtggatctatgactcttc caagctggcaagtgggtccctcacggttctctggctcaggttctggtact gactatactttgactatctctccctccagcccgatgatttcgctacctat ttgtcagcagtgaggccgtaaccacccactttcggaggcggtaaccaag tgagatcaagaggtcataa	divmtqspdslavslger atincksshsvlyssnnk nylawyqqkpgqppkdl iywastresgvpdfsrgs gsgtdftitisslqaedva vyyqcyystppitfggg tkveikgggsgggsggg ggsggggsevqliesggg lvqpggslrlscaasgftfs sygmswvrqapgkgle gvsaisggstyadsv kgrftisrdnsntilyqm nslraedtavyycakekl ryfdwlsdafdiwgqgt mvtvsssepksdktht cppcpapeaagapsvfi fppkpkdtlmsrtpevt cvvvdvshedpevkfn wyvdgvevhnaktkpr eeqynstyrvsvltvlh qdwlngkeykcavsnk alpapiektiskakgqpr epqvylppsrdeitknq vslclvkgfypsdiave wesngqpennykttpp vldsdgsfflyskltvdksr wqqgnvfscsvmheal hnhytqkslsispsgggg sgsgggsgggsgspqvq lvqsgpevkkpgssvkv sckasgytfsrstmhvw rqapggglewigyinp saytnynqkfkdrvtita dkststaymeisslrse tavyycarpqvhydyng fpywgggtlvtvssggg gsggsgsgggsgggsgs diqmtqspstlsasvgdr vtmtcsasssvsymnw yqqkpgkapkrwiys sklasgvpsrfsrgsgsgtd ytlitisslqpdffatyycq qwsrnpptfgggtkvei krs	SEQ ID NO:131 (SEQ ID NO:132)

[0201]

名称	核苷酸序列	氨基酸序列	SEQ ID NO: 核苷酸 (氨基酸)
DB8 VHVL x TSC456 scFv-Fc- scFv TRI123	atggaagcaccagcgagcttctctctctgctactctggctccagat accaccgggtcaggtgagctggtgagctctgggctgaggtgaagaagc ctggggcctcagtgaaagttctctgcaaggcatctggatacatctcaccg actactatgctactgggtgctcagggccctggacaagggttgagtg atgggatggatgagccctaacagtggttaacacaggtatgcacagaagt tccaggggcgtgtccatgacccgcgacagctccacgagcacagcttac atggagctgagcagcctgctgtctgaggacacggcgtgtattactgtgc gagagatgcggcgattacgggtgactacgttctttgatatctggggcca agggacaatggtcaccgtctctcagggcgggcgggcagcgcgggc ggcaagcgggcgggcgaggctcggcgggcgggcagcgacatccagatg acccagcttccatctctctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatc acttgcggggcaagtcagagcattagcagctatctgaattggtatcagca gaaaccagggaagccccctaagctcctgatctatgctgcatcagtttgc aaagtggggctccatcaagggtcagtggtgagtgatctgggacagatttc actctcaccatcagcagctctgaacctgaagattttgcaactactactgtc aacagagttacagtagccctctcacttctggcgagggtaccaagggtggag atcaaatctcagtgagtcgcaaatctctgacaaaactcacacatgcc accgtgtcccgacacctgaagccgggggtgacccgtcagttctctctccc cccaaaccaaggacacctcatgatctccgggacctgaggtcacat gctgtgtgtgtgacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactg gtacgtggagcggtggagggtcataatgccaagacaagccgaggga ggagcagtagacacagcagctaccgtgtgtgtagcgtctcaccgtctgc accaggactggctgaatggcaagggaatacaagtgcgcggtctccaaca agccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaagccaaaggcgag ccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatccgggatgagctgac caagaaccaggtcagcctgacctgctgtgcaaggcttctatccaagcg acatcgccgtgagtgaggagagcaatgggcagcgaggaacaactaca agaccacgctccgtgctgactccgacggctcctctctctacagca agctcaccgtgggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctatg ctccgtgatgcatgaggtctgtgacacacactacacgcagaagagcctct cctgtctccgggttccggaggagggggttcaggtgggggaggttctggc ggcggggggaagcccttcacaggtgcaactgggtgagagtgagcccgagg ttaaaaaaccagggtctccgttaaggttagctgcaaagcctctggctac acattttcaggagtagaatgcactgggtgagggcaggtctctggacagg actcaggtggatcggttatcaaccatctagcgctataccaattacaa ccaaaagttaaggaccgagttaccattaccgctgacaaatccaccagta cagcttataggagctgtatctcttaggtccgaggacactgctgttiatta ctgcgtctgctcaggttactatgactataatggttttccctactggggtc agggaaacctgggtgactgtcttctggcggtgagggcagcggtgggggt gggctcggaggcggtggcagtgggcgggaggctctgatattcagatgac tcagttcctagcactctcagcgccagcgtgggggagctgtgacaatga ctgtctcgtagcagtagtgtgtctacatgaattggtatcagcagaagc ccgggaagcacctaagcgctggatctatgactctccaagctggcaagt ggtgtccctcacggttctctggtcaggttctggtactgactatacttgac tatctctctccagccgaigattcgtacctattattgtcagcagtgga agcgttaaccacccacttccggaggcggtaccaagtgagatcaaga ggtcataa	qvqlvqsgaevkkpgas kvksckasgyiftdyym hwwrqpapggglewmg wmspnsgntgyaqlkf grvtmtrdtststvmel ssirsedtavyycardaa dygdyvafdiwgqgtm vtvsaggsgsgsgsgsg gsgsgsgsdqmtqsp slsasvdrvtitcrasqi ssynwyyqkpgkapkl liyaasslqsgvpsrfs gsgtdfttisslqpedfat yycqqsystpltfgggk veiksssepksdkthtc ppcpapeaagapsvflf ppkpkdtlmisrtpvct vvvdvshedpevkfnw yvdgvevhnaktkpre eqynstyrvsvltvlhq dwlngkeykcavsnkal papiektiskakgqpre pqvytlppsrdeitknqv sltclvkgfypsdiavew esngqpennnykttppvl dsdgsfflyskitvdksrw qqgnvfscsvmhealh nhytqkslslspsgggg sgsgsgsgsgspqvql vqsgpevkkpgssvkvs ckasgytfsrstmhwwr qapggglewigyinpss aytynynqkfkdrvtitad kststaymeissrsedt avyycarpqvhydyngf pywgqgtlvtvsaggsg sgsgsgsgsgsgsgsd iqmtqspstlsasvdrv tmtcsasssvsmnwyy qqkpgkapkrwydss klasgvpsrfsrgsgtd yltlisslqddfatyycc qwsrnpptfgggtkvei krs	SEQ ID NO:133 (SEQ ID NO:134)

名称	核苷酸序列	氨基酸序列	SEQ ID NO: 核苷酸 (氨基酸)
DB8 VLVH x TSC456 scFv-Fc- scFv TRI124	atggaagcaccagcgcagcttctctctcctgctactctggctcccagat accaccgggtgacatccagatgaccagctctccatctcctgtctgcatct gtaggagacagagtcacatcacttgccgggcaagtgcagagcattagca gctaictgaattggtatcagcagaaaccagggaagccctaaagctcctg atctatgctgcatccagtttgcagggtgggtcccatcaagggtcagtggc agtggtatctgggacagatttcactctcaccatcagcagctgcacactgaa gattttgcaacttactactgtcaacagagttacagtacccctctcactttcg gcggaggtaccaggtggagatcaagggcggcggcggcagcggcggcggc gcggcagcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggc tggtgagctcgggctgagggaagagcctggggcctcagtgagggtt tctgcaaggcatctggatacatcttaccgactactatagcactgggtg cgtcaggccctggacaagggttgagtgaggatggatggatgagcccta acagtggttaacacaggctatgcacagaagttccaggggcgtgtcaccatg accgagcagacgtccacgagcacagtctacatggagctgagcagcctgc gttctgaggacacggcgtgtattactgtgcgagagatgcggcggattac gggtgactacgttctttgatatactggggccaagggaacatggtcaccgtc tctctgagtgagcccaaatcttctgacaaaactcacatgccaccgtgc ccagcacctgaagccgggggtgcaccgtcagcttctcttcccccaaaa cccaaggacacccctcatgatctccggaccctgagggtcacatgcgtggt ggtggacgtgagccacgaagaccctgagggtcaagttcaactggtacgtg gacggcgtggaggtgcataatgcaagacaagccggcgggagagcag tacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccagga ctggctgaatggcaagggaatacaagtcgagggtctccaacaaagccctcc cagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgag aaccacaggtgtacacccctgccccatccgggagtgagctgaccaagaa ccaggtcagctgacctgctggtcaaggcttctatccaagcagacatcg ccgtggagtgaggagcaatgggcagcgggagaacaactacaagacca cgctccctgctggtgactccgacggctccttctctctacagcaagctcac cgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcgtga tgcatgaggtctctgacacactacacgcagaagacgtctcctgtctc cgggttccggaggagggggtcagggtggggagggttctggcggcggggg aagcccttcacaggtgcaactggtgcagagtgagcccgaggttaaaaa ccagggtctctcggttaaggttagctgcaagccctctggctacacatttcc aggagtacaatgcaactgggtgaggcaggctcctggacagggactcaggt ggatcgggtatatcaaccatctagcgctataccaattacaacaaaag tttaaggaccgagttaccattaccgtgacaaatccaccagtacagcttat atggagctgtcatctcttaggtccgaggacactgctgtttactactgcgtc gtcctcaggttctactatgactataatggttttccctactgggtcagggaac cctggtgactgtctcttctggcgggtgaggcagcgggtgggggtgggtctgg aggcgggtggcagtgccggcggaggctctgatattcagatgactcagctc ctagcactctcagcggcagcgtgggggatcgtgtgacaatgacttgctcg ctagcagtagtgtgtttacatgaattggtatcagcagaagcccgga gcacctaagcgtggatctatgactcttcaagctggcaagtggtgtcccc tcagggttcttggtcagggttctggtactgactatacttgcactatctctc cctccagccgatgatttcgtacctattatgtcagcagtgaggcgttaa ccccccacttccggaggcgggtaccaaagtgaggatcaagaggtcataa	diqmtqspsslsasvvd rvtitcrasqsisylnwy qqkpgkapklliyaassl qsgvpsrfsrgsgtdftl tisslqpedfatyycqqs ystpltfgggtkveikggg gsggsgsgsgsgsgsgs qvqlvqsgaevkpgas vkvsckasgyiftdym hwwrqpaggglewmg wmspnsgntgyaqqf grvtmtrdtsstvmel sslrsestavyycardaa dygdyvafdiwggtm vtvsssepksdtkhtcp pcpapeaagapsvflfp pkpkdltimisrpevtcv vvdvshedpevkfnwy vdgvevhnaktkpre qynstyrvsvltvlihd wlngkeykcavsnkalp apiektiskakgqprep qvytlppsrdeitknqvs itclivkgfypsdiavewe sngqpennykttppvld sdgsfflyskltdksrwq qgnvfscsvmhealhn hytqkslslspgsggggs ggsgsgsgsgspsqvqlv qsgpevkpgssvkpsc kasgytfrstmhwwrq apggglewigyinpssa ytnynqkfdrtvitadk ststaymelslrsesta vyycarpqvhdyngfp ywgqgtlvtvssggsgs ggsgsgsgsgsgsgsdi qmtqspstlsasvdrv mtcsasssvsymnwyyq qkpgkapkriwydsskl asgvpsrfsrgsgtdytl tisslqpdffatyycqpw srnpptfgggtkveikrs	SEQ ID NO:135 (SEQ ID NO:136)

[0202]

[0203]

名称	核苷酸序列	氨基酸序列	SEQ ID NO: 核苷酸 (氨基酸)
DB8 VHVL x TSC456 scFv-Fc- scFv TRI137	atggaagcaccagcgagcttctctctctgctactctggctcccagat accaccgggtcaggtgagctggtgagctctgggctgaggtgaagaagc ctggggcctcagtgagggttctctgcaaggcatctggatacatctcaccg actactatgactggtggtgctcagggccctggacaagggttgagtg atgggatggatgagccctaacagtggttaacacaggctatgcacagaagt tccaggggcgtgtccatgacccgcgacagctccacgagcacagctctac atggagctgagcagcctcggtctgaggacacggcgtgtattactgtgc gagagatgcggcggtattacgggtgactacgttctttgatatctggggcca agggacaatggtcaccgtctcttcagggtggaggcgggttcaggcgagggtg gatccggcggtggcggtcctgggtggcggtgctgacatccagatgacc cagctccatcctcctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcactt ggcgggcaagtcagagcattagcagctatctgaatggatcagcagaaa ccagggaagccctaaagctcctgctatgctgcatccagttgcaaggt ggggctccatcaagggtcagtgagtggtgctgggacagatttactctc accatcagcagctgcaacctgaagatttgcacttactactgtcaacag agttacagtaccctctcacttccggcgaggtaccaagggtggagatcaa atcctcgagtgagcccaaatctctgacaaaactcacacatgccaccgt gcccagcactgaagccggggtgacccgtcagctctctcttcccccaa aaccacaggacacctcatgactctccggacccctgaggtcacatgctg gtggtggagctgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgt ggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggaggagca gtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtctcaccgtctgaccagg actggctgaatggcaagggaatacaagtgccgggtctccaacaagccct cccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggcgagcccgga gaaccacaggtgtacacctgcccccatccgggatgagctgaccaaga accaggtcagcctgacctgctgtgcaaggcttctatccaagcgacatc gccgtggagtgaggagcaatgggcagccgggagaacaactacaagacc acgctctccgtgtggtgacccgagcgtctctctctctacagcaagctca ccgtggacaagagcaggtggcagcagggaacgtctctcatgctcgtg atgcatgaggtctgcaaacctacacgcagaagagcctctccctgtc tccgggtccggaggagggggtcagggtggggagggttctggcgagg ggaagcccttcacaggtgcaactggtgcagagtggaagccgaggttaaaa aaccagggtcctccgttaagggttagctgcaagccctggtctacacatctt ccaggagtacaatgcactgggtgagggcaggtctctggacagggactcga gtggatcgggtatatcaacctatgacgctataccaattacaacaaa agtttaaggaccgagttaccattaccgtgacaaaaccacagtcagctt ataaggagctgtcatctcttaggtccgaggacactgctgtttactactgcgc tcgtctcaggttcactatgactataatggtttccctactgggtcagggga accctggtgactgtctctctggcggtggaggcagcgggtgggggtgggtct ggaggcggtggcagtggtggcgagggtctgatatcagatgactcagtc tctagcactctcagccagcgtgggggagctggtgacaatgactgtctc cgtagcagtagtgtgtttacatgaattggtatcagcagaagccggga aagcacctaagcgctggatctatgactctccaagctggcaagtggtgtcc cctcacggttctggctcaggttctggtactgactatactttgactatctc tcctccagcccgatgatttgcctacattattgtcagcagtgaggccgta accacccacttccggaggcgtaccaaagtggagatcaagagggtcatg a	qvqlvqsgaevkpgas vkvsckasgyftdyym hwwrqpapqglewmg wmspnsgntgyaqkf grvtmtrdtststvmel sslrsestavyycardaa dygdyvafdiwgqtm vtvssggsgsgsgsgg ggsgsgsgsdiqmtqsp slsasvdrvtitcrasqi ssynwyyqqkpgkapkl liyaasslqsgvpsrfs gsdftitisslqpedfat yycqqsystpltfgggk veiksssepksdkthtc ppcpapeaagapsvff ppkpkdtlmisrtpvct vvvdvshedpevkfnw yvdgvevhnaktkpre eqynstyrvsvltvlhq dwlngkeykcavsnkal papiektiskakgqpre pqvytlppsrdeitknqv sltcivkfyfypsdiavew esngqpennnykttppvl dsdgsfflyskitvdksrw qqgnvfscsvmhealh nhytqkslslspgsgggg sgggsgsgsgspsqvql vqsgpevkkpgssvkvs ckasgytfsrstmhvwr qapqglewigyinpss aytnynqkfkdrvtitad kststaymeisslrsest avyycarpqvhydyngf pywgqgtlvtvssggg sgggsgsgsgsgsgsd iqmtqspstlsasvdrv tmtcsasssvsmnwyy qqkpgkapkrwiydss klasgvpsrfsrgsgsgt ytltisslqpdffatyycc qwsrnppftfeggtkvei krs	SEQ ID NO:137 (SEQ ID NO:138)

[0204]

名称	核苷酸序列	氨基酸序列	SEQ ID NO: 核苷酸 (氨基酸)
DB60 VHVL x TSC456 scFv-Fc- scFv TRI125	atggaagcaccagcgagcttctctctctgctactctggctcccagat accaccgggtcaggtgcagctgggtgcagctctggggctgaggtgaagaagc ctggggcctcagtgaaagtttctgcaaggcatctggatcaccttcacca gctactatagcactgggtgcgtcaggccctggacaaggcttgagtg atggggtggatcaaccctaacagtggtgacacaagctatgcacagaagtt ccagggccgtgtcaccatgacccgcgacacgtccacgagcacagctctaca tggagctgagcagcctgcgttctgaggacacggccgtgtattactgtgcgc aggatagtagtggttcggggctttgatatctggggccaagggaacaatg gtcaccgtctctcagggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggc gaggaggtcctcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggc atcctcctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgcggggc aagtcagagcattagcagctatctgaattggtatcagcagaaccagggg aaagcccttaagctcctgctatctgctgcatccagtttcaaaagggggtc ccatcaagggtcagtgagcagtgatctgggacagatttactctcaccatc agcagctcgaacctgaagatttgcaacttactctgtcaacagagttac agtacccctctcacttctggcggagggtaccaagggtggagatcaaatcctc gagtgagcccaaatcttctgacaaaactcacatgcccaccgtgccag caactgaagccggcgggtgcaccgtcagttctctcttcccccaaaaccca aggacaccctcatgactctccggaccctgagggtcacatgcgtgggtggtg gacgtgagccacgaagaccctgagggtcaagttcaactggtacgtggacg gcgtggagggtgcataatccaagacaagccgcgggaggagcagtagaca acagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg ctgaatggcaaggaaatacaagtgccgggtctccaacaagccctccag ccccatcgagaaaacctctccaagccaaaggcagcccgagagaacc acagggtgtacaccctgccccatcccggtgagctgaccaagaaccag gtcagcctgacctgcctgggtcaaggcttctatccaagcgacatcgccgtg gagtgaggagagcaatgggcagccggagaaactacaagaccacgcct cccgtgctggactccgacggctccttctctctacagcaagctcacctg gacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcgtgtagca tgaggctctgcacaaccatacacgcagaagagcctctcctgtctcgg gttcgggaggagggttcagggtggggagggttctggcggcgggggaag cccttcacaggtgcaactggtgagagtgagaccgagggttaaaaaacca gggtcctccttaaggttagctgcaaaagcctctggctacacatttccagg agtacaaigcactgggtgaggcaggctcctggacagggactcagtgga tcgggtatatacaaccatctagcgccataccaattacaacaaaagtta aggaccgagttaccattaccgtgacaaatccaccagtagccttatatg gagctgtcatcttaggtccgaggacactgctgtttattactgcgtcgtc ctcaggttcactatgactataatgggtttcctactggggtcagggaaccct gggtgactgtcttctgcggtggaggcagcgggtgggggtgggtctggag gcgggtggcagtgccggcggaggctctgatatcagatgactcagctctct agcactctcagcgccagcgtggggatcgtgtgacaatgactgtcctcgt agcagtagtgtgtctacatgaattggtatcagcagaagccgggaaagc acctaagcgctggatctatgacttccaagctggcgaagtgggtgccctc acgggtctctggctcaggttctggtactgactatacttactatctctccc tcagcccgaigatttcgctacctaattattgtcagcagtgaggccgtaacc caccacttccgaggcgggtaccaagtggagatcaagggtcataa	qvqlvqsgaevkkpgas vkvsckasgytftsyym hwwrqapqgglewmg winpnsdtsyaqkfqg rvtmtrdtststvymels slrsedtavvycaqdssg sgafdiwgggtmvtvss ggggsgggsgggsgg ggsgdiqmtqspsslsav gdrvtitcrasqissyln wyqqkpgkapklliyaa ssliqsgvpsrfsqsgsgtd ftltisslqpedfatyycq qsytpltfgggtkveiks ssepksdkthtcpcp apeaagapsvflfppkp kdtlmisrtpevtcvvvd vshedpevkfnwyvdg vevhnaktkpreeqyn styrvsvltvlhqdwl gkeykcavsnkalpapi ektiskakgqprepqvy tlpssrdeltknqvslci vkgfypsdiavewesng qpennyktppvldsdg sflyskltvdksrwqg nvfscsvmhealhnhyt qksislspgsgggsggg sgsgsgspsqvqlvqsg pevkkpgssvkvsckas gytfsrstmhwwrqap qglewigyinpssaytny nqkfkdrvtitadkststa ymelssrsedtavyycar rpqvhdyngfpywqg gtlvtvssggsgsggg ggsgsgsgsgdiqmtqs pstlsasvgrvmtcsa sssvsymnwyyqqkpgk apkrwiydssklasgvps rfsqsgsgtdytltisslq ddfatyyccqwsrnppt fgggtkveikrs	SEQ ID NO:139 (SEQ ID NO:140)

[0205]

名称	核苷酸序列	氨基酸序列	SEQ ID NO: 核苷酸 (氨基酸)
DB65 VHVL x TSC456 scFv-Fc- scFv TRI126	atggaagcaccagcgagcttctctctctgctactctggctcccagat accaccgggtcaggtgcagctgggtcagctctgggctgaggtgaagaagc ctggggcctcagtgaaaggtttctgcaaggcatctggatacaccttcaccg gctactatatactgctgggtgcgtcaggccctggacaaggccttgagtg atgggatggatgaaccctaacagtggttaacacaggctatgcacagaagt tccaggggcgtgtccatcagccgcgacacgtccacgagcacagcttac atggagctgagcagcctgcgttctgaggacacggccgtgtattactgtgc gaaagaggaaccgatttttgagtggttatggatgctttgatatctgggg ccaagggaacaatggtcacgtctctcagggcggcggcggcagcggcggc ggcggcagcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggc atgaccagcttccatctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcacc atcacttgcgggcaagtcagagcattagcagctatctgaattggatcag cagaaccagggaagcccctaagctcctgatctatgctgcatccagttt gcaaagtgggtcccataagggtcagtgaggcagtgatctgggacagatt tcacttccaccatcagcagctcgaacctgaagattttgcaacttactactg tcaacagagttacagtacccctctcactttcggcggaggtaccaaggtgg agatcaaatcctcagtgagcccaaatctctgacaaaactcacacatgc ccaccgtgcccagcacctgaagcggcgggtgcaccgtcagcttctctctt cccccaaaaccaggacacctcatgatctcccgacccctgaggtcac atgcgtgggtgggtgagcgtgagccagaagacctgaggtcaagttcaact ggtagctggacggcgtggaggtgcataatccaagacaagccgaggg aggagcagtagacaagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc caccaggactggctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaaca aagccctccagccccatcgagaaaaccatctccaagccaaggga gccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatccgggatgagctga ccaagaaccaggtcagcctgacctgacctgctgaaggcttctatccaagc gacatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagcgggagaacaactac aagaccacgctccgtgctgagctcggacggtccttctctctacagc aagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggggaacgtcttctcat gctcgtgatgcatgaggtctgtcacaccactacacgcagaagagcctc tccctgtctccgggtccggaggaggagggttcaggtggggaggttctgg cggcgggggaagcccttcacaggtgcaactgggtcagagtggaaccgag gttaaaaaaccagggtctccgttaagggttagctgcaaacctctggcta cacatttccaggagtagaatgacatgggtgaggcaggtccttgacagg gactcagtggtgagcgggtataatcaaccatctagcgctataccaattaca accnaaagttaaggaccgagttaccattaccgctgacaaatccaccagt acagcttatatggagctgtcatctcttaggtccgaggacactgctgttatt actcgctcgtcctcaggttactatgactataatggttttccctactgggg tcagggaaccctggtgactgtctcttctggcgggtggaggcagcgggtggg gtgggtctggaggcgggtggcagtgaggcggcggaggctctgatattcagatg actcagctcctagcactctcagcggcagcgggtggggatcgtgtgacaat gactgtctccgctagcagtagtgttcttacatgaattggtatcagcagaa gcccgggaaagcacctaagcgtggatctatgactctccaagctggcaa gtgggtgtccctcacggttctctggctcaggttctggtactgactatacttg actatctctccctcagcccgatgattcgtacctattatgicagcagtg gagccgtaaccacccactttcggaggcgggtaccaagtgagatcaag aggtcataa	qvqlvqsgaevkkgpgas vkvsckasgyftfyym hwwrqpapggglewmg wmnpnsngntgyaqkf qgrvtmtrdtststvyim eissrsedtavvyake epifgvvmdafdiwgq gtmvtvssggsgsgsgs sgsgsgsgsgsgsgsgsg spsslsasvgsdrvticra sqssissynwyyqkpgk apkliyaassiqsgvpsr fsgsgsgtdfttisslqpe dfatyccqqsystpltf ggtkveiksssepkssdk thtppcpapeaagap svlffppkpkdtlmisrtp evtcvvdvshdepvk fnwyvdgvevhnaktk preeqynstyrvvsvltvl hqdwlngkeykcavsn kalpapiektiskakgqp repqvtytppsrdeltkn qvsitclvkgfypsdiave wesngqpennnyktpp vldsdsfflyskltdvksr wqqgnvfscsvmheal hnhytqkslspsgsgg sgsgsgsgsgsgsgsqvq lvqsgpevklkpgssvkv sckasgytfsrstmhww rqapggglewigyinp saytnynqkfkdrvtita dkststaymeissrsed tavvyccarpqvhdyng fpywgcgtlvvssggg sgsgsgsgsgsgsgsgs diqmtqspstlsasvgsdr vtmtcsasssvsymnw yqkpgkapkrwiys sklasgvpsrfsqsgsgtd ytlisslqpdftatyycc qwsrnpptfeggtkvei krs	SEQ ID NO:141 (SEQ ID NO:142)

名称	核苷酸序列	氨基酸序列	SEQ ID NO: 核苷酸 (氨基酸)
DB82 VLVH x TSC456 scFv-Fc- scFv TRI127	atggaagcaccagcgcagcttctcttctctctgactctggctcccagat accaccgggtgacatccagatgaccagcttccatctcctgtctgcatct gtaggagaccgcgtcaccatcacttccgggcaagtgcagaccataaaca actatttgactggatcagcagaaaccagggaagcccttaagctcctg atctattctgcatctactttgcaaagtgggtcccatcacgtttcagtgga gtggatciggagacagatttactctcaccatcagcagcttcaacctgaag attttgcaacttactactgtcaccagagttacacttcaccttctacttccggc ggaggatccaaggtggagatcaaaggcggcggcggcagcggcggcggc ggcagcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggc gtggagcttgggggaggcttggtacagcctgggggggtccctgcgcctctc ctgtgcagcctctggattcacctttagcagctatgccatgagctgggtccg ccaggctccagggaagggtggagtggtctcagttattagtgccaata gtgctggcttagggccatgcggactctgtgaaggccgggtcaccatctccc gcgacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgcgcgc gaggacacggcctgtatattactgtgcgagagtggtgtatagcagctggc tgatgcttttgatcttggggccaagggaacaatgggtcacctgtctctcag tgagcccaaatcttctgacaaaactcacatgccacgggtccagcac ctgaagccgcgggtgcacgctcagcttctcttcccccaaaacccaagg acacctcatgatctccggaccctgagggtcacatgcgtgggtgggac gtgagccacaagaccctgagggtcaagttcaactgtacgtggacggcgt ggagggtgcataatgccaagacaaagccggggaggagcagtcacaacag cacgtaccgtgtgtcagcgtctctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa tggcaagggaatacaagtgcggtctccaacaaagccctccagccccc atcgagaaaaccatctccaaagccaaaggcagcccgagaaccacag gtgtacacctgcccccatccgggatgagctgaccaagaaccaggtcag cctgacctgctgtgcaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagt ggagagcaatgggcagccgggagaacaactacaagaccacgctccctg gctggactccgacggctccttctctctacagcaagctcacctggacaa gagcagggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcgtgatgcatgagg ctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcctgtctccgggttccg gaggaggggttcaggtgggggaggttctggcggcgggggaagcccttc acagggtgcaactggtgcagagtggaaccgaggttaaaaaaccagggtcc tccgttaagggttagctgcaaacctctggctacacatttccaggagtaca atgcactgggtgaggcaggctcctggacagggactcgagtggtatcgggt atatcaaccatctagcgctataccaattacaacaaaagttaaggac cgagttaccattaccgtgacaaatccaccagtacagcttataggagctg tcactcttaggtccgaggacactgctgttattactgcgtcgtctcaggt tcactatgactataatggttttccctactgggtcagggaaccctggtgact gtctcttctggcgggtggaggcagcgggtgggggtgggtctggaggcgggtg cagtgccggcggaggctctgatattcagatgactcagctcctagcactct cagcgccagcgtgggggagctgtgtgacaatgactgctccgctagcagta gtgtgtcttacatgaattggtatcagcagaagccgggaaagcacctaag cgctggatctatgactctccaagctggcaagtggtgtccctcaggttct ctggctcagggtctggtactgactatacttggactatctcctcctccagccc gatgatttcgtacattattgttcagcagtggaagcgttaacccaccactt tcggaggcggtagcaaatggagatcaagaggtcataa	diqmtqspsssisasvvd rvtitcrasqtinnynwy qqkpgkapklliysastlq sgvpsrfsrgsgsgtdftlti sslqpedfatyychqsy splitfgggtkveikggggs ggggsgggsgggsgsev qlvesggglvqpqgsrls caasgftfsyamswwr qapgkglewvsvians aglgahdsvkgrftrsd nskntlylqmnsraedt avyycarvgyssadaf diwgqgtnmvtssep kssdkthtccppcpea agapsvflppkpkdt misrtpvctcvvdvsh edpevkfnwvvdgvev hnaktkpreeqynstyr vsvltvhwqdlngkey kavsnkalpapietis kakqprepqvytipps rdeitknqvsitclvkgfy psdiavewesngqpen nykttppvlstdsgsfly kltdksrwqgnvfscs vmheaihnhytqksisi spgsgggsgggsggg gspsqvqlvqsgpevkk pgssvkvsckasgytfsr stmhwwrqapqgle wigyinpssaytnynqk fkdrvtitadkststaim eisslrseidavyyarp qvhdyngfpywqgt lvtvsgggsgggsggg ggsgggsgdiqmtqsp tlasvvdvrtmtcsass svsymnwyyqqkpgka pkwiydssklasgvpsr fsgsgsgtdytlisslq ddfatyycqqswnp fgggtkveikrs	SEQ ID NO:143 (SEQ ID NO:144)

[0206]

名称	核苷酸序列	氨基酸序列	SEQ ID NO: 核苷酸 (氨基酸)
DB83 VHVL x TSC456 scFv-Fc- scFv TRI134	atggaagcaccagcgcagcttctctctcctgctactctggctcccagat accaccgggtcaggtgcagctgggtgcagctcgggctgaggtgaagaagc ctggggcctcagtgaaagtttctcgaaggcatctggatacaccttacta gctaigctatgcatgggtgcgtcaggccctggacaagggttgagtg atgggacttgtgatcctgaagatgggtgaaacaatatgcagagaagtt ccaggggcgtgtcaccatgacccgcgacacgtccacgagcacagctaca tggagctgagcagcctgcttctgaggacacggcgtgtattactgtgcg agacgaacgtattactatgatagtaggttccgttatgctttgatctc ggggccaagggaaccacggtcacctgtctctcaggcggcggcggcagcgg cggcggcggcagcggcggcggaggtcctcggcggcggcggcagcgtgtt gtgatgactcagctctccactctcctgccgtcaccctggagagccggcc tccatctctgcaggctagtcagagcctcctgcatagtaatggagacaac tatttggattgggtacgtcagaagccagggcagctctccacagctcctgatc tatttgggttctaactcggcctcgggggtcctgaccgttctcagtgagtg gatcaggcacagatttactgaaatcagcgtgtggaggctgaggat gttgggggttattactgcatcaagctacacactggccactcactttcgcc ctgggtaccaaagtggatataaatctcagtgagcccaaatcttctgac aaaactcacatgcccacgtgtccagcacctgaagccgggggtgcac cgtcagctctctctccccccaaacccaaggacacctcatgctctcc ggacccctgaggtcacatgcgtgggtggagctgagccagaagacct gaggtcaagttcaactgtacgtggacggcgtggaggtgcataatccaa gacaaagccgaggaggagcagtaacacagcagctaccgtgtggtcag cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggatacaagt ggcgggtctccaaacaaagccctccagccccatcgagaaaacatctcc aaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccat cccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtaaa aggcttctatccaagcgacatcggcgtggagtgaggagcaatgggcag ccggagaacaactacaaggacacgtcctccgtgctgactccgacggctc cttctctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagg ggaaactcttctcatgctcctgtagcatgaggtctgcacacactaca cgcaagaagagcctctcctgtctcgggttccggaggagggggttcaggt ggggggagggttctggcggcgggggaagcccttcacaggtgcaactggtgc agagtggaccggaggttaaaaacagggtcctcgttaagggttagctgc aaagcctctggctacacatttccaggagtaaatgcactgggtgaggca ggctcctggacagggaactcaggtggatcgggtatatcaaccatctagcg cctataccaattacaacaaaagttaaggaccgagttaccattaccgtg acaaatccaccagtagccttataaggagctgtatctcttaggtccgagg acactgctgtttattactgcgtcgtcctcaggttactatgactataatgt ttccctactgggtcagggaaccttgggtgactgtctcttggcgggtggag gcagcgggtgggggtgggtctggagcgggtggcagtgccggcggaggctc tgatattcagatgactcagctcctagcactctcagcggcagcgtggggga tcgtgtgacaatgactgtccgctagcagtagtgtcttacctgaattgg tatcagcagaagccgggaaagcacctaagcgtggatctatgactcttc caagctggcaagtgggtccctcacggttctctggctcaggttctggtact gactatactttgactatctcctccctcagcccgatgttctgctacctatta ttgtcagcagtgagccgtacccacccactttcggaggcgggtaccaaag tggagatcaagggtcataa	qvqlvqsgaevkkgpgas vkvsckasgytftsyam hwvraqpgagglewmg lvdpedgetiyaekfqr vtmtrdtststvymelss irsedtavvyccrrtyyy dssgsryafdiwgqgttv tvssgggsgggsggg gsggsgsdvmtqspis lpvtgpepasiscrssqsl lhnsgndnyldwylkpg qspqllilgsnrasgvpd rfsgsgsgtdftikisrvea edvgvyymqathwpl tfgpgtkvdiikssepks sckthtccppcpeaaag apsvflfpkpkdtilmis rtpevtcvvvdvshedp evkfnwyvdgvevhna ktkpreeqynstyrvvsv ltvlhqdwlngkeykca vsnkalpapiektiskak gqprepqvytlppsrde itknqvsitclvkgfypsd iavewesngqpennyk tttpvldsdgsfflyskltv dksrwqggnvfscsvm healhnhytqkslslspg sgggsgggsgggsgp sqvqlvqsgpevkkpgs svkvsckasgytfsrstm hwvraqpgagglewigyi npssaytnynqkfkdv titadkststaymeisslr sedtavvyccarpqvhdy yngfpywgqgtltvss ggggsgggsgggsgg ggsdiqmtqspstlsasv gdrvtmtcsassvsym nwyqqkpgkapkrwiy dssklasgvpsrfsrgs gtdytltisslqpdffaty ycqqwsrnpptfgggtk veikrs	SEQ ID NO:145 (SEQ ID NO:146)

[0207]

[0208]

名称	核苷酸序列	氨基酸序列	SEQ ID NO: 核苷酸 (氨基酸)
DB86 VHVL x TSC456 scFv-Fc- scFv TRI128	atggaagcaccagcgagcttctctctcctgctactctggctccagat accaccgggtcaggtgagctgagctcagctcgggctgaggtgaagaagc ctggggcctcagtgagggttctcgaaggcatctggatatattgtcagtg gccattctgcacactgggtgcgtcaggccctggacaaggcttgagtg atgggatggatgaaccctaacagtggttaacacaggctatgcacagaagt tccaggggcgtgtcaccatgacccgcgacagctccacgagcacagictac atggagctgagcagcctgcgttctgaggacacggccgtgtattactgtgc gagagatagcagtggttggtacgatgtctttgactactggggccaggggga ccctgggtcaccgtctcctcaggtggaggcgggttcaggcggaggtggatcc ggcgggtggcggctccggtgccggcggatctgacatccagatgacccagtc tccatcctcctgtctgtcatctgtaggagaccggtcaccatcacttgcgg gcaagtcagggtcagaaatgatitagggttggtatcagcagaacacag ggaaagcccctaagctcctgatctatgtcgtcacttgcacatcaggggg tcccatcacgtttcagtggtgagctcgggacagatttactctcaccat cagcagctgcgaacctgaagatttgcacactactactgtcaacagagtta cgggtccccctcacttccggcggaggtaccaagtggtgagatcaaatcct cgagtgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgccaccgtgccca gcacctgaagccgggtgacccgtcagcttctccttcccccaaaaccc aaggacacccatgatctccggacccctgaggtcacatgcgtggtggt ggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac ggcgtggaggtgcataatgccaaagacacccgggaggagcagtac aacagcagctaccgtggtgagcgtcctcaccgtcctgaccaggactg gctgaatgcaagggaatacaagtcgctgggtctccaaacaaagccctcca gcccccatcgagaaacacatctccaaagccaaaggcagccccgagaa ccacaggtgtacacccctgcccccatccgggatgagctgaccaagaacc aggctcagcctgacctgctggtcaaaagcttctatcaagcgacatcgcc gtggagtgaggagagcaatgggagcgggagagaacaactacaagaccacg cctcccgctgctggactcggacggctccttctctctacagcaagctcaccg tggacaagagcaggtggcagcagggggaacgtcttctcatgctcgtgatg catgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctcc gggttccggaggagggggtcaggtgggggaggttctggcggcggggga agcccttcacaggtgcaactgggtgagagtgacccgaggttaaaaaac cagggtcctccgttaagggttagctgcaaaagcctctggctacacatttcca ggagtacaatgcactgggtgaggcaggctcctggacaggagctcagtg gatcgggtatatcaaccatctagcgcctataccaattacaaccaaagtt taaggaccgagttaccattaccgtgacaaatccaccagtacagcttatat ggagctgtcatctctagggtcggagacactgctgttattactgcgtcgt cctcaggttactatgactataatggttttccctactgggtcagggaaacc tgggtactgtctcttctggcgggtggaggcagcgggtgggggtgggtctgga ggcgggtggcagtggtggcggaggctctgatattcagatgactcagctcct agcactctcagcggcagcgtgggggagctgtgtgacaatgacttgcctcgt agcagtagtgtgtctacatgaattggtatcagcagaagccgggaaagc acctaagcgctggatctatgactcttcaagctggcaagtgggtgccctc acggttctctggctcaggttctgtactgactatacttggactatctctccc tccagcccgaatgatttcgtacctaattattgtcagcagtgaggcgttaacc caccacttctggaggcgggtaccaagtggagatcaagagggtcataa	qvqivqsgaevkkpgas vkvsckasgymfsghsa hwwrqapggqglewmg wmnpnsgntgyakf qgrvtmtrdtststvym eisslrsestavyycards sgwydvfdywggtltv vssggsgsgsgsgsg sgggsgsdiqmtqspssi sasvqdrvtitcrasqgir ndlgwyqqkpgkapkil iyaastlqsgvpsrfsqsg sgtdftitisslqpedfaty ycqqsygapitfaggktv eiksssepksdkthtcp pcpapeaagapsvflfp pkpkdtlmisrtpevtcv vvdvshedpevkfnwy vdgvevhnaktkpree qynstyrvsvltvlihq wlngkeykcavsnkalp apiektiskakgqprep qvytippsrdeltknqvs itcivkgfypsdiavewe sngqpennyktpplvd sdgsfflyskltvdkrsrq qgnvfscsvmhealhn hytqkslslspgsggggs ggggsgggsgsgsgsdi qmtqspstlsasvgdrvt mtcsasssvsymnwyq qkpgkapkrwydsski asgvpsrfsqsgsgtdyti tisslqpdffatyqcqw srnppftgggtkveikrs	SEQ ID NO:147 (SEQ ID NO:148)

名称	核苷酸序列	氨基酸序列	SEQ ID NO: 核苷酸 (氨基酸)
DB280 VHVL x TSC456 scFv-Fc- scFv TRI131	atggaagcaccagcgagcttctctctctctgctactctggctcccagat accaccggctcaggtgagctggtgagctctgggctgaggtgaagaagc ctggggcctcagtgaaaggttctgcaaggcatctggatacagcctcaact tatactatatgcactgggtgctcaggccctggacaagggttgagtggtg atgggatggatgaaccctaacagtggtgaacacaggctatgcacagaagt tccaggggcgtgtccatcatgacccgcgacacgtccacgagcacagictac atggagctgagcagcctgctgtctgaggacacggcgtgtattactgtgc gagcctcgattgtagtggtgtagctgctactccgaatatgatgctttgat atctggggccaagggaaccacggtcacggtctctcagggcgccggcgga cgggcgccggcgagcgagcgccggcgaggtccggcgccggcgccgagcg acatccagatgacccagctccatctccctgtctgcatctgaggagaca gagtcacatcacttgcggggcaagtcagagcattagcagctatctgaat tggatcagcagaaaccagggaagccctaaagctcctgatctatgctgc atccaggttgcaagtggggtcccatcaaggttcagtgagcagtggtctgg gacagatttactctcaccatcagcagctctgcaacctgaagattttgcaac ttactactgtcaacagagttacagtaccctctcactttcggcgaggtac caaggtggagatcaaatcctcagtgagcccaaatctctgacaaaactc acacatgccaccgtgccagcacctgaagccgggtgacccgtcagtc ttctcttcccccaaaacccaaggacacccctatgatctccggaccctt gaggtcacatgctgtggtggtgagctgagccacgaagacctgaggtca agttcaactgtgtacgtggacggcggtgaggtgcataatccaagacaaa gcccggggagggagcagtcacacagcagctacgtgtgtgagcgtctc accgtctgacacaggactggctgaatggcaagggaatacaagtgcggg tctccaaaagccctccagccccatcgagaaaaccatctccaaagcc aaaggcgagcccgagaaaccacaggtgtacacctgccccatccggg atgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctgtaaaaggcttc tatccaagcgacatcgccgtggagtgagagcaatggcgagccggaga acaactacaagaccacgctccgctgctgagctccgacggctcttcttc tctacagcaagctacccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgt cttctcatgctccgtgatgaggtctctgcacaaactacacgcagaa gagcctctccctgtctccgggttccggaggagggggttcaggtgggggag gttctggcgggggggaagcccttcacaggtgcaactggtgagagtgga cccgaggttaaaaaaccagggtcctccgttaaggttagctgcaagcctc tggctacacatttccaggagtacaatgcactgggtgagggcaggtcctg gacagggactcgagtggtatcggggtatatcaacctctagcgcctatacc aattacaacaaaagttaaggaccgagttaccattaccgctgacaaatc caccagtacagcttatatggagctgtcatctcttaggtccgaggaactgc tgtttattactgcgctcgtcctcaggttactatgactataatggtttccct actggggtcagggaacctgggtgactgtctcttctggcggtggagcagc ggtgggggtgggtctggaggcggtggcagtgccggcgagggtctgata ttcagatgactcagctcctagcactctcagcgccagcgtgggggagctgtg tgacaatgactgtctcgtagcagtagtgtgtttacatgaattggtatca gcagaagcccggaagacctaagcgctggatctatgactcttcaagc tggcaagtgggttccctcacgggtctctggtcaggttctggtactgacta tactitgactatctctccctccagcccgatgttctgctacattattgtc agcagtgaggccgtaaccacccacttccggaggcggtaccaaagtgga gatcaagaggtcataa	qvqlvqsgaevkkgas vkvscasgysinlym hwwrqapggglewmg wmnprnsngtgyakf qgrvtmtrdtststvm eisslrseidavvyasld csggscyseydafdiwg qgtvtvssggsgsgggg sggsgsgsgsgsgsgsg spsslsasvgrdrtitcra sqsissyinwyqqkpgk apkllyaaassiqgvspr fsfgsgsgtdftltisslqpe dfatyycqqysytpitfg ggtkveiksssepksdk thtppcpapeaagap svflfpkpkdltimisrt evtcvvvdvshedpevk fnwyvdgvevhnaktk preeqynstyrvsvltvl hqdwlngkeykcavsn kalpapiektiskakgqp repqvytippsrdeltkn qvslctlvkgfypsdiave wesngqpennnykttpp vldsdlgfflyskltvdksr wqdggnvfscsvmheal hnhytqklsispsggg gsgggsgsgsgsgsgsg lvqsgpevkkpgssvkv sckasgytfsrstmhww rqaaggglewiyinps saytnynqkfdrtvita dkststaymeisslrseid tavvyycarpqvhydyng fpywgggtlvtsvsggg gsgggsgsgsgsgsgsg diqmtqspstlsasvgrd vtmtcsassvsymnw yqqkpgkapkrwyds sklsgvpsrfsfgsgsgtd yltlisslqpdffatyycq qwsrnppftgggtkvei krs	SEQ ID NO:149 (SEQ ID NO:150)

[0209]

[0210]

名称	核苷酸序列	氨基酸序列	SEQ ID NO: 核苷酸 (氨基酸)
DB331 VHVL x TSC456 scFv-Fc- scFv TRI132	atggaagcaccagcgcagcttctctctctgctactctggctcccagat accaccggctcaggtgcagctgtgagctctgggctgaggtgaagaagc ctggggcctcagtgaaaggttcttgcgaagcatctggatacaccttcacca gctactatatactgctgggtgcgtcaggccctggacaaggcttgagtg atgggatggatgaaccctaaccagtggtaacacaggtatgcacagaagt tccaggggcgtgtcaccatgacccgcgacagctccacgagcacagcttac atggagctgagcagcctgcgttctgaggacacggccgtgtatctgtgc aacagatctcgcgggggaagccttctgacccctggggccaggggcacc tgggtcaccgtctctcaggcggcggcggcagcggcggcggcggcggcgg cggcggaggctccggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcgg ccatctccctgtctgtcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgcgg gcaagtcagagcattagcagctatctgaattggtatcagcagaaaccagg gaaagcccctaagctcctgctatctgtgctcatcagtttgcgaagtggggt cccatcaaggttcagtggtgagctgggacagatttactctcaccat cagcagcttgcaacctgaagatttgcacacttactactgtcaacagagtta cagtacccctctcacttctggcggagggtaccaagtggtgagatcaaatctc gaggtagcccaaatcttctgacaaaactcacatgccaccgtgccag cactgaagccgcgggtgcaccgtcagcttctctcttcccccaaaaccca aggacacccctcatgctctccggacccctgaggtcacatgctggtggtg gacgtgagccacgaagacccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacg gcgtggagggtgcataatccaagacaaagccgcgggaggagcagtaga acagcacgtaccgtgtgtgagcgtctcaccgtctgcaccaggactgg ctgaatggcaaggaatacaagtgccgggtctccaacaagccctccag ccccatcagagaaaacctatctccaaagccaaagggcagcccgagaacc acagggtacacccctccccatcccggtgagctgaccaagaaccag gtacagcctgacctgcctggtaaggcttctatccaagcagatcgccgtg gaggtaggagcaatgggcagcgggagaaactacaagaccacgcct cccgtgctggactccgacggtccttctctctacagcaagctcacctg gacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcctgtatgca tgaggctctgcacaaccactacagcagaagagcctctccctgtctcgg gttccggaggagggggttcaggtaggggagggttctggcggcgggggaa cccttcacaggtgcaactggtgagagtgagcccgagggttaaaaaacca ggggtctccgttaaggttagctgcaaacctctggtacacattttccagg agtacaatgcactgggtgaggcaggtctctggacagggactcagtgga tcgggtatatacaaccatctagcgctataccaattacaacaaaagtta aggaccgagttaccattaccgtgacaaatccaccagtacagcttatatg gagctgtcatctcttaggtccgaggacactgctgtttactactgcgtcgtc ctgaggtcactatgactataatgggtttccctactggggtcagggaaccc ggtgactgtctcttctggcgggtggaggcagcgggtggggtgggtctggag gcgggtggcagtgccggcggaggctctgatactcagatgactcagctctct agcactctcagcgccagcgtgggggagctgtgtgacaatgactgtcctcgt agcagtagtgtctttacatgaattggtatcagcagaagccgggaaagc acctaagcgctggatctatgacttccaagctggcaagtgggttccctc acggttctctggctcaggttctgtgtactgactatacttactatctctccc tccagcccgaigatttcgtacctattattgtcagcagtgaggcgttaacc caccacttccggaggcgggtaccaagtggagatcaagaggtcataa	qvqlvqsgaevkkgpgas vkvscskasgytftsyym hwwrqapggglewmg wmnprsgntgyaqkf qgrvtmtrdtststvyml elssrsedtavvyatdl agealfdpwgggtivts sgggsgggsgggsgg gggsgggsgggsgggsg sggsgggsgggsgggsg svgdrvtitcrasqssyl nwyqqkpgkapkiliya asslqsgvpsrfsqsgst dftitisslqpedfatyyc qqsystplttgggtkveik sssepksdkthtccppc papeaagapsvflfppk pkdtlmsrtpvctcvvv dvshedpevkfnwvyvd gvevhnaktkpreeqy nstyrvsvltvlhqdwl ngkeykcavsnkalpap iektiskakgqprepqvy tlppsrdeitknqvstlci vkgyfypsdiavewesng qpennyktppvldsdg sfflyskltvdksrwqqg nvfscsvmheaihnhyt qksislspsggggsggg sgsgggsgspqvqlvqsg pevkkpgssvkvsckas gytfrstmhwwrqapg qglewigyinpssaytny nqkfkdrtvitadkststa ymelssrsedtavvyca rpqvhydyngfpywqg gtlvtvssggggsgggsg gggsgggsgggsgggsg pstlsasvgdrvtmtcsa sssvsymnwyqqkpgk apkrwiydssklasgvps rfsqsgsgtdytltisslq ddfatyycqqswnppt fgggtkveikrs	SEQ ID NO:151 (SEQ ID NO:152)

名称	核苷酸序列	氨基酸序列	SEQ ID NO: 核苷酸 (氨基酸)
DB415 VHVL x TSC456 scFv-FC- scFv TRI138	atggaagcaccagcgcagcttctcttctctctactctggctcccagat accaccgggtgaggtgcagctggtagtctggggaggcttggtacagcc tgggggggtccctgcctctctctgtgcagcctctggaatcaccttcagtagt tatggcatgcattgggtccgccaggctccagggaagggtctggagtgggt ctccaggtattagttggaatagtggttaacagagctctatgtgactctgtgaa gggccgggttcaccatctcccgacgaattccaagaacacgctgtatctgc aatgaacagcctgcgcgcgaggacacggcgtatattactgtgcgag agatactaataatgcttttgatctctggggccaaggaccacggtcaccgt ctctcaggtgagggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggt ccgggtggcgggatctgacatccagatgacccagctctccatctccctgt ctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttccgggcaagtgcagagc attagcagctatctgaattggtatcagcagaaaccagggaagccctaa gctctgcatctatgtgcatccagtttgcaagtgggtcccatcaaggttc agtggcagtggtctgggacagatttcaactcaccatcagcagctctgcaa cctgaagattttgcaacttactactgtcaacagagttacagtacccctc ctctggcgagggtaccaagggtggagatcaaactcctcagtgagcccaa tctctgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcacctgaagccgc ggggtgcaccgtcagcttctctctcccccacaaacccaaggacacctcat gatctccgggacccctgaggtcacatgcgtgggtggagctgagccacg aagaccctgaggtcaagttcaactgtacgtggacggcgtggaggtgcat aatgccaagacaaaagccgcgggaggagcagtagaacagcacgtaccgt gtggtcagcgtctcaccgtctctgcaccaggactggctgaatggcaagga atacaagtcgcgggtctccaaacaaagccctccagcccccacagagaaa accatctccaaagccaaaggcgagcccgagaaccacaggtgtacaccc tggcccccacccgggatgagctgacaaagaaccaggtcagctgacctgc ctggtcacaaggtctctcaagcgacatcccggtggagtgggagagcaa tgggcagccgggagaacaactacaagaccacccctccgtgctggactcc gacggctcttctctctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtg gcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcaca accactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtccggaggagg gggtcaggtggggaggttctggtggcggggggaagcccttcacaggtgc aactggtgcagagtggaacccgaggttaaaaaaccagggtctccgttaa ggtagctgcaaaagccctctggctacacattttccaggagtagaatgcactg ggtaggcaggctcttgacaggagctggagtggatcggtatatacaac ccactagcgctataccaattacaaccaaaagttaaggaccgagttac cattaccgtgacaaatccaccagtagacttatatggagctgtatctctt aggtccgaggacactgctgtttattactgcgtctctcaggttcactatg actataatgggtttccctactgggtcagggaacccctggtagctgtcttc tggcggtggagcagcggtgggggtgggtctggaggcggtggcagtggtg ggcgaggctctgatattcagatgactcagctctcctagcactctcagcgcc agcgtgggggatcgtgtgacaatgactgtccgtagcagtagtgtct tacatgaattggtatcagcagaagccgggaaagcacctaagcgtgga tctatgactctccaagctggcaagtgggtgccctcacgggtctctggctc aggtctgtgtactgactatacttgaactatctctccctccagcccgatgatt tcgctacctaattattgtcagcagtggaagcgttaaccacccactttcggag gcggtaccaaaagtgagatcaagaggtcatga	evqivesggglvqpggsi rlscaasgitfssygmhw vrqapgkglewvsgisw nsgnrvyvdsvkgrftsr dnsntilylqmnsirae dtavyycardtndafdi wgqgtvtvssggggsg gggsgggsgggsgdiq mtqspsslsasvdrvlti tcrasqissylnwyqqk pgkapkliiaasslqsgv psrfsqsgsgtdftitissl qpedfatyyccqysystpl tfgggtkveiksssepks dkthtccppapeaag apsvflfpkpkdltimis rtpcvvvdvshedp evkfnwyvdgvevhna ktkpreeqynstyrvvsv ltlvhdwlngkeykca vsnkalpapiektiskak gqprepqvyltppsde ltknqvslclvkgfypsd iavewesngqpennyk ttpvldsdgsfflyskltv dksrwqqgnvfscsvm healhnyhtqkslslspg sggsgsgggsgggsgsp sqvqlvqsgpevkkpgs svkvsckasgytfsrstm hwvraqpgglewigyi npssaytnynqfkdrv titadkststaymeisslr sedtavyycarpqvhyd yngfpywgqgtltvss gggsgggsgggsggg ggsdiqmtqspstlsasv gdrvmtcsasssvsym nwyqqkpgkapkrwi dssklasgvpsrfsqsgs gtdytltisslqpdafaty ycqqwsrnpptfgggtk veikrs	SEQ ID NO:153 (SEQ ID NO:154)

[0211]

[0212]

名称	核苷酸序列	氨基酸序列	SEQ ID NO: 核苷酸 (氨基酸)
DB435 VHVL x TSC456 scFv-Fc- scFv TRI139	atggaagcaccagcgcagcttcttctctctgctactctggctccagat accaccggctcaggtgcagctgggtgcagctctgggctgaggtgaagaagc ctggggcctcagtgaaagtttctgcaaggcatctggaggcaccttcagc agctatgctatcagctgggtgctgagccctggacaagggttgagtg gatgggctggatcacccctcacaatggtaacataaagtatgcacgggagt tccaggccgtgtcaccatgaccgcgcacagctccacgagcacagctctac atggagctgagcagcctgcgtctgaggacacggcctgtattactgtgc gaaagatctgaactggaacgcagcctttgactactggggccaggggacc ctgggtcaccgtctcctcaggtggaggcggttcaggcgagggtggatccgg cggtggcggtcctggggcgggatctgacatccagatgaccagctctc catctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcacatcacttgccggg caagtgcagcattagcagctatctgaattggtatcagcagaaccagggg aaagcccttaagctcctgactatctgctgcatccagttgcaaagtggggtc ccatcaaggttcagtggcagtggtatctgggacagatttactctcaccatc agcagctgcacacctgaagattttgcaacttactactgtcaacaggttac agtaccctctcacttctggcgagggtaccaaggtggagatcaaatcctc gagtgagcccaaatcttctgacaaaactcacatgcccaccgtgccag cacctgaagccgggtgcacgtcagttctctcttcccccaaaaccca aggacacccctcatgactctccggaccctgaggtcacatgcgtgggtg gacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggagc gcgtggagggtgcataatccaagacaaagccgcgggaggagcagtaca acagcagctaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg ctgaatggcaaggaatacaagtgccgggtctccaacaaagccctccag cccccatcgagaaaaccatctccaaagcgaaggcagcccgagaacc acaggtgtacaccctgccccatccgggagtgagctgaccaagaaccag gtcagcctgacctgcctgcaaggcttctatccaagcgacatgccgtg gagtgaggagagcaatgggcagcgggagaacaactacaagaccacgcct cccgtgctgactccgacggctccttctctctacagcaagctcaccgtg gacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcgtgatgca tgaggctctgcacaaccatacagcagaagagcctctcctgtctccgg gttccggaggagggttcagggtggggagggtctggcgggggggaag cccttcacaggtgcaactgggtgcagagtggaaccgagggttaaaaacca gggtcctccgttaaggttagctgcaaaagccttggtctacacatttccagg agtacaatgcactgggtgaggcaggtcctggacaggagactggagtgg tcgggtatatcaaccatctagcgctataccaattacaacaaaagtta aggaccgagttaccattaccgtgcacaaatccaccagtacagcttatatg gagctgtcatctcttaggtccgaggacactgctgtttatctgctcgtc ctcaggttactatgactataatggtttccctactggggtcagggaacct gggtgactgtctcttctggcggtggaggcagcggtgggggtgggtctggag gcgggtggcagtgccggcgaggctctgatattcagatgactcagctcct agcactctcagcgccagcgtgggggatcgtgtgacaatgacttgctccgt agcagtagtgtcttacaatgtgtatcagcagaagccggggaagc acctaagcgtggatctatgactcttcaagctggcaagtgggtccctc acggttctctggctcaggttctgtactgactatacttgactatctctccc tccagcccgaigatttcgctacattattgtcagcagtggaagcgttaacc caccacttctggaggcggtaccaagtgagatcaagaggtcatga	qvqlvqsgaevkpgas vkvsckasggtfssyais wvrqapqgglewmg witphngnikyarefqg rvmtndtststvymels sirsedtavyycakdlnw naafdywgqgtlvtvss ggggsgggsgggsggg ggsgdiqmtqspsslsasv gdrvtitcrasqsissyl wyqqkpgkapklliyaa sslsqsgvpsrfsqsgsgtd ftltisslqpedfatyycq qsystpltfgggtkveiks sspeksdkthtccppcp apeaagapsvflfpkp kdtimisrtpevtcvvvd vshedpevkfnwyvdg vevhnaktkpreeqyn styrvsvltvlhqdwl gkeykcavsnkalpapi ektiskakgqppepqvy tlppsrdeltknqvsltd vkgfypsdiavewesng qpennykttppvldsdg sfflyskltdksrwqgg nvfscsvmhealhnhyt qksislspsggsgsggg gsgggsgspqsvqlvqsg pevkkpgssvksckas gytfrstmhvvrqapq qglewigyinpssaytny nqkfkdrvtitadkfst ymelssirsedtavyyc rpqvhdyngfpywgq gtlvtvssggsgsggg ggggsgggsgdiqmtqs pstlsasvgtvmtcsa sssvsynwnwyqqkpgk apkrwydssklasgvps rfsgsgsgtdytltslqp ddfatyycqwsrnppt fgggtkveiks	SEQ ID NO:155 (SEQ ID NO:156)

[0213]

名称	核苷酸序列	氨基酸序列	SEQ ID NO: 核苷酸 (氨基酸)
Cris7 和 DRA222 VH CDR1 (Kabat)		RSTMH	{SEQ ID NO:165}
Cris7 和 DRA222 VH CDR2 (Kabat)		YINPSSAYTNYNQKF K	{SEQ ID NO:166}
Cris7 和 DRA222 VH CDR3 (Kabat)		QVHYDYNGFPY	{SEQ ID NO:167}
Cris7 和 DRA222 VL CDR1 (Kabat)		SASSSVSYMN	{SEQ ID NO:162}
Cris7 和 DRA222 VL CDR2 (Kabat)		DSSKLAS	{SEQ ID NO:163}
Cris7 和 DRA222 VL CDR3 (Kabat)		QQWSRNPPT	{SEQ ID NO:164}
Cris7 和 DRA222 VH CDR1 (IMGT)		GYTFTRST	{SEQ ID NO:171}
Cris7 和 DRA222 VH CDR2 (IMGT)		INPSSAYT	{SEQ ID NO:172}
Cris7 和 DRA222 VH CDR3 (IMGT)		QQWSRNPPT	{SEQ ID NO:173}
Cris7 和 DRA222 VL CDR1 (IMGT)		ASSSVSY	{SEQ ID NO:168}
Cris7 和 DRA222 VL CDR2 (IMGT)		DSS	{SEQ ID NO:169}

[0214]

名称	核苷酸序列	氨基酸序列	SEQ ID NO: 核苷酸 (氨基酸)
Cris7 和 DRA222 VL CDR3 (IMGT)		QQWSRNPPT	{SEQ ID NO:170}
I2C VH CDR1 (Kabat)		KYAMN	{SEQ ID NO:174}
I2C VH CDR2 (Kabat)		RIRSKYNNYATYYAD SVKD	{SEQ ID NO:175}
I2C VH CDR3 (Kabat)		HGNFGNSYISYWAY	{SEQ ID NO:176}
I2C VL CDR1 (Kabat)		GSSTGAVTSGNYPN	{SEQ ID NO:307}
I2C VL CDR2 (Kabat)		GTKFLAP	{SEQ ID NO:308}
I2C VL CDR3 (Kabat)		VLWYSNRWV	{SEQ ID NO:309}
I2C VH CDR1 (IMGT)		GFTFNKYA	{SEQ ID NO:179}
I2C VH CDR2 (IMGT)		IRSKYNNYAT	{SEQ ID NO:180}
I2C VH CDR3 (IMGT)		VRHGNFGNSYISYW AY	{SEQ ID NO:181}
I2C VL CDR1 (IMGT)		TGAVTSGNY	{SEQ ID NO:310}
I2C VL CDR2 (IMGT)		GTK	{SEQ ID NO:177}
I2C VL CDR3 (IMGT)		VLWYSNRWV	{SEQ ID NO:178}

[0215]

名称	核苷酸序列	氨基酸序列	SEQ ID NO: 核苷酸 (氨基酸)
HuM291 VH CDR1 (Kabat)		SYTMH	{SEQ ID NO:185}
HuM291 VH CDR2 (Kabat)		YINPRSGYTHYNQKL KD	{SEQ ID NO:186}
HuM291 VH CDR3 (Kabat)		SAYDYDGFAY	{SEQ ID NO:187}
HuM291 VL CDR1 (Kabat)		SASSVSVMN	{SEQ ID NO:182}
HuM291 VL CDR2 (Kabat)		DTSKLAS	{SEQ ID NO:183}
HuM291 VL CDR3 (Kabat)		QQWSSNPPT	{SEQ ID NO:184}
HuM291 VH CDR1 (IMGT)		GYTFISYT	{SEQ ID NO:191}
HuM291 VH CDR2 (IMGT)		INPRSGYT	{SEQ ID NO:192}
HuM291 VH CDR3 (IMGT)		ARSAYDYDGFAY	{SEQ ID NO:193}
HuM291 VL CDR1 (IMGT)		ASSVSY	{SEQ ID NO:188}
HuM291 VL CDR2 (IMGT)		DTS	{SEQ ID NO:189}
HuM291 VL CDR3 (IMGT)		QQWSSNPPT	{SEQ ID NO:190}

[0216]

名称	核苷酸序列	氨基酸序列	SEQ ID NO: 核苷酸 (氨基酸)
TSC455 (抗 CD3) TSC394 F87Y scFv		QVQLVQSGPEVKKP GSSVKVSCKASGYTF SRSTMHWVRQAPG QGLEWIGYINPSSAY TNYNQKFKDRVITIT ADKSTSTAYMELSSL RSEDNAVYYCARPQ VHYDYNQFPYWGQ GTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGSGGGG SDIQMTQSPSTLSAS VGDRVMTCSASSS VSYMNWYQQKPG KAPKRWIYDSSKLAS GVPSRFGSGSGTEY TLTISSLQPDFFATYY CQQWSRNPPTFGG GTKVEIKRSSS	{SEQ ID NO:311}
TSC456 (抗 CD3) TSC394 E86D F87Y scFv		QVQLVQSGPEVKKP GSSVKVSCKASGYTF SRSTMHWVRQAPG QGLEWIGYINPSSAY TNYNQKFKDRVITIT ADKSTSTAYMELSSL RSEDNAVYYCARPQ VHYDYNQFPYWGQ GTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGSGGGG SDIQMTQSPSTLSAS VGDRVMTCSASSS VSYMNWYQQKPG KAPKRWIYDSSKLAS GVPSRFGSGSGTD YTLTISSLQPDFFATY YCQQWSRNPPTFG GGTKVEIKRSSS	{SEQ ID NO:312}
TSC455 和 TSC456 可变重链 结构域		QVQLVQSGPEVKKP GSSVKVSCKASGYTF SRSTMHWVRQAPG QGLEWIGYINPSSAY TNYNQKFKDRVITIT ADKSTSTAYMELSSL RSEDNAVYYCARPQ VHYDYNQFPYWGQ GTLVTVSS	{SEQ ID NO:159}

[0217]

名称	核苷酸序列	氨基酸序列	SEQ ID NO: 核苷酸 (氨基酸)
TSC455 可变轻链 结构域		DIQMTQSPSTLSAS VGDRVMTCSASSS VSYMNWYQQKPG KAPKRWIYDSSKLAS GVPSRFSGSGSGTEY TLTISSLQPDFFATYY CQQWSRNPPTFGG GTKVEIKRS	{SEQ ID NO:157}
TSC456 可变轻链 结构域		DIQMTQSPSTLSAS VGDRVMTCSASSS VSYMNWYQQKPG KAPKRWIYDSSKLAS GVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPDFFATY YCQQWSRNPPTFG GGTKVEIKRS	{SEQ ID NO:158}
DRA222 {抗 CD3} scFv		QVQLVESGGGVVQ PGRSLRLSCKASGYT FTRSTMHWVRQAP GQGLEWIGYINPSS AYTNYNQKFKDRFTI SADKSKSTAFQMD SLRPEDTGVYFCARP QVHYDYNGFPYWG QGTPVTVSSGGGGS GGGSGGGGSAQD IQMTQSPSSLSASV GDRVMTCSASSSV SYMNWYQQKPGK APKRWIYDSSKLAS GVPARFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATY YCQQWSRNPPTFG GGTKLQITSSS	{SEQ ID NO:313}
DRA222 可变重链 结构域		QVQLVESGGGVVQ PGRSLRLSCKASGYT FTRSTMHWVRQAP GQGLEWIGYINPSS AYTNYNQKFKDRFTI SADKSKSTAFQMD SLRPEDTGVYFCARP QVHYDYNGFPYWG QGTPVTVSS	{SEQ ID NO:161}

[0218]

名称	核苷酸序列	氨基酸序列	SEQ ID NO: 核苷酸 (氨基酸)
DRA222 可变轻链 结构域		DIQMTQSPSSLSAS VGDRVMTCSASSS VSYMNWYQQKPG KAPKRWIYDSSKLAS GVPARFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATY YCQQWSRNPPTFG GGTKLQITS	{SEQ ID NO:160}

[0219] CD123结合蛋白可包含上述任何CD123结合结构域。在一些方面,CD123结合蛋白包含人源化V_H或V_L氨基酸序列或两者。

[0220] 多肽可包含与SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列具有至少88%同一性、至少89%同一性、至少90%同一性、至少91%同一性、至少92%同一性、至少93%同一性、至少94%同一性、至少95%同一性、至少96%同一性、至少97%同一性、至少98%同一性或至少99%同一性的氨基酸序列。多肽可包含与SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列具有至少88%同一性、至少89%同一性、至少90%同一性、至少91%同一性、至少92%同一性、至少93%同一性、至少94%同一性、至少95%同一性、至少96%同一性、至少97%同一性、至少98%同一性或至少99%同一性的氨基酸序列。多肽可包含与SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列具有至少约95%、至少约97%同一性、至少约99%或100%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,多肽包含与SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:132所示的氨基酸序列具有至少约95%、至少约97%同一性、或至少约99%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,多肽包含与SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:132所示的氨基酸序列的scFv部分具有至少约95%、至少约97%同一性、或至少约99%同一性的氨基酸序列。在某些实施方案中,多肽包含SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:132所示的氨基酸序列或由其组成。

[0221] 多肽可包含与SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:20所示的氨基酸序列具有至少88%同一性、至少89%同一性、至少90%同一性、至少91%同一性、至少92%同一性、至少93%同一性、至少94%同一性、至少95%同一性、至少96%同一性、至少97%同一性、至少98%同一性或至少99%同一性的氨基酸序列。多肽可包含与SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:20所示的氨基酸序列具有至少88%同一性、至少89%同一性、至少90%同一性、至少91%同一性、至少92%同一性、至少93%同一性、至少94%同一性、至少95%同一性、至少96%同一性、至少97%同一性、至少98%同一性或至少99%同一性的氨基酸序列。多肽可包含与SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:20所示的氨基酸序列具有至少约95%、至少约97%同一性、至少约99%或100%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,多肽包含与SEQ ID NO:134、SEQ ID NO:136或SEQ ID NO:138所示的氨基酸序列具有至少约95%、至少约97%同一性、或至少约99%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,多肽包含与SEQ ID NO:134、SEQ ID NO:136或SEQ ID NO:138所示的氨基酸序列的scFv部分具有至少约95%、至少约97%同一性、或至少约99%同一性的氨基酸序列。在某些实施方案中,多肽包含SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:134、SEQ ID NO:136或SEQ ID NO:138所示的氨基酸序列或由其组成。

[0222] 多肽可包含与SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:34所示的氨基酸序列具有至少88%同一性、至少89%同一性、至少90%同一性、至少91%同一性、至少92%同一性、至少93%同一性、至少94%同一性、至少95%同一性、至少96%同一性、至少97%同一性、至少98%同一性或至少99%同一性的氨基酸序列。多肽可包含与SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:34所示的氨基酸序列具有至少88%同一性、至少89%同一性、至少90%同一性、至少91%同一性、至少92%同一性、至少93%同一性、至少94%同一性、至少95%同一性、至少96%同一性、至少97%同一性、至少98%同一性或至少99%同一性的氨基酸序列。多肽可包含与SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:34所示的氨基酸序列具有至少约95%、至少约97%同一性、至少约99%或100%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,多肽包含与SEQ ID NO:140所示的氨基酸序列具有至少约95%、至少约97%同一性、或至少约99%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,多肽包含与SEQ ID NO:140所示的氨基酸序列的scFv部分具有至少约95%、至少约

97%同一性、或至少约99%同一性的氨基酸序列。在某些实施方案中,多肽包含SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:34或SEQ ID NO:140所示的氨基酸序列或由其组成。

[0223] 多肽可包含与SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:42所示的氨基酸序列具有至少88%同一性、至少89%同一性、至少90%同一性、至少91%同一性、至少92%同一性、至少93%同一性、至少94%同一性、至少95%同一性、至少96%同一性、至少97%同一性、至少98%同一性或至少99%同一性的氨基酸序列。多肽可包含与SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:42所示的氨基酸序列具有至少88%同一性、至少89%同一性、至少90%同一性、至少91%同一性、至少92%同一性、至少93%同一性、至少94%同一性、至少95%同一性、至少96%同一性、至少97%同一性、至少98%同一性或至少99%同一性的氨基酸序列。多肽可包含与SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:42所示的氨基酸序列具有至少约95%、至少约97%同一性、至少约99%或100%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,多肽包含与SEQ ID NO:142所示的氨基酸序列具有至少约95%、至少约97%同一性、或至少约99%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,多肽包含与SEQ ID NO:142所示的氨基酸序列的scFv部分具有至少约95%、至少约97%同一性、或至少约99%同一性的氨基酸序列。在某些实施方案中,多肽包含SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:42或SEQ ID NO:142所示的氨基酸序列或由其组成。

[0224] 多肽可包含与SEQ ID NO:50或SEQ ID NO:52所示的氨基酸序列具有至少88%同一性、至少89%同一性、至少90%同一性、至少91%同一性、至少92%同一性、至少93%同一性、至少94%同一性、至少95%同一性、至少96%同一性、至少97%同一性、至少98%同一性或至少99%同一性的氨基酸序列。多肽可包含与SEQ ID NO:50和SEQ ID NO:52所示的氨基酸序列具有至少88%同一性、至少89%同一性、至少90%同一性、至少91%同一性、至少92%同一性、至少93%同一性、至少94%同一性、至少95%同一性、至少96%同一性、至少97%同一性、至少98%同一性或至少99%同一性的氨基酸序列。多肽可包含与SEQ ID NO:50或SEQ ID NO:52所示的氨基酸序列具有至少约95%、至少约97%同一性、至少约99%或100%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,多肽包含与SEQ ID NO:144所示的氨基酸序列具有至少约95%、至少约97%同一性、或至少约99%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,多肽包含与SEQ ID NO:144所示的氨基酸序列的scFv部分具有至少约95%、至少约97%同一性、或至少约99%同一性的氨基酸序列。在某些实施方案中,多肽包含SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52或SEQ ID NO:144所示的氨基酸序列或由其组成。

[0225] 多肽可包含与SEQ ID NO:66或SEQ ID NO:68所示的氨基酸序列具有至少88%同一性、至少89%同一性、至少90%同一性、至少91%同一性、至少92%同一性、至少93%同一性、至少94%同一性、至少95%同一性、至少96%同一性、至少97%同一性、至少98%同一性或至少99%同一性的氨基酸序列。多肽可包含与SEQ ID NO:66和SEQ ID NO:68所示的氨基酸序列具有至少88%同一性、至少89%同一性、至少90%同一性、至少91%同一性、至少92%同一性、至少93%同一性、至少94%同一性、至少95%同一性、至少96%同一性、至少97%同一性、至少98%同一性或至少99%同一性的氨基酸序列。多肽可包含与SEQ ID NO:66或SEQ ID NO:68所示的氨基酸序列具有至少约95%、至少约97%同一性、至少约99%或100%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,多肽包含与SEQ ID NO:146所示的氨基酸序列具有至少约95%、至少约97%同一性、或至少约99%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,多肽包含与SEQ ID NO:146所示的氨基酸序列的scFv部分具有至少约95%、至少约

97%同一性、或至少约99%同一性的氨基酸序列。在某些实施方案中,多肽包含SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68或SEQ ID NO:146所示的氨基酸序列或由其组成。

[0226] 多肽可包含与SEQ ID NO:82或SEQ ID NO:84所示的氨基酸序列具有至少88%同一性、至少89%同一性、至少90%同一性、至少91%同一性、至少92%同一性、至少93%同一性、至少94%同一性、至少95%同一性、至少96%同一性、至少97%同一性、至少98%同一性或至少99%同一性的氨基酸序列。多肽可包含与SEQ ID NO:82和SEQ ID NO:84所示的氨基酸序列具有至少88%同一性、至少89%同一性、至少90%同一性、至少91%同一性、至少92%同一性、至少93%同一性、至少94%同一性、至少95%同一性、至少96%同一性、至少97%同一性、至少98%同一性或至少99%同一性的氨基酸序列。多肽可包含与SEQ ID NO:82或SEQ ID NO:84所示的氨基酸序列具有至少约95%、至少约97%同一性、至少约99%或100%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,多肽包含与SEQ ID NO:148所示的氨基酸序列具有至少约95%、至少约97%同一性、或至少约99%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,多肽包含与SEQ ID NO:148所示的氨基酸序列的scFv部分具有至少约95%、至少约97%同一性、或至少约99%同一性的氨基酸序列。在某些实施方案中,多肽包含SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:84或SEQ ID NO:148所示的氨基酸序列或由其组成。

[0227] 多肽可包含与SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:98所示的氨基酸序列具有至少88%同一性、至少89%同一性、至少90%同一性、至少91%同一性、至少92%同一性、至少93%同一性、至少94%同一性、至少95%同一性、至少96%同一性、至少97%同一性、至少98%同一性或至少99%同一性的氨基酸序列。多肽可包含与SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:98所示的氨基酸序列具有至少88%同一性、至少89%同一性、至少90%同一性、至少91%同一性、至少92%同一性、至少93%同一性、至少94%同一性、至少95%同一性、至少96%同一性、至少97%同一性、至少98%同一性或至少99%同一性的氨基酸序列。多肽可包含与SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:150所示的氨基酸序列具有至少约95%、至少约97%同一性、至少约99%或100%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,多肽包含与SEQ ID NO:150所示的氨基酸序列具有至少约95%、至少约97%同一性、或至少约99%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,多肽包含与SEQ ID NO:140所示的氨基酸序列的scFv部分具有至少约95%、至少约97%同一性、或至少约99%同一性的氨基酸序列。在某些实施方案中,多肽包含SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:98或SEQ ID NO:150所示的氨基酸序列或由其组成。

[0228] 多肽可包含与SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:106所示的氨基酸序列具有至少88%同一性、至少89%同一性、至少90%同一性、至少91%同一性、至少92%同一性、至少93%同一性、至少94%同一性、至少95%同一性、至少96%同一性、至少97%同一性、至少98%同一性或至少99%同一性的氨基酸序列。多肽可包含与SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:106所示的氨基酸序列具有至少88%同一性、至少89%同一性、至少90%同一性、至少91%同一性、至少92%同一性、至少93%同一性、至少94%同一性、至少95%同一性、至少96%同一性、至少97%同一性、至少98%同一性或至少99%同一性的氨基酸序列。多肽可包含与SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:106所示的氨基酸序列具有至少约95%、至少约97%同一性、至少约99%或100%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,多肽包含与SEQ ID NO:152所示的氨基酸序列具有至少约95%、至少约97%同一性、或至少约99%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,多肽包含与SEQ ID NO:152所示的氨基酸序列的scFv部分具有至少约95%、至少约

97%同一性、或至少约99%同一性的氨基酸序列。在某些实施方案中,多肽包含SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:106或SEQ ID NO:152所示的氨基酸序列或由其组成。

[0229] 多肽可包含与SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:114所示的氨基酸序列具有至少88%同一性、至少89%同一性、至少90%同一性、至少91%同一性、至少92%同一性、至少93%同一性、至少94%同一性、至少95%同一性、至少96%同一性、至少97%同一性、至少98%同一性或至少99%同一性的氨基酸序列。多肽可包含与SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:114所示的氨基酸序列具有至少88%同一性、至少89%同一性、至少90%同一性、至少91%同一性、至少92%同一性、至少93%同一性、至少94%同一性、至少95%同一性、至少96%同一性、至少97%同一性、至少98%同一性或至少99%同一性的氨基酸序列。多肽可包含与SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:114所示的氨基酸序列具有至少约95%、至少约97%同一性、至少约99%或100%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,多肽包含与SEQ ID NO:154所示的氨基酸序列具有至少约95%、至少约97%同一性、或至少约99%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,多肽包含与SEQ ID NO:154所示的氨基酸序列的scFv部分具有至少约95%、至少约97%同一性、或至少约99%同一性的氨基酸序列。在某些实施方案中,多肽包含SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:114或SEQ ID NO:154所示的氨基酸序列或由其组成。

[0230] 多肽可包含与SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:122所示的氨基酸序列具有至少88%同一性、至少89%同一性、至少90%同一性、至少91%同一性、至少92%同一性、至少93%同一性、至少94%同一性、至少95%同一性、至少96%同一性、至少97%同一性、至少98%同一性或至少99%同一性的氨基酸序列。多肽可包含与SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:122所示的氨基酸序列具有至少88%同一性、至少89%同一性、至少90%同一性、至少91%同一性、至少92%同一性、至少93%同一性、至少94%同一性、至少95%同一性、至少96%同一性、至少97%同一性、至少98%同一性或至少99%同一性的氨基酸序列。多肽可包含与SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:122所示的氨基酸序列具有至少约95%、至少约97%同一性、至少约99%或100%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,多肽包含与SEQ ID NO:156所示的氨基酸序列具有至少约95%、至少约97%同一性、或至少约99%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,多肽包含与SEQ ID NO:156所示的氨基酸序列的scFv部分具有至少约95%、至少约97%同一性、或至少约99%同一性的氨基酸序列。在某些实施方案中,多肽包含SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:122或SEQ ID NO:156所示的氨基酸序列或由其组成。

[0231] 与其他CD123结合结构域或多肽相比,本文公开的多肽可具有改善的特征。例如,与不同CD123结合多肽或多肽的等电点相比,CD123结合结构域或多肽可表现出降低的等电点。“等电点”或“pI”是净电荷为零时的pH。蛋白质的等电点可通过任何合适的方法测量,例如分析毛细管等电聚焦色谱法。

[0232] 本文公开的CD123结合结构域或蛋白质可以以比亲本抗体更高的亲和力结合CD123(例如,人CD123)。

[0233] 在本发明的一个实施方案中,重组多肽以从氨基末端到羧基末端的顺序包含(i)人或人源化CD123结合结构域,(ii)铰链区,(iii)免疫球蛋白恒定区,(iv)羧基末端接头,和(v)特异性结合T细胞、CD3、CD3ε或T细胞受体(TCR)复合物或T细胞受体复合物的组分的人或人源化第二结合结构域,其中人或人源化CD123结合结构域包含与SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:4具有至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、

至少约99%或至少约99.5%同一性的氨基酸序列,并且其中特异性结合T细胞、CD3、CD3ε或T细胞受体(TCR)复合物或T细胞受体复合物的组分的人或人源化第二结合结构域包含与SEQ ID NO:311和SEQ ID NO:312具有至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%或至少约99.5%同一性的氨基酸序列。

[0234] 在本发明的一个实施方案中,重组多肽不含有来源于鼠抗体12F1(SEQ ID No:195和197)的CD123结合结构域。例如,在一个实施方案中,CD123结合结构域不包含与12F1的重链或轻链可变结构域显著相同的重链或轻链可变结构域(例如,不与12F1重链和轻链可变结构域具有95%或更高同一性),或不包含鼠12F1中包含的全部六个CDR。在本发明的一个实施方案中,CD123结合结构域不与鼠抗体12F1(SEQ ID NO:195和197)竞争结合CD123。在本发明的一个实施方案中,重组多肽与食蟹猴CD123交叉反应,而抗体12F1(及其人源化衍生物)不与食蟹猴CD123交叉反应。

[0235] 表4. 12F1鼠抗体序列

名称	核苷酸序列	氨基酸序列	SEQ ID No: 核苷酸 (氨基酸)
12F1 鼠 可变轻链 结构域	gacatcatgatgtccagtcctccctcctcctg gccgtgtccgtggcgagaaagttcaccatgac ctgcaagtctctccagtcctgtcttcggctcc accagaagaactacctggcctgtaccagca gaagcccgccagtcctccaagctgtgatct actgggctccaccgggagtcggcgctgccc gaccgggttcaccggctccggctcggcaccga cttcacctggccatctcctcgtgatgccga ggacctggcgtgtactactgccagcagtaacta caactaccctggaccttcggcgccggcacca agctggagatcaag	dimmsqspsslavsvgekftmtckssqs iffgstqknylawyqqkpgqspkiliywa stresgvprdtgsgsgtdftlaissvmpe dlavyycqqynypwtfgggkcleik	SEQ ID NO:194 (SEQ ID NO:195)
12F1 鼠	cagctgcaggagtcggccccggcct ggtgaagccctcccagtcctgtcctctg acctgctcctgaccgactactccatca	vqlqesgpglvkpsqslsitsvtd ysitsgyywnwirqfpgnklew mgyisydgsnnynpslknrisitr	SEQ ID NO:196 (SEQ ID NO:197)
可变重链 结构域	cctccggctactactggaactggattcg gcagttccccggcaacaagctggagtg gatgggtacatctcctacgacggctcc aacaactacaacccctcctgaagaac cggatctccatcaccgggacacctcc aagaaccagttcttctgaagctgtctc cgtgaccaccgaggacacccgacact actactgtccccggggcgagggttct acttcgactcctggggccagggcacca cctgaccgtgtcctcg	dtsknqfflkssvttedtatyycsr gegfyfdswgqgttlvtss	

[0236] [0237] [0238] 在一个实施方案中,本发明的多肽(包括二聚体形式)以特异性与人CD123和非人灵长类动物(NHP)CD123结合。在本公开的另一个实施方案中,多肽与食蟹猴CD123结合。

[0239] 本公开还包括编码本文所述的CD123结合结构域和多肽的核酸(例如DNA或RNA)。本公开的核酸包括具有与下文表3中列出的多核苷酸基本相同的区域的核酸。在某些实施方案中,根据本公开的核酸与表3中列出的多肽编码多核苷酸具有至少80%、通常至少约90%、更通常至少约95%或至少约98%的同一性。本公开的核酸还包括互补核酸。在某些情况下,序列在比对时是完全互补的(没有错配)。在另一些情况下,序列中可能存在至多约

20%的错配。在本公开的一些实施方案中,提供了编码本公开的异二聚体CD123结合蛋白的第一多肽链和第二多肽链的核酸。可以使用密码子优化、简并序列、沉默突变和其他DNA技术来利用本文提供的核酸序列以优化特定宿主中的表达,并且本公开涵盖这样的序列修饰。

[0240] 本发明包括由如下核酸编码的重组多肽,所述核酸包含与SEQ ID NO:1和/或SEQ ID NO:3的核酸序列具有至少80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%和至少100%同一性的核酸序列。本发明包括由如下核酸编码的重组多肽,所述核酸包含与SEQ ID NO:131的核酸序列具有至少80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%和至少100%同一性的核酸序列。

[0241] 本公开涉及编码本文所述的CD123结合结构域、蛋白质和多肽(或其部分)的分离的核酸分子,其中所述核酸分子包含以下中所示的核苷酸序列:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:137、SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:145、SEQ ID NO:147、SEQ ID NO:149、SEQ ID NO:151、SEQ ID NO:153或SEQ ID NO:155。

[0242] 通过将分子置于载体中来繁殖包含期望的多核苷酸序列的多核苷酸分子。可以使用病毒和非病毒载体,包括质粒。质粒的选择将取决于期望繁殖的细胞的类型和繁殖目的。某些载体可用于扩增和产生大量期望的DNA序列。另一些载体适合在培养细胞中表达。还有另一些载体适合于在整个动物或人的细胞中转移和表达。合适载体的选择完全在本领域的技术范围内。许多这样的载体可商购获得。通常通过DNA连接酶连接到载体中的切割的限制酶位点将部分或全长多核苷酸插入载体中。或者,可以通过体内同源重组插入期望的核苷酸序列。通常,这通过将同源区在期望核苷酸序列侧翼上连接到载体来实现。通过连接寡核苷酸或通过使用例如包含同源区域和期望核苷酸序列的一部分的引物的聚合酶链式反应来添加同源区域。

[0243] 对于表达,可以使用表达盒或系统。为了表达编码本文公开的多肽的核酸,将编码多肽的核酸分子引入宿主细胞,所述核酸分子与控制表达载体中转录表达的调控序列可操作地连接。除了转录调控序列,例如启动子和增强子,表达载体还可以包含翻译调控序列和适合于选择携带表达载体的细胞的标记基因。由本公开的多核苷酸编码的基因产物在任何方便的表达系统中表达,包括例如细菌、酵母、昆虫、两栖动物和哺乳动物系统。在表达载体中,编码多肽的多核苷酸适当地与调控序列连接以获得期望的表达特性。这些可包括启动子、增强子、终止子、操纵子、阻遏子和诱导物。启动子可以是调节型(例如,来自类固醇诱导型pIND载体(Invitrogen)的启动子)或组成型(例如来自CMV、SV40、延伸因子或LTR序列的启动子)。使用上述用于与载体连接的技术将它们与期望的核苷酸序列连接。可以使用本领域已知的任何技术。因此,表达载体通常提供转录和翻译起始区,其可以是诱导型或组成型,其中编码区在转录起始区的转录控制下可操作地连接;以及转录和翻译终止区。

[0244] 可以将表达盒(“表达单元”)引入多种载体中,例如质粒、BAC、YAC、噬菌体如 λ 、P1、

M13等,植物或动物病毒载体(例如,基于逆转录病毒的载体、腺病毒载体)等,其中载体的特征通常在于提供包含表达载体的细胞选择的能力。载体可以提供用于染色体外维持,特别是作为质粒或病毒,或整合到宿主染色体中。在期望染色体外维持的情况下,提供用于质粒复制的起始序列,其可以是低拷贝数或高拷贝数。有多种标记可供选择,特别是可以针对毒素,更特别针对抗生素保护的那些标记。根据宿主的性质选择所选择的特定标记,其中,在一些情况下,可以与营养缺陷型宿主一起使用互补物。DNA构建体的引入可以使用任何方便的方法,包括例如缀合、细菌转化、钙沉淀的DNA、电穿孔、融合、转染、用病毒载体感染、基因枪(biolistics)等。本公开涉及包含核酸区段的表达载体,其中所述核酸区段可包含以下中所示的核苷酸序列:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:137、SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:145、SEQ ID NO:147、SEQ ID NO:149、SEQ ID NO:151、SEQ ID NO:153或SEQ ID NO:155。

[0245] 因此,根据常规技术,可以在遗传工程改造的宿主细胞中产生用于本公开的蛋白质。合适的宿主细胞是那些可以用外源DNA转化或转染并在培养物中生长的细胞类型,包括细菌、真菌细胞和培养的高等真核细胞(包括多细胞生物的培养细胞),特别是培养的哺乳动物细胞。用于操作克隆的DNA分子并将外源DNA引入多种宿主细胞的技术由以下公开:Sambrook和Russell, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (第3版, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 2001), 以及Ausubel等, *Short Protocols in Molecular Biology* (第4版, John Wiley&Sons, 1999)。例如,本发明的重组多肽可以从CHO和HEK293细胞表达。

[0246] 例如,对于如本文所述包含两个相同的CD123结合多肽的同二聚体CD123结合蛋白的重组表达,表达载体通常包含与启动子可操作地连接的编码CD123结合多肽的核酸区段。对于包含不同的第一多肽链和第二多肽链的异二聚体CD123结合蛋白的重组表达,第一多肽链和第二多肽链可以从宿主细胞中的不同载体共表达,用于表达整个异二聚体蛋白。或者,对于异二聚体CD123结合蛋白的表达,第一多肽链和第二多肽链从宿主细胞中的相同载体中的单独表达单元中共表达,用于表达整个异二聚体蛋白。通过常规技术将表达载体转移至宿主细胞,然后通过常规技术培养转染的细胞以产生编码的多肽以产生相应的CD123结合蛋白。

[0247] 为了将重组蛋白导入宿主细胞的分泌途径,在表达载体中提供分泌信号序列(也称为前导序列)。分泌信号序列可以是天然形式的重组蛋白的,或者可以来源于另一种分泌蛋白或从头合成。分泌信号序列与编码多肽的DNA序列可操作地连接,即两个序列在正确的阅读框架中连接并定位以将新合成的多肽导入宿主细胞的分泌途径。分泌信号序列通常位于编码目的多肽的DNA序列的5', 尽管某些信号序列可以位于目的DNA序列中的其他位置(参见,例如, Welch等, 美国专利号5,037,743; Holland等, 美国专利号5,143,830)。在某些变化形式中,根据本公开使用的分泌信号序列具有氨基酸序列MEAPQLLFLLLLWLPDTTG (SEQ ID NO:198)。

[0248] 培养的哺乳动物细胞是用于产生用于本公开的重组蛋白的合适宿主。将外源DNA

引入哺乳动物宿主细胞的方法包括磷酸钙介导的转染(Wigler等,Cell 14:725,1978; Corsaro和Pearson,Somatic Cell Genetics 7:603,1981;Graham和Van der Eb,Virology 52:456,1973)、电穿孔(Neumann等,EMBO J.1:841-845,1982)、DEAE-葡聚糖介导的转染(Ausubel等,同上)和脂质体介导的转染(Hawley-Nelson等,Focus 15:73,1993;Ciccarone等,Focus 15:80,1993)。以下中公开了培养的哺乳动物细胞中重组多肽的产生:例如Levinson等,美国专利号4,713,339;Hagen等,美国专利号4,784,950;Palmiter等,美国专利号4,579,821;和Ringold,等美国专利号4,656,134。合适的哺乳动物宿主细胞的实例包括非洲绿猴肾细胞(Vero;ATCC CRL 1587)、人胚肾细胞(293-HEK;ATCC CRL 1573)、幼仓鼠肾细胞(BHK-21,BHK-570;ATCC CRL 8544,ATCC CRL 10314)、犬肾细胞(MDCK;ATCC CCL 34)、中国仓鼠卵巢细胞(CHO-K1;ATCC CCL61;CHO DG44;CHO DXB11 (Hyclone,Logan,UT);也参见例如Chasin等,Som.Cell.Molec.Genet.12:555,1986))、大鼠垂体细胞(GH1;ATCC CCL82)、HeLa S3细胞(ATCC CCL2.2)、大鼠肝癌细胞(H-4-II-E;ATCC CRL 1548)SV40转化的猴肾细胞(COS-1;ATCC CRL 1650)和鼠胚胎细胞(NIH-3T3;ATCC CRL 1658)。其他合适的细胞系是本领域已知的,并且可从公共保藏机构如American Type Culture Collection,Manassas,Virginia获得。可以使用强转录启动子,例如来自SV-40或巨细胞病毒的启动子。参见,例如,美国专利号4,956,288。其他合适的启动子包括来自金属硫蛋白基因的那些(美国专利号4,579,821和4,601,978)和腺病毒主要晚期启动子。

[0249] 药物选择通常用于选择已插入外源DNA的培养的哺乳动物细胞。这种细胞通常被称为“转染子”。已经在选择剂的存在下培养并且能够将目的基因传递给它们的后代的细胞被称为“稳定转染子”。示例性选择标记包括:编码对抗生素新霉素的抗性的基因,其允许在新霉素类药物如G-418等的存在下进行选择;黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶的gpt基因,其允许宿主细胞在霉酚酸/黄嘌呤的存在下生长;和提供对zeocin、博来霉素、杀稻瘟菌素(blastocidin)和潮霉素的抗性的标记(参见,例如,Gatignol等,Mol.Gen.Genet.207:342,1987;Drocourt等,Nucl.Acids Res.18:4009,1990)。选择系统也可用于增加目的基因的表达水平,这一过程称为“扩增”。通过在低水平的选择剂的存在下培养转染子然后增加选择剂的量来进行扩增,以选择产生高水平的引入基因的产物的细胞。示例性可扩增的选择标记是二氢叶酸还原酶,其赋予对甲氨蝶呤的抗性。也可以使用其他抗药性基因(例如,潮霉素抗性、多药抗性、嘌呤霉素乙酰转移酶)。

[0250] 其他高等真核细胞也可用作宿主,包括昆虫细胞、植物细胞和禽类细胞。发根农杆菌(*Agrobacterium rhizogenes*)作为用于在植物细胞中表达基因的载体的用途已由Sinkar等,J.Biosci.(Bangalore)11:47-58,1987进行了综述。Guarino等.,US 5,162,222和WO 94/06463公开了昆虫细胞的转化和其中外源多肽的产生。

[0251] 可以用重组杆状病毒感染昆虫细胞,所述重组杆状病毒通常来源于苜蓿银纹夜蛾(*Autographa californica*)核多角体病毒(AcNPV)。参见King和Possee,*The Baculovirus Expression System:A Laboratory Guide*(Chapman&Hall,London);O'Reilly等,*Baculovirus Expression Vectors:A Laboratory Manual*(Oxford University Press.,New York 1994);以及*Baculovirus Expression Protocols.Methods in Molecular Biology*(Richardson编,Humana Press,Totowa,NJ,1995)。重组杆状病毒也可以通过使用Luckow等(J.Virol.67:4566-4579,1993)描述的基于转座子的系统产生。该系统利用转移

载体,可以试剂盒形式(BAC-T0-BAC试剂盒;Life Technologies,Gaithersburg,MD)商购获得。转移载体(例如,PFASTBAC1;Life Technologies)含有Tn7转座子,以将编码目的蛋白质的DNA移动到作为被称为“杆粒”的大质粒的维持在大肠杆菌中的杆状病毒基因组中。参见Hill-Perkins和Possee,J.Gen.Virol.71:971-976,1990;Bonning等,J.Gen.Virol.75:1551-1556,1994;以及Chazenbalk和Rapoport,J.Biol.Chem.270:1543-1549,1995。另外,转移载体可包括与编码如上公开的多肽延伸或亲和标签的DNA的框内融合。使用本领域已知的技术,将含有编码蛋白质的DNA序列的转移载体转化到大肠杆菌宿主细胞中,并筛选含有指示重组杆状病毒的中断lacZ基因的杆粒的细胞。使用常规技术分离含有重组杆状病毒基因组的杆粒DNA,并用于转染草地贪夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)细胞,例如Sf9细胞。随后产生表达蛋白质或目的的重组病毒。通过本领域常用的方法制备重组病毒原种。

[0252] 对于蛋白质生产,重组病毒可用于感染宿主细胞,所述宿主细胞通常是来自秋粘虫(*armyworm*)、草地贪夜蛾(例如,Sf9或Sf21细胞)或粉纹夜蛾(*Trichoplusia ni*) (例如,HIGH FIVE细胞;Invitrogen,Carlsbad,CA)的细胞系。一般参见Glick和Pasternak,Molecular Biotechnology,Principles&Applications of Recombinant DNA(ASM Press,Washington,D.C.,1994)。还参见美国专利号5,300,435。无血清培养基用于培养和维持细胞。合适的培养基制剂是本领域已知的,并且可以从商业供应商获得。细胞从约 $2-5 \times 10^5$ 个细胞的接种密度生长至 $1-2 \times 10^6$ 个细胞的密度,此时重组病毒原种以0.1至10,更常见的是接近3的感染复数(MOI)添加。使用的程序通常在可获得的实验室手册中描述(参见,例如,King和Possee,同上;O'Reilly等.,同上;Richardson,同上)。

[0253] 包括酵母细胞在内的真菌细胞也可用于本公开中。在这方面,酵母物种包括例如酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)、巴斯德毕赤酵母(*Pichia pastoris*)和甲醇毕赤酵母(*Pichia methanolica*)。用外源DNA转化酿酒酵母细胞并从中产生重组多肽的方法公开于,例如,Kawasaki,美国专利号4,599,311;Kawasaki等,美国专利号4,931,373;Brake,美国专利号4,870,008;Welch等,美国专利号5,037,743;以及Murray等,美国专利号4,845,075。通过选择标记确定的表型来选择转化细胞,所述选择标记通常是药物抗性或在不存在特定营养物(例如亮氨酸)的情况下生长的能力。用于酿酒酵母的示例性载体系统是Kawasaki等公开的POT1载体系统(美国专利号4,931,373),其允许通过在含葡萄糖的培养基中生长来选择转化细胞。适用于酵母的启动子和终止子包括来自糖酵解酶基因(参见,例如,Kawasaki,美国专利号4,599,311;Kingsman等,美国专利号4,615,974;以及Bitter,美国专利号4,977,092)和醇脱氢酶基因的那些。还参见美国专利号4,990,446;5,063,154;5,139,936;和4,661,454。用于其他酵母的转化系统是本领域已知的,所述其他酵母包括多形汉逊酵母(*Hansenula polymorpha*)、粟酒裂殖酵母(*Schizosaccharomyces pombe*)、乳酸克鲁维酵母(*Kluyveromyces lactis*)、脆壁克鲁维酵母(*Kluyveromyces fragilis*)、玉蜀黍黑粉菌(*Ustilago maydis*)、巴斯德毕赤酵母(*Pichia pastoris*)、甲醇毕赤酵母(*Pichia methanolica*)、季也蒙毕赤酵母(*Pichia guilliermondii*)和麦芽糖假丝酵母(*Candida maltosa*)。参见,例如,Gleeson等,J.Gen.Microbiol.132:3459-3465,1986;Cregg,美国专利号4,882,279;以及Raymond等.,Yeast 14:11-23,1998。可以根据McKnight等美国专利号4,935,349的方法使用曲霉属细胞。Sumino等的美国专利号5,162,228公开了转化产黄顶孢霉(*Acremonium chrysogenum*)的方法。Lambowitz的美国专利号4,486,533公开了转化脉孢

菌 (*Neurospora*) 的方法。在甲醇毕赤酵母中生产重组蛋白质公开于美国专利号 5,716,808; 5,736,383; 5,854,039; 和 5,888,768。

[0254] 原核宿主细胞, 包括细菌大肠杆菌、芽孢杆菌属和其他属的菌株也是本公开中有用的宿主细胞。用于转化这些宿主和表达克隆在其中的外源 DNA 序列的技术是本领域熟知的 (参见, 例如, Sambrook 和 Russell, 同上)。当在细菌如大肠杆菌中表达重组蛋白时, 蛋白质可以通常作为不溶性颗粒保留在细胞质中, 或者可以通过细菌分泌序列引导至周质空间。在前一种情况下, 裂解细胞, 回收颗粒并使用例如异硫氰酸胍或尿素变性。然后通过稀释变性剂, 例如通过对尿素溶液和还原型和氧化型谷胱甘肽的组合进行透析, 然后对缓冲盐水溶液进行透析, 使变性蛋白质再折叠和二聚化。或者, 可以以可溶形式从细胞质中回收蛋白质并在不使用变性剂的情况下分离。蛋白质作为含水提取物 (例如, 在磷酸盐缓冲盐水中) 从细胞中回收。为了捕获目标蛋白质, 将提取物直接应用于色谱介质, 例如固定化抗体或肝素-琼脂糖柱。通过破坏细胞 (通过例如超声处理或渗透压休克) 以释放周质空间的内容物并回收蛋白质, 可以以可溶性和功能性形式从周质空间回收分泌的蛋白质, 从而不需要变性和复性。可以根据已知方法在细菌宿主细胞中产生抗体, 包括单链抗体。参见, 例如, Bird 等, *Science* 242:423-426, 1988; Huston 等, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883, 1988; 以及 Pantoliano 等., *Biochem.* 30:10117-10125, 1991。

[0255] 根据常规方法在含有营养物和所选宿主细胞生长所需的其他组分的培养基中培养转化或转染的宿主细胞。多种合适的培养基 (包括确定的培养基和复合培养基) 是本领域已知的, 其通常包含碳源、氮源、必需氨基酸、维生素和矿物质。根据需要, 培养基还可以诸如含有生长因子或血清等成分。生长培养基通常例如通过药物选择或必需营养素的缺乏来选择含有外源添加的 DNA 的细胞, 所述药物或必需营养素由表达载体上携带的或共转染到宿主细胞中的选择标记补充。

[0256] 可以通过常规蛋白质纯化方法, 通常通过色谱技术的组合来纯化 CD123 结合蛋白。一般参见 *Affinity Chromatography: Principles & Methods* (Pharmacia LKB Biotechnology, Uppsala, Sweden, 1988); *Scopes, Protein Purification: Principles and Practice* (Springer-Verlag, New York 1994)。包含免疫球蛋白 Fc 区的蛋白质可以通过在固定的蛋白质 A 或蛋白质 G 上的亲和色谱来纯化。可以使用额外的纯化步骤 (例如凝胶过滤) 以获得期望的纯度水平或提供脱盐、缓冲液交换等。

[0257] 本公开提供了用于治疗患有以 CD123 过表达为特征的病症的受试者的方法。通常, 这样的方法包括向需要这种治疗的受试者施用如本文所述的多肽或 CD123 结合蛋白。在一些实施方案中, CD123 结合蛋白包含至少一种选自抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC) 和补体依赖性细胞毒性 (CDC) 的效应功能, 使得 CD123 结合蛋白在受试者中诱导针对表达 CD123 的细胞的 ADCC 和/或 CDC。

[0258] 在另一些实施方案中, 其中多肽包含特异性结合 T 细胞 (例如, TCR 复合物或其组分, 例如 CD3 ϵ) 的第二结合结构域, 多肽或 CD123 结合蛋白在受试者中诱导针对表达 CD123 的细胞的重定向的 T 细胞的细胞毒性 (RTCC)。在一些实施方案中, RTCC 多肽 (例如, 诱导 RTCC 的多肽) 包含经修饰的恒定结构域以降低或去除 ADCC 和/或 CDC 活性。

[0259] 在该方法的某些变化形式中, 病症是癌症。适合根据本公开的治疗的示例性癌症包括例如急性髓性白血病 (AML)、B 淋巴细胞白血病、母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤

(BPDCN)、毛细胞白血病、骨髓增生异常综合征、急性成淋巴细胞白血病、伴有过量母细胞的难治性贫血、慢性髓性白血病和霍奇金氏淋巴瘤。

[0260] 本公开还涵盖CD123结合多肽在制造用于治疗以CD123过表达为特征的病症(例如癌症)的药物中的用途。在一个实施方案中,CD123结合多肽具有RTCC活性,例如,其包含抗CD123和抗CD3结合结构域。在一个实施方案中,本公开包括用于治疗以CD123过表达为特征的病症(例如癌症)的CD123结合多肽。

[0261] 在一个实施方案中,本公开提供了通过施用治疗有效量的药物组合物来治疗被诊断患有急性髓性白血病、B淋巴细胞白血病、母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤、毛细胞白血病、骨髓增生异常综合征、急性成淋巴细胞白血病、伴有过量母细胞的难治性贫血、慢性髓性白血病、霍奇金氏淋巴瘤或与CD123过表达相关的其他癌症的患者的方法,所述药物组合物包含与SEQ ID NO:130或132的氨基酸序列具有至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%或至少约100%同一性的重组多肽。

[0262] 在一些实施方案中,本公开提供了治疗患有癌症的患者的方法,其包括向患者施用CD123结合多肽,所述CD123结合多肽包含以下所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:134、SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:138、SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:144、SEQ ID NO:146、SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:150、SEQ ID NO:152、SEQ ID NO:154或SEQ ID NO:156。

[0263] 在一些实施方案中,对于本文所述的治疗方法和用途,以与寻求治疗的疾病或病症的管理相关的常规方法学一致的方式递送本发明的多肽。根据本文的公开内容,在足以预防或治疗疾病或病症条件下将治疗有效量的二聚体形式的多肽或CD123结合蛋白施用于需要这种治疗的受试者一段时间。

[0264] 施用如本文所述的多肽的受试者包括具有发展以CD123过表达为特征的特定病症的高风险的患者以及表现出现有此类病症的患者。通常,受试者已被诊断为患有寻求治疗的病症。此外,可以在治疗过程中监测受试者的病症的任何变化(例如,病症的临床症状的增加或减少)。此外,在一些变型中,受试者未患有需要涉及靶向达CD123的细胞的治疗的另一种病症。

[0265] 在预防性应用中,将药物组合物或药物以足以消除或降低病症的风险或延迟病症发作的量施用于易感于特定病症或有患特定病症的风险的患者。在治疗应用中,将组合物或药物以足以治愈或至少部分阻止该病症及其并发症的症状的量施用于怀疑患有或已经患有这种病症的患者。足以实现此目的的量被称为治疗有效剂量或量。在预防方案和治疗方案两者中,药剂通常以多个剂量施用,直至达到足够的响应(例如,抑制不适当的血管生成活性)。通常,如果期望的响应开始消退,则监测响应并给出重复的剂量。

[0266] 为了鉴定用于根据本公开的方法治疗的受试者患者,可以采用公认的筛选方法来确定与特定病症相关的风险因子或确定受试者中鉴定的现有病症的状态。这些方法可以包括,例如,确定个体是否具有被诊断患有特定疾病的亲属。筛选方法还可以包括,例如,常规检查以确定已知具有可遗传组分的特定病症的家族状态。例如,还已知多种癌症具有某些可遗传组分。癌症的可遗传组分包括,例如,正在转化的多个基因(例如,Ras、Raf、EGFR、cMet等)的突变,某些HLA和杀伤抑制性受体(KIR)分子的存在或不存在,或者癌细胞能够直

接或间接地调节诸如NK细胞和T细胞等细胞的免疫抑制的机制(参见例如Ljunggren和Malmberg, *Nature Rev. Immunol.* 7:329-339, 2007; Boyton和Altmann, *Clin. Exp. Immunol.* 149:1-8, 2007)。为此,可以常规地使用核苷酸探针来鉴定携带与特定目标病症相关的遗传标记的个体。此外,本领域已知多种免疫学方法,其可用于鉴定特定病症的标志物。例如,多种ELISA免疫测定方法是可获得的和本领域公知的,其采用单克隆抗体探针来检测与特定肿瘤相关的抗原。筛选可以如已知的患者症状学、年龄因素、相关风险因素等所示来实施。这些方法允许临床医生常规选择需要本文所述方法进行治疗的患者。根据这些方法,靶向病理性的表达CD123的细胞可以作为独立的治疗程序或作为其他治疗的随访、辅助或协调治疗方案来实施。

[0267] 对于施用,可以将本发明的多肽(例如,二聚体形式)配制成药物组合物。药物组合物可包含:(i)CD123结合多肽;和(ii)药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。包含CD123结合蛋白的药物组合物可根据已知方法配制以制备药学上有用的组合物,其中治疗分子与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂组合成混合物。如果载体的施用可以被接受患者耐受,则称载体是“药学上可接受的载体”。无菌磷酸盐缓冲盐水是药学上可接受的载体的一个实例。其他合适的载体、稀释剂或赋形剂是本领域技术人员所熟知的。(参见,例如,Gennaro(编),*Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Company,第19版,1995)。制剂可进一步含一种或多种赋形剂、防腐剂、增溶剂、缓冲剂、防止小瓶表面上的蛋白质损失的白蛋白等。

[0268] 药物组合物可以被配制成选自以下的剂型:口服单位剂型、静脉内单位剂型、鼻内单位剂型、栓剂单位剂型、皮内单位剂型、肌内单位剂型、腹膜内单位剂型、皮下单位剂型、硬膜外单位剂型、舌下单位剂型和脑内单位剂型。口服单位剂型可选自:片剂、丸剂、小球、胶囊、粉剂、锭剂、颗粒、溶液、混悬液、乳剂、糖浆、酏剂、缓释制剂、气雾剂和喷雾剂。

[0269] 包含本发明多肽的药物组合物可以治疗有效量施用于受试者。根据本公开的方法,CD123结合蛋白可通过多种施用方式施用于受试者,包括例如肌肉内、皮下、静脉内、心房内、关节内、肠胃外、鼻内、肺内、透皮、胸膜内、鞘内和口服施用途径。

[0270] 在这种情况下有效剂量的确定通常基于动物模型研究然后是人临床试验,并且通过确定显著降低模型受试者中主题病症的发生或严重性的有效剂量和施用方案来指导。本公开的组合物有效剂量根据许多不同因素而变化,所述因素包括施用方式、靶位点、患者的生理状态、患者是人还是动物、施用的其他药物、治疗是预防性的还是治疗性的,以及组合物本身的特定活性及其在个体中引起期望响应的能力。通常,患者是人,但在某些疾病中,患者可以是非人类哺乳动物。通常,调整剂量方案以提供最佳治疗响应,即优化安全性和功效。因此,治疗有效量也是其中通过施用如本文所述的CD123结合蛋白的有益效果超过任何不期望的副作用的量。对于CD123结合蛋白的施用,剂量可以为例如约0.1 μ g至100mg/kg受试者体重或1 μ g/kg至约50mg/kg受试者体重,或10 μ g至5mg/kg受试者体重。

[0271] 主治临床医生可以改变药物组合物的剂量以维持靶部位的期望浓度。

[0272] 特别关于实体瘤的治疗,用于评估终点和抗肿瘤活性的方案是本领域熟知的。虽然每个方案可以不同地定义肿瘤响应评估,但RECIST(实体肿瘤响应评估标准)标准目前被认为是国家癌症研究所评估肿瘤响应的推荐指南(参见Therasse等,*J. Natl. Cancer Inst.* 92:205-216, 2000)。根据RECIST标准,肿瘤响应意味着所有可测量的病变或转移的减

少或消除。如果疾病包括使用常规技术在至少一个维度上可以精确测量为 $\geq 20\text{mm}$ 或者利用螺旋CT扫描为 $\geq 10\text{mm}$ 且具有通过医学照片或X射线、计算机轴向断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)或临床检查(如果病变是肤浅的)明确限定的边缘的病变,则通常认为疾病是可测量的。不可测量的疾病意味着该疾病包括利用常规技术 $< 20\text{mm}$ 或利用螺旋CT扫描 $< 10\text{mm}$ 的病变,以及实际上不可测量的病变(太小而不能精确测量)。不可测量的疾病包括胸腔积液、腹水和间接证据记录的疾病。

[0273] 评估实体肿瘤响应的方案需要客观状态的标准。代表性标准包括以下:(1)完全响应(CR),定义为所有可测量疾病的完全消失;没有新的病变;没有疾病相关症状;没有不可测量疾病的证据;(2)部分响应(PR),定义为目标病变最长直径的总和减少30%(3)进行性疾病(PD),定义为目标病变最长直径总和增加20%或出现任何新的病变;(4)稳定或无响应,定义为不符合CR、PR或进行性疾病的资格。(参见Therasse等,同上)

[0274] 肿瘤学领域内接受的其他终点包括总体存活(OS)、无病存活(DFS)、客观响应率(ORR)、进展时间(TTP)和无进展存活(PFS)(参见Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, 2005年4月, Center for Drug Evaluation and Research, FDA, Rockville, MD.)

[0275] 药物组合物可以以试剂盒的形式提供,所述试剂盒包含容器,所述容器包含如本文所述的药物组合物。药物组合物可以例如以单剂量或多剂量的可注射溶液的形式提供,或者以在注射前复原的无菌粉末形式提供。或者,这样的试剂盒可包括用于施用药物组合物的干粉分散器、液体气溶胶发生器或喷雾器。这样的试剂盒可以进一步包括关于药物组合物的适应症和用法的书面信息。

[0276] 通过以下实施例将进一步阐明本公开,这些实施例仅作为本公开的示例,而不具限制性。

[0277] 实施例

[0278] 实施例1: 抗CD123抗体的人源化变体的产生以及单特异性和双特异性CD123结合分子的构建

[0279] 通过噬菌体展示分离单特异性CD123结合分子

[0280] 根据Distributed Bio方案和Ayriss, J等, (2007) J Proteome Res., p1072-82先前描述的, 使用针对生物素化的重组CD123蛋白(SEQ ID NO:200)的可溶性噬菌体展示淘选技术从SuperHuman library, Distributed Bio Inc. (South San Francisco, CA) 分离抗CD123特异性scFv结合分子。使用具有相同纯化标签的CD123和无关重组蛋白, 通过ELISA表征克隆的结合特异性。将使用用CD123的人和食蟹猴变体(分别为SEQ ID NO:201和SEQ ID NO:203)转染的HEK293细胞的流式细胞术用于鉴定在细胞表面情形下与CD123结合的克隆。这些实施例中提到的结合分子的核苷酸和氨基酸序列可以在表5中找到。

[0281] 通过杂交瘤生成分离单特异性CD123结合分子

[0282] 从用重组人CD123胞外域(SEQ ID NO:200)免疫的OmniMice (Ligand Inc, San Diego, CA) 后产生的杂交瘤文库中分离抗CD123特异性抗体。单个克隆的结合特异性通过使用对用CD123的人和食蟹猴变体(分别为SEQ ID NO:201和203)转染的HEK293细胞进行的流式细胞术进行测试结合来证实, 并且通过不与亲本HEK293细胞的结合进一步证实。按照制造商方案的修改版本, 使用OneStep RT-PCR试剂盒(QIAGEN Inc., Valencia, CA) 通过RT-

PCR获得序列。简单地说,将来自每个克隆的细胞从冷冻细胞库小瓶中刮下并重悬于无RNA酶的水中。然后将该细胞悬浮液用作使用位于重链κ或λ可变结构域侧翼的基因特异性引物组的RT-PCR反应中的模板。对于这些片段中的每一个,使用恒定结构域中的反向引物进行测序。然后通过使用含有重叠序列的引物扩增可变结构域来将序列转化为scFv形式,并使用NEBuilder® HiF DNA组装克隆试剂盒(New England Biolabs,Beverly,MA)将其组装到哺乳动物表达载体中。

[0283] 表5:用于免疫和筛选的CD123序列

名称	核苷酸序列	氨基酸序列	SEQ ID NO: 核苷酸 (氨基酸)
人 CD123 胞外域, 具有 Avi- 3xFLAG-His 亲和标签 TRI032	atggaagcaccagcgagcttcttctctctgctactctggtctccagat accaccggttaaggaggaccccaaccccccatcaccacactgaggatga aggccaaggcccagcagctgacctgggacctgaacaggaacgtgacag acatcgaatgctgaaggatgccgactacagcatgcccgctgaacaa ctctactctgacagttcggtcgccatcagctgtgaggtgacaaactaca ccgtgagagtggtgcaaccccccttcagcacctggatcctgtttcccgaga acagcggcaaacctgggtggcgctgagaacctgacctgctggatccac gacgtggactttctgtctgctgagctgggtgtgggacccgagctcctgcc gatgtgcagtacgacctgtacctgaatgtggcacaacagagacagcagt acgagtgctctcattacaagacgacgcccgagggaaccaggatcggtg caggtttgatgacatcagcaggtgtctctcgagcagccagtcagccaca tctctgtgagagcgagatccgccccttcggtcattcctgcacagacaag ttcgtctgtctcagccagatcgagattctgaccccccaacatgaccgcc aagtgtacaagaccacagcttcatgactggaagatgaggagccact tcaacaggaagttcaggtacgagctcagatccagaagaggatgcagcc cgtgatcaccgagcaggtgaggagcagacatccttcagctgctgaatc ccggcacatacacctgcatcagggccagggaaagggtgtacgagtt cctgtccgcttgagcaccccccagaggttcgagtgtagcaggagaggag ggagccaataaccaggccctggagatcctcaggtctcaacgatattttga agccccaaaaattgagtgcatgaagattacaaggacgatgcagacaa agactataaggacgacgacgataaggattacaaggatgacgatgataag caccatcatcaccatcaccaccaccatga	kedpnppitnrmkaka qqltwdlnrnvtdecvk dadysmpavnnscqf gaisicevtnytrvanp pfstwilfpensgkpw gaenitcwihdvdfscs wavgpgapadvqydly lvanrrqqyeclhyktd aqgrtrigcrfdisrlssgs qsshilvrgrsaafgipct dkfvfvsqieiltppnmt akcnkthsfmhwkmr shfnrkfryelqikrmq pviteqvrdrtsfqlinpg tytvqirarervyeflsaw stpqrfeqdqeeantr awrsslndifeaqkie whedykdddckdykd dddkdykdddckhhh hhhhhhh	SEQ ID NO: 199 (SEQ ID NO:200)
全长人 CD123 序列, 同种型 2 TRI074 CD123	atggctcctccttgggtcacgctgctctgagcctgacctgtctctgca aacgaaggaaggtgggaagcctgggaggtgaggagaatctgacctgc tggattcatgacgtggatttctgagctgagctgggaggtaggccgggg gcccccgagcgtccagtagacctgtacttgaaacgttgccaacaggcg tcaacagtacgagtgcttctcactacaaaacggatgctcagggaaacacgta tcgggtgtctgttcgatgacatctctgactctccagcgggttctcaagttc ccacatcctgggtcggggagcagcagccttcggtatccccctgcacag ataagtttgcgtctttcagagattgagatattaaactccaccaacatgac tgcaaatgtataagacacattcctttatgactggaaaatgagaagtc atttcaatcgcaaatctgctatgagcttcagatacaaaagagaatgcag cctgtaatcacagaacaggtcagagacagaacctcttcagctactcaa tcttggaacgtacacagtacaaataagagcccggaagagtgatgaa ttcttgagcgcctggagcacccccagcgcttcgagtgccagcaggagga ggcgcaaacacacgtgctggcgagctgctgctgacgctgggg acgctgctggcctggtctgtgtctctgctgacgagaaaggtatctggtga tgagagactcttcccgcatcctcacatgaaagacccatcggtgaca gcttcaaaacgacaagctggtggtctgggagggcggaagccggcct ggaggagtgctggtgactgaagtacaggtcgtgcagaaaactacgct acgcgccgctcagcagaaactatctcagaaggagatctggcagcaa atgatattctgattacaaggatgacgacgataaggtttaa	ggkpwagaenitcwih dvdfscswavgpgapa dvqydlylvanrrqqy eclhyktdaqgrtrigcrfd disrlssgsqsshilvrgrs aafgipctdkfvfvsqieil tpnmtakcnkthsfm hwkmrshfnrkfryelq ikrmqpviteqvrdrts fqlinpgtytvqirarerv yeflsawstpqrfeqdq eeantrawrslilalgtl lalvcvfvicrylvmqrif prphmkdpigdsfqn dklvvweagkagleec vteqvqvqktrtrpleq kliseedlaandildykd dddkv	SEQ ID NO:201 (SEQ ID NO:202)

[0284]

[0285]

名称	核苷酸序列	氨基酸序列	SEQ ID NO: 核苷酸 (氨基酸)
全长 食蟹猴 CD123 序列, 同种型 1 TRI114	atggaagccccgcccagctgctcttctgctgctcctgtggctgcctgac accaccgggcaaggaagaccccaatgcccccatcagggaacctgagaatga aggagaagggccagcagctcatgtggatctgaacaggaacgtgaccga cgtggagtgtatcaagggcaccgactactccatgcccgccatgaataaca gctattgccagttcggcgccatcagcctgtgaggtcaccaactacacc gtgagagtgggcagcccccttctccacctggattctgttccctgagaac agcggcacccttagggctggcgtgagaatctgacatgctgggtccatga cgtggacttctctgagctgagctgggtgggtggacgtgctcccgctga cgtgcagtacgatctgtatctgaacaaccccaactccacagagcagtaca gggtcctgcactacaagacagacgtagaggcaccagatcggtcgtcag gttcgatgatatgccctctgagcaggggatccagagctccatatacct ggtagggggcaggttcggtgctgtgagcattcttgaccgacaagtctg tctcttcagccagatcgagaggctgacccccctaactgacagcgag tgcaacgagaccacagcttcatgcaactggaagatgaagaccatttcaa caggaaattcaggtacgaactgaggattcagaagagaatgcagcccgtg aggacagagcaggtgagggatacaaccagctccagctgccaatcctg gcacctataccgtgcagatcagggttagagagaccgtgtacgagttctg tccgcttgaggcaccgccagagggttgaatgtgaccaggaggaggag cctccagcagggcttgagaaaccagcctcctcatcgccctgggcacactg ctggctctgctgtgtgttctctgctgacagaaaggtacctggtgatgcaga ggctcttccctaggattccccacatgaaggacccatcggtcgacacctcc agcaggacaactggtggtgtgggaagccggaagccgcttgaggagg aatgcctcgtgtccgaggtgcaggtggtggagaagacctaa	kedpnapimirmkeka qqimwdlnrnrvdveci kgtdysmpamnnssyc qfgaislcevtntytrvas ppfstwilfpensgtpra gaenitcwvhdvdfllscs wvvgpaapadvqdydly innpnsheqyrclhykt dargtqigcrfddiaplsr gsqsshilvrgrsaavsip ctdkfvffsqierltppn mtgecnethsfmihwk mkshfrnkfrfyeilriqkr mqpvrtetqvrtdtsfql pnpqtytvqiraretvye flsawstpqrfecdqee gassrawrtsiliaigtllal icvflicrrylvmqrifpri phmkdpigdtfgqdkl vwweagkagieecivse vqvvekt	SEQ ID NO:203 (SEQ ID NO:204)

[0286] 双特异性CD123结合分子的制备

[0287] 从现有的双特异性结合分子作为模板开始并且使用例如PCT申请公开号W0 2007/146968、美国专利申请公开号2006/0051844、PCT申请公开号W0 2010/040105、PCT申请公开号W0 2010/003108、和美国专利号7,166,707中一般公开的方法,使用标准分子生物学技术制备靶向CD123和CD3ε的双特异性CD123结合分子:TRI129(SEQ ID NO:129(核酸),SEQ ID NO:130(氨基酸));TRI130(SEQ ID NO:131(核酸),SEQ ID NO:132(氨基酸));TRI1123(SEQ ID NO:133(核酸),SEQ ID NO:134(氨基酸));TRI124(SEQ ID NO:135(核酸),SEQ ID NO:136(氨基酸));TRI137(SEQ ID NO:137(核酸),SEQ ID NO:138(氨基酸));TRI125(SEQ ID NO:139(核酸),SEQ ID NO:140(氨基酸));TRI126(SEQ ID NO:141(核酸),SEQ ID NO:142(氨基酸));TRI127(SEQ ID NO:143(核酸),SEQ ID NO:144(氨基酸));TRI134(SEQ ID NO:145(核酸),SEQ ID NO:146(氨基酸));TRI128(SEQ ID NO:147(核酸),SEQ ID NO:148(氨基酸));TRI131(SEQ ID NO:149(核酸),SEQ ID NO:150(氨基酸));TRI132(SEQ ID NO:151(核酸),SEQ ID NO:152(氨基酸));TRI138(SEQ ID NO:153(核酸),SEQ ID NO:154(氨基酸));和TRI139(SEQ ID NO:155(核酸),SEQ ID NO:156(氨基酸))(也参见表3)。如下完成N-末端抗CD123scFv结合结构域的插入:用限制酶HindIII和XhoI消化亲本模板和scFv插入物,鉴定期望的片段并通过琼脂糖凝胶纯化进行分离,以及连接。如下完成C-末端抗CD3εscFv结合结构域的插入:用限制酶EcoRI和NotI消化亲本模板和scFv插入物,鉴定期望的片段并通过琼脂糖凝胶纯化进行分离,以及连接。

[0288] 使用HindIII/BamHI片段、BamHI/XhoI片段和用HindIII/XhoI切割的目的载体通过三片连接(three-piece ligation)完成具有人scFv结构域的构建体的装配。这用于产生对应于表4中所示的人源化双特异性分子的基因序列。

[0289] 表6:初始人源化构建体的组成

[0290]	构建体ID	scFv方向	核苷酸SEQ ID NO	氨基酸SEQ ID NO
	TRI129	VHVL	129	130
	TRI130	VLVH	131	132
	TRI123	VHVL	133	134
	TRI124	VLVH	135	136
	TRI139	VHVL	155	156
	TRI137	VHVL	137	138
	TRI125	VHVL	139	140
	TRI126	VHVL	141	142
	TRI127	VLVH	143	144
	TRI131	VHVL	149	150
	TRI132	VHVL	151	152
	TRI134	VHVL	145	146
	TRI128	VHVL	147	148
	TRI138	VHVL	153	154

[0291] CD123结合分子和抗体的表达和纯化

[0292] 通过人HEK293细胞的瞬时转染以及在一些情况下还通过CHO细胞的稳定转染产生本文公开的双特异性CD123结合分子。通过蛋白A亲和和色谱分析法从细胞培养物上清液中纯化转染的细胞。如果在亲和色谱分析法后检测到聚集体,则还进行第二尺寸排阻色谱分析法以确保蛋白质的均一性。

[0293] 实施例2:CD123结合分子与CD123(+)细胞系的结合

[0294] 为了证实抗CD123 x抗CD3 ϵ 分子保留了与癌细胞表面上CD123的结合活性和与食蟹猴CD123的交叉反应性,使用流式细胞术定量构建的CD123结合分子与表达CD123的细胞系的结合。

[0295] 单特异性和双特异性蛋白质与CD123(+)细胞系的结合

[0296] 通过基于标准流式细胞术的染色程序进行了对CD123(+) Molm-13 (Matsuo, Y等, 1997, Leukemia 11, 1469-1477) 癌细胞系和表达食蟹猴CD123的CHO细胞的结合研究。Molm-13细胞系获自DSMZ (Braunschweig, Germany)。根据提供的方案培养Molm-13细胞系。稳定表达全长食蟹猴CD123蛋白的中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞在内部开发。典型的实验将在冰上用具有0.2% BSA和2mM EDTA的100 μ l PBS缓冲液中的1,000nM至0.012nM结合分子标记96孔板中每孔100,000个细胞30分钟,然后洗涤并且与PE标记的最小交叉物种反应性二抗山羊抗人IgG Fc γ , F(ab')₂ (Jackson Laboratory) 在冰上孵育30分钟。使用LSR-II™流式细胞仪 (BD Biosciences) 检测来自结合分子的信号,并通过FlowJo流式细胞术分析软件进行分析。排除双峰后测定细胞上结合分子的平均荧光强度 (MFI)。在GraphPad Prism 7®图表和统计软件中进行用于确定EC50值的非线性回归分析。

[0297] 图1A、1B、1C和1D显示了三个独立实验中13种不同的双特异性抗CD123 x抗CD3 ϵ 分子 (TRI123、TRI125、TRI126、TRI127、TRI128、TRI129、TRI130、TRI131、TRI132、TRI134、TRI137、TRI138和TRI139) 与CD123(+) Molm-13人肿瘤细胞系的结合。这些实验使用由瞬时转染的HEK293细胞制备的双特异性构建体。四种分子在饱和浓度下表现出相当的最大结合

水平。观察到的TRI125、TRI129、TRI130和TRI139的 EC_{50} 值为2-10nM。对来自稳定转染的CHO细胞的TRI129和TRI130重复实验,得到相似的结果(数据未显示)。

[0298] 图2A、2B和2C显示了两个独立实验中13种不同的双特异性抗CD123 x抗CD3 ϵ 分子(TRI123、TRI125、TRI126、TRI127、TRI128、TRI129、TRI130、TRI131、TRI132、TRI134、TRI137、TRI138和TRI139)与稳定表达食蟹猴CD123蛋白的CHO细胞的结合。七种分子在饱和浓度下表现出相当的最大结合水平。观察到的TRI123、TRI126、TRI129、TRI130、TRI132、TRI137和TRI139的 EC_{50} 值为3-38nM。

[0299] 这些结果证实构建的抗CD123 x抗CD3 ϵ 分子保留了对癌细胞表面上的人CD123的结合活性,以及与食蟹猴CD123交叉反应。

[0300] 实施例3:用CD123(+)细胞系进行重定向T细胞细胞毒性测定

[0301] 为了证实结合CD123和CD3 ϵ 两者的双特异性分子可以重定向针对CD123(+)细胞系的T细胞细胞毒性,使用铬-51释放测定来定量由T细胞诱导的靶细胞裂解。

[0302] 用CD123(+)细胞系进行铬-51释放测定

[0303] 根据提供的方案培养Molm-13人肿瘤细胞系。使用标准ficoll梯度从人血液中分离外周血单核细胞(PBMC)。将分离的细胞在盐水缓冲液中洗涤。使用制造商方案用Human T-Activator CD3/CD28 Dynabeads® (目录号11131D, Gibco Life Technologies, Carlsbad, California, USA) 培养PBMC 24小时以活化T细胞。培养24小时后,收获PBMC并置于磁场中以除去Dynabeads。将分离的细胞在RPMI培养基+10%人血清中洗涤。在测定期间,将终浓度为1000pM至0.061pM的各种浓度的双特异性分子添加至活化的PBMC(每孔约100,000)。

[0304] 用0.125mCi的 ^{51}Cr 处理大约 2.5×10^6 个Molm-13靶细胞,并在37℃、5%CO₂湿润的培养箱中孵育90分钟。孵育后,将细胞用测定培养基(含有10%人血清的RPMI)洗涤3次,并重悬于12.5mL测定培养基中。从该悬浮液中,以每孔50 μ L分配到96孔U形底板(每孔约10,000个细胞)中,使总体积达到每孔200 μ L,并使PBMC与靶细胞比率达到10:1。通过省略PBMC的仅靶细胞而产生零裂解对照。通过包含0.20%NP-40作为仅用靶细胞的处理产生总裂解对照。通过不存在双特异性分子的情况下的靶细胞和PBMC产生背景裂解对照。

[0305] 将板在37℃、5%CO₂下在潮湿的培养箱中孵育4小时,之后将其以1000rpm离心3分钟,并将25 μ L上清液从每个孔转移至96孔Luma样品板的相应孔中。使样品板在化学安全罩中风干18小时,然后使用标准方案在TopCount微孔板闪烁计数器(PerkinElmer)上读取放射性。

[0306] 使用下式计算特异性裂解百分比:((药物处理的样品中的信号-来自仅具有靶细胞的样品的背景信号)/(总裂解孔中的信号-来自仅具有靶细胞的样品的背景信号)) $\times 100$

[0307] 图3A、3B和3C显示了在两个独立实验中使用13种不同的双特异性抗CD123 x抗CD3 ϵ 分子(TRI123、TRI125、TRI126、TRI127、TRI128、TRI129、TRI130、TRI131、TRI132、TRI134、TRI137、TRI138和TRI139),在4小时测量的Molm-13细胞系的铬-51释放测定的结果。所有双特异性抗CD123 x抗CD3 ϵ 分子在4小时内显示出有效的靶细胞裂解,具有24%-48%的最大特异性裂解。在4小时测量的 EC_{50} 值范围为3-37pM。

[0308] 还用稳定表达食蟹猴CD123蛋白(TRI129和TRI130)的CHO细胞与以下进行重定向T细胞细胞毒性测定:(i)Molm-13(人CD123+细胞)和人T细胞,(ii)Molm-13(人CD123+细胞)

和食蟹猴T细胞,以及(iii)稳定表达食蟹猴CD123的CHO细胞和人T细胞。数据显示TRI129和TRI130与人和食蟹猴CD123+细胞和T细胞交叉反应。

[0309] 这些结果证实,与CD123和CD3 ϵ 两者结合的双特异性分子可以重定向针对CD123(+)细胞系的T细胞细胞毒性。

[0310] 实施例4:抗CD123双特异性分子诱导针对CD123(+)细胞系的靶依赖性T细胞增殖

[0311] 为了比较不同双特异性CD123结合分子诱导靶依赖性T细胞增殖的有效性,在两个独立的实验测中试了六种不同的抗CD123 x抗CD3 ϵ 双特异性分子,包括TRI123、TRI126、TRI129、TRI130、TRI132和TRI139。

[0312] 使用CD123(+)细胞系Molm-13通过流式细胞术评估T细胞增殖。使用标准密度梯度分离方法从人血液中分离外周血单核细胞(PBMC)。将分离的细胞在盐水缓冲液中洗涤。使用制造商的方案用来自Miltenyi Biotec (Bergisch Gladbach, Germany)的Pan T细胞分离试剂盒II进一步分离T细胞。使用Faxitron Bioptics LLC (Tucson, Arizona, USA)的Faxitron-CellRad X射线照射系统照射Molm-13细胞以防止细胞分裂。

[0313] 通过用CFSE标记分离的T细胞群来评估增殖。将CFSE标记的T细胞分别以120,000个细胞/孔接种在U形底96孔板中,其中30,000个Molm-13肿瘤细胞/孔,以实现4:1的近似T细胞与肿瘤细胞比率。将浓度为2,000pM至0.002pM的测试分子加入细胞混合物中至在补充有10%人AB血清、丙酮酸钠、抗生素和非必需氨基酸的RPMI 1640培养基中的终体积为200 μ l/孔。将板在37 $^{\circ}$ C、5%CO₂的加湿培养箱中孵育。4天后,用含有0.1%牛血清白蛋白和2mM EDTA的盐水缓冲液,用抗体标记细胞以用于在原始板中进行流式细胞术分析,以使细胞损失最小化。离心并除去上清液后,用50 μ l体积的下列染料标记抗体的混合物重悬细胞沉淀:CD5-PE、CD8-Pacific Blue、CD25-PE-Cy7和7AAD,并在冰上孵育30天。将细胞洗涤两次并立即重悬于120 μ l体积中,然后在BD LSRII流式细胞仪中获得每个孔的50%。使用FlowJo软件分析样品文件,根据它们的CFSE曲线,通过顺序地在前向和侧向散射上对7AAD⁻、CD5⁺、CD4⁺或CD8⁺T细胞(分别为7AAD⁻、CD5⁺CD8⁻或7AAD⁻CD5⁺CD8⁺)设门来计算经历至少一次细胞分裂的CD4⁺(CD8⁻)或CD8⁺T细胞的百分比。使用GraphPad Prism 7.0绘图。

[0314] 分裂的T细胞群(图4A和4B)的分析显示在Molm-13细胞存在下增殖细胞百分比的显著增加。所有分子在低浓度(10pM)下显示出强烈的T细胞增殖诱导,并且CD8⁺(图4B)中的增殖略高于CD4⁺(CD8⁻)(图4A)T细胞群。对于CD4(图4C)和CD8(图4D)群体,用TRI129、TRI130和TRI139测定EC₅₀值,证明所有三种抗CD123x抗CD3 ϵ 双特异性分子的相似的效力。

[0315] 这些结果证实,与CD123和CD3 ϵ 两者结合的双特异性分子可诱导针对CD123(+)细胞系的靶依赖性T细胞增殖。

[0316] 实施例5:确定代表性非临床物种中的药代动力学

[0317] 为了确定相关非临床物种中的药代动力学,在非人灵长类动物(NHP)物种(例如,食蟹猴)中测试双特异性抗CD123 x抗CD3分子,用于抗CD123 x抗CD3分子的药代动力学(PK)和毒理学评估。通过ELISA或表面等离子体共振测定(类似于实施例2)测试抗CD123结合结构域与NHP CD123的交叉反应性。由于NHP与人CD123之间存在85.7%的序列同一性,因此预期具有相当的结合。可开发PK和免疫原性测定并用于在食蟹猴血清存在下检测和定量抗CD123 x抗CD3分子,以及评估NHP中的免疫原性反应。在成功完成这些任务以证明食蟹猴是CD123靶向分子的相关毒性物种之后,进行单剂量PK/耐受性实验。该研究可在有资格的

临床研究组织 (CRO) 进行。检查研究结果的PK参数和任何不良事件,包括不能归因于药物作用机制或抗药物抗体 (ADA) 的无法解释的不良事件。毒理学家验证并解释研究结果并支持先导的持续发展。来自该研究的PK参数用于设计未来在非人灵长类动物中的毒理学研究和/或人类患者中的临床研究。

[0318] 实施例6:在人临床施用后测试安全性和耐受性

[0319] 为了确定靶向CD123和CD3的先导双特异性分子在人体中的安全性和耐受性,可以进行以下1期临床试验。抗CD123 x抗CD3双特异性分子的首次人体研究可以是剂量递增研究,以鉴定人施用中的最大耐受剂量 (MTD)。

[0320] 由于双特异性抗CD123 x抗CD3分子是激动性的,因此起始剂量设定为基于抗CD123 x抗CD3的体外活性产生最小预期生物效应水平 (MABEL) 的剂量。使用在非临床模型 (小鼠或非人灵长类动物) 中测定的PK值和异速缩放来估计人体药代动力学 (PK) 以预测产生MABEL的剂量。使用静脉内输注或皮下注射给予双特异性分子。剂量递增遵循标准的3+3设计,预期有12个剂量组 (N=24-72个患者)。剂量频率取决于非临床研究中观察到的PK,但可以是每周 (QW)、每隔一周 (Q2W)、每隔三周 (Q3W) 或每月 (Q4W)。给药持续至疾病进展 (由免疫相关响应标准 (irRC) 或实体瘤中的响应标准 (RECIST) 定义)。

[0321] 该研究的主要终点是安全性,定义MTD和任何剂量限制毒性。该研究的次要终点是PK、免疫原性和通过irRC或RECIST标准评估的肿瘤体积的客观响应。对于患有恶性血液病的患者,可以评估其他标准,例如微小残留疾病 (MRD状态) 的存在。在适当或可行的情况下,从全血以及淋巴结或骨髓活检取得生物标志物样品,以监测对免疫系统的影响以及对癌症或恶性肿瘤的影响。

[0322] 第1阶段研究的纳入标准可以是广泛的并且允许包括来自其中CD123表达先前已被证明是高的多种适应症的难治性或复发性疾病的患者,例如急性髓性白血病 (AML)、B淋巴细胞白血病、母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤 (BPDCN) 和毛细胞白血病。进入该研究的患者需要来自原发肿瘤的归档活检样品或来自转移部位的复发肿瘤的治疗前活检的免疫组织化学 (IHC) 分析的CD123表达的证据。

[0323] 根据来自irRC或RECIST标准的客观响应或潜在的预后血清生物标志物如CTC、PSA或TAG72的变化,如果以MTD或低于MTD的剂量水平给药的患者显示出临床益处的证据,则确定双特异性抗CD123 x抗CD3分子足够安全。

[0324] 表7:人CD123同种型序列 (国家生物技术信息中心)

[0325]

名称	核苷酸序列 (mRNA)	氨基酸序列 (完整)	SEQ ID NO (氨基酸 SEQ ID NO)
CD123 同种型 1 NM_002183.3 NP_002174.1	GTCAGGTTTCATGGTTACGAAGCTG CTGACCCCAGGATCCCAGCCCGTG GGAGAGAAGGGGTCTCTGACA GCCCCACCCCTCCCCACTGCCAG ATCCTTATTGGGTCTGAGTTTCAG GGGTGGGGCCCCAGCTGGAGGT TATAAAACAGCTCAATCGGGGAGT ACAACCTTCGGTTTCTCTTCGGGG AAAGCTGCTTTCAGCGCACACG GGAAGATATCAGAAACATCCTAGG ATCAGGACACCCAGATCTTCTCA	MVLLWLTLILLIALPCLLQ TKEDPNPPITNLRMKAKA QQLTWDLNRNVTDIECVK DADYSMPAVNNSYCQF GAISLCEVTNYTVRVANP PFSTWILFPENSGKPWAG AENLTCWIHDVDFLSCSW AVGPGAPADVQYDLYL NVANRRQQYECLHYKTDA QGTRIGCRFDDISRLSSG SQSSHILVRGRSAAFGIP	SEQ ID NO:205 (SEQ ID NO:206)

[0326]

ACTGGAACCAACGAAGGCTGTTT CTTCCACACAGTACTTTGATCTCC ATTTAAGCAGGCACCTCTGTCCTG CGTTCCGGAGCTGCGTTCCCGA TGGTCCTCCTTTGGCTCACGCTGC TCCTGATCGCCCTGCCCTGTCTCC TGCAAACGAAGGAAGATCCAAA CCCACCAATCACGAACCTAAGGAT GAAAGCAAAGGCTCAGCAGTTGAC CTGGGACCTTAACAGAAATGTG ACCGATATCGAGTGTGTTAAAGAC GCCGACTATTCTATGCCGGCAGTG AACAAATAGCTATTGCCAGTTTG GAGCAATTTCTTATGTGAAGTGA CCAACTACACCGTCCGAGTGGCCA ACCCACCATTCTCCACGTGGAT CCTCTTCCCTGAGAACAGTGGGAA GCCTTGGGCAGGTGCGGAGAATCT GACCTGCTGGATTGATGACGTG GATTTCTTGAGCTGCAGCTGGGCG GTAGGCCCGGGGGCCCCCGGGAC GTCCAGTACGACCTGTACTTGA ACGTTGCCAACAGGCGTCAACAGT ACGAGTGTCTTCACTACAAAACGG ATGCTCAGGGAACACGTATCGG GTGTCGTTTCGATGACATCTCTCG ACTCTCCAGCGGTTCTCAAAGTTC CCACATCCTGGTGCGGGGCAGG AGCGCAGCCTTCGGTATCCCCTGC ACAGATAAGTTTGTCTCTTTTCA CAGATTGAGATATTAACCTCCAC CCAACATGACTGCAAAGTGTAAATA AGACACATTCCTTATGCACTGGA AAATGAGAAGTCATTTCATCG CAAATTTGCTATGAGCTTCAGAT ACAAAGAGAATGCAGCCTGTAAT CACAGAACAGGTGAGAGACAGA ACCTCCTTCCAGCTACTCAATCCT GGAACGTACACAGTACAAATAAGA GCCCGGGAAAGAGTGATGAAT TCTTGAGCGCCTGGAGCACCCCCC AGCGCTTCGAGTGCAGACCAGGAGG AGGGCGCAAACACACGTGCCTG GCGGACGTGCTGCTGATCGCGCT GGGGACGCTGCTGGCCCTGGTCTG TGTCTTCGTGATCTGCAGAAGG TATCTGGTGATGCAGAGACTCTTT CCCCAGCATCCCTCACATGAAAGAC CCCATCGGTGACAGCTTCCAAA ACGACAAGCTGGTGGTCTGGGAGG CGGGCAAAGCCGGCCTGGAGGAGT	CTDKFFVFSQIEILTP PNMTAKCNKTHSFMHWKM RSHFNRKFRYELQIQKRM QPVITEQVRDRTSFQLLN PGTYYTVQIRARERVYE FLSAWSTPQRFECDEEG ANTRAWRTSLIALGTLL ALVCVFVICRRYLVMQRL FPRIPHMKDPIGDSFQ NDKLVVWEAGKAGLEEC VTEVQVVQKT
--	---

[0327]

	GTCTGGTGACTGAAGTACAGGT CGTGCAGAAAACCTTGAGACTGGGG TTCAGGGCTTGTGGGGTCTGCCT CAATCTCCCTGGCCGGGCCAGG CGCCTGCACAGACTGGCTGCTGGA CCTGCGCACGCAGCCAGGAATGG ACATTCTAACGGGTGGTGGGC ATGGGAGATGCCTGTGTAATTTTCG TCCGAAGCTGCCAGGAAGAAGAAC AGAACTTTGTGTGTTTATTTCA TGATAAAGTGATTTTTTTTTTTT AACCCAAA		
CD123 同种型 2 NM_00126771 3.1 NP_00125464 2.1	GTCAGGTTTCATGGTTACGAAGCTG CTGACCCAGGATCCAGCCCGTG GGAGAGAAGGGGTCTCTGACA GCGCCACCCCTCCCACTGCCAG ATCCTTATTGGGTCTGAGTTTCAG GGGTGGGGCCCCAGCTGGAGGT TATAAACAGCTCAATCGGGGAGT ACAACCTTCGGTTTCTCTTCGGGG AAAGCTGCTTTCAGCGCACACG GGAAGATATCAGAAACATCCTAGG ATCAGGACACCCAGATCTTCTCA ACTGGAACCACGAAGGCTGTTT CTCCACACAGTACTTTGATCTCC ATTTAAGCAGGCACCTCTGTCTG CGTTCGGAGCTGCGTTCCCGA TGGTCCTCCTTTGGCTCACGCTGC TCCTGATCGCCCTGCCCTGTCTCC TGCAAACGAAGGAAGGTGGGAA GCCTTGGGCAGGTGCGGAGAATCT GACCTGCTGGATTTCATGACGTGA TTTCTTGAGCTGCAGCTGGGCG GTAGGCCCCGGGGCCCCCGCGGAC GTCCAGTACGACCTGTACTTGAAC GTTGCCAACAGGCGTCAACAGT ACGAGTGTCTTCACTACAAAACGG ATGCTCAGGGAACACGTATCGGGT GTCGTTTCGATGACATCTCTCG ACTCTCCAGCGTTCTCAAAGTTC CCACATCCTGGTGGGGGCGAGGAG CGCAGCCTTCGGTATCCCCTGC ACAGATAAGTTTGTCTCTTTTCA CAGATTGAGATATTAACCTCCACC AACATGACTGCAAAGTGTAATA AGACACATTCCCTTATGCACTGGA AAATGAGAAGTCATTTCAATCGCA AATTTGCTATGAGCTTCAGAT ACAAAGAGAATGCAGCCTGTAAT CACAGAACAGGTGAGAGACAGAAC	MVLLWLTLILLIALPCLLQ TKEGGKFWAGAENLTCWI HDVDFLSCSWAVGPGAPA DVQYDLYLNVANRRQQ YECLHYKTDAGGTRIGCR FDDISRLSSGSQSSHILV RGRSAAFGIPCTDKFVVF SQIEILTPPNMTAKCN KTHSFMHWKMRSHFNRF RYELQIQKRMQPVITEQV RDRTSFQLNPGTYTVQI RARERVYEFLSAWSTP QRFECQEEGANTRAWRT SLLIALGTLALVCFVI CRRYLVMQRLFPRIPHMK DPIGDSFQNDKLVVWE AGKAGLEECLVTEVQVVQ KT	SEQ ID NO:207 (SEQ ID NO:208)

[0328]

```

CTCCTTCCAGCTACTCAATCCT
GGAACGTACACAGTACAAATAAGA
GCCCCGGGAAAGAGTGTATGAATTC
TTGAGCGCCTGGAGCACCCCCC
AGCGCTTCGAGTGCGACCAGGAGG
AGGGCGCAAACACACGTGCCTGGC
GGACGTCGCTGCTGATCGCGCT
GGGGACGCTGCTGGCCCTGGTCTG
TGTCTTCGTGATCTGCAGAAGGTA
TCTGGTGATGCAGAGACTCTTT
CCCCGCATCCCTCACATGAAAGAC
CCCATCGGTGACAGCTTCCAAAAC
GACAAGCTGGTGGTCTGGGAGG
CGGGCAAAGCCGGCCTGGAGGAGT
GTCTGGTGACTGAAGTACAGGTCG
TGCAGAAAACCTTGAGACTGGGG
TTCAGGGCTTGTGGGGGTCTGCCT
CAATCTCCCTGGCCGGGCCAGGCG
CCTGCACAGACTGGCTGCTGGA
CCTGCGCACGCAGCCAGGAATGG
ACATTCTTAACGGGTGGTGGGCAT
GGGAGATGCCTGTGTAATTTCTG
TCCGAAGCTGCCAGGAAGAAGAAC
AGAACTTTGTGTGTTTATTTTCATG
ATAAAGTGATTTTTTTTTTTTTT
AACCCAAAA

```

[0329] 实施例7:抗CD123双特异性分子诱导针对CD123(+)细胞系的靶依赖性T细胞活化

[0330] 为了比较不同双特异性CD123结合分子诱导CD4⁺和CD8⁺T细胞的靶依赖性T细胞活化的有效性,在两个独立的实验测试了六种不同的抗CD123 x抗CD3ε双特异性分子,包括TRI123、TRI126、TRI129、TRI130、TRI132和TRI139。

[0331] 使用CD123(+)细胞系Molm-13通过流式细胞术评估T细胞活化。使用标准密度梯度分离方法从人血液中分离外周血单核细胞(PBMC)。将分离的细胞在盐水缓冲液中洗涤。使用制造商的方案用来自Miltenyi Biotec (Bergisch Gladbach, Germany)的Pan T细胞分离试剂盒II进一步分离T细胞。

[0332] 将T细胞分别以120,000个细胞/孔接种在U形底96孔板中,其中30,000个Molm-13肿瘤细胞/孔,以实现4:1的近似T细胞与肿瘤细胞比率。将浓度为2,000pM至0.002pM的测试分子加入细胞混合物中至在补充有10%人AB血清、丙酮酸钠、抗生素和非必需氨基酸的RPMI 1640培养基中的终体积为200μl/孔。将板在37℃、5%CO₂的加湿培养箱中孵育。20小时后,用含有0.1%牛血清白蛋白和2mM EDTA的盐水缓冲液,用抗体标记细胞以用于在原始平板中进行流式细胞术分析,以使细胞损失最小化。离心并除去上清液后,用50μl体积的下列染料标记抗体的混合物重悬细胞沉淀:CD69-FITC、CD5-PE、CD8-Pacific Blue、CD4-APC、CD25-PE-Cy7和7AAD,并在冰上孵育30分钟。将细胞洗涤两次并立即重悬于120μl体积中,然后在BD LSRII流式细胞仪中获得每个孔的50%。使用FlowJo软件分析样品文件,通过顺序地在前向和侧向散射上对7AAD⁻、CD5⁺、CD4⁺或CD8⁺T细胞(分别为7AAD⁻、CD5⁺CD4⁺或7AAD⁻CD5⁺CD8⁺)设门来计算具有上调的CD69和CD25的CD4⁺(CD8⁻)或CD8⁺T细胞的百分比。使用GraphPad Prism 7.0绘图。

[0333] 20小时后活化的T细胞的分析(图5)显示在Molm-13细胞存在下活化的CD4⁺和CD8⁺T细胞的百分比显著增加。所有测试的分子在1-100pM的低浓度下在Molm-13靶细胞的存在下

诱导T细胞的最大活化(图5)。对于CD4⁺(图5C)和CD8⁺(图5D) CD25⁺CD69⁺群体,用TRI129、TRI130和TRI139测定EC₅₀值,证明所有三种抗CD123x抗CD3ε双特异性分子的相似的效力。

[0334] 这些结果证明,与CD123和CD3ε两者结合的双特异性分子可诱导针对CD123(+)细胞系的靶依赖性T细胞活化。

[0335] 实施例8:双特异性蛋白质与CD123的结合

[0336] 为了确定双特异性对CD123的动力学和亲和力,通过在HEK293细胞中瞬时转染来表达TRI-129和TRI-130双特异性蛋白,并使用亲和纯化和尺寸排阻纯化的组合进行纯化。瞬时表达CD123的细胞外结构域具有C末端的亲和标签,并使用亲和纯化和尺寸排阻纯化的组合进行纯化。使用BIAcore™ T200仪器(Biacore Inc., Piscataway, NJ)进行分析。BIAcore™ T200是一种基于表面等离子体共振 (SPR) 的生物传感器系统,其被设计来提供实时动力学结合数据。

[0337] 在25℃下在HBS-EP+缓冲液中进行双特异性分子与重组单体CD123胞外域(ECD)的SPR结合研究。将10mM乙酸钠(pH 4.5)中的20μg/mL的AffiniPure F(ab')₂片段山羊抗人IgG Fc γ片段特异性(AffiniPure F(ab')₂ fragment Goat anti-human IgG Fc γ fragment-specific)(Jackson Immuno Research)通过标准胺偶联化学以3600响应单位(RU)的密度固定在CM5研究级传感器芯片(R-1005-30, GE Healthcare)的表面。通过固定的抗Fc F(ab')₂片段以30μL/min的流速捕获HBS-EP+缓冲液中200nM的双特异性分子120秒,以达到稳定的2000RU响应。使不同浓度的CD123ECD(3-48nM, 2倍稀释,包括缓冲液作为空白)以30μL/min流过捕获的双特异性分子120秒,然后进行300秒解离期。通过以30μL/min的流速一次注射10mM甘氨酸(pH 1.7)持续15秒,然后以30μL/min一次注射50mM NaOH持续15秒,实现最佳再生。在随后的运行之前完成使用HBS-EP+缓冲液的两分钟稳定化。

[0338] 通过双减法分析从动力学SPR测量获得的传感图。从具有固定或捕获的配体的流动池获得的分析物结合响应中减去来自参考流动池的信号。然后从多次注射平均缓冲液参考反应。然后从分析物结合响应中减去平均的缓冲液参考响应,并用BIAcore™ T200评估软件(2.0, GE Healthcare)分析最终的双参考数据,全局拟合数据以得到动力学参数(表8)。所有传感图都使用简单的一对一结合模型进行拟合。

[0339] 表8:αCD123双特异性分子与CD123ECD的推导的动力学参数。

分子	k _a (1/Ms)	k _d (1/s)	KD (nM)
TRI-129	1.79x10 ⁵	2.05x10 ⁻³	11.4
TRI-130	1.72x10 ⁵	4.72x10 ⁻⁴	2.7

[0341] 图6中显示了在3nM至48nM的不同ECD浓度下TRI-130的SPR分析的实例。使用BIAcore™评估软件计算结合的热力学和动力学速率常数。例如,TRI-130对CD123细胞外结构域(ECD)的亲和力(KD)测定为2.74×10⁻⁹M, k_a为1.72×10⁵M⁻¹s⁻¹, k_d为4.72×10⁻⁴s⁻¹。测定TRI-129对CD123的亲和力为1.14×10⁻⁸M, k_a为1.79×10⁵M⁻¹s⁻¹, k_d为2.05×10⁻³s⁻¹。

[0342] 实施例9:差示扫描量热法

[0343] 使用差示扫描量热法(DSC)评估CD123结合结构域的热稳定性。DSC测量当以恒定速率加热时与分子的热变性相关的热容量变化。可以从溶解曲线中提取CD123结合结构域scfv的T_m(热转变中点)值,这是其稳定性的量度。

[0344] 使用MicroCal VP-Capillary DSC系统(Malvern Instrument)进行DSC热稳定性

研究。使用缓冲液PBS (pH7.4) 的精确匹配作为参考。将500uL每种蛋白质样品和参考的0.5mg/mL溶液加入到仪器中,并以每分钟1摄氏度的速率从25℃加热至100℃。使用Origin 7平台软件“MicroCal VP-Capillary DSC Automated Analysis Software”分析溶解曲线。使用“非2态光标积分(non-2state cursor integration)”方法计算每个溶解转变的Tm。

[0345] 表9:结构域热稳定性的评估

[0346]

样品	TmOnset	Tm1 (αCD3 scFv)	Tm2 (αCD123 scFv 和 Fc CH2)	Tm3 (Fc CH3)
TRI129	51.19	59.59	64.48	83.87
TRI130	53.19	59.59	65.71	84.64

[0347] 实施例10:药代动力学活性

[0348] 为了确定双特异性分子的药代动力学活性,向雌性Balb/c小鼠静脉内(IV)注射200mg (约10mg/kg) TRI129或TRI130 (TRI129或TRI130每种分子n=30)。在每个时间点,通过心脏穿刺从3只小鼠收集血液。时间点为:15分钟、2小时、6小时、24小时、48小时、72小时、96小时、168小时、336小时和504小时。将血液处理成血清,等分并冷冻。通过酶联免疫吸附测定(ELISA)测定血清样品中的TRI129和TRI130浓度。血清浓度随时间的变化用于通过非隔室分析(NCA)和隔室分析确定PK参数估计值。用Phoenix 64软件分析血清浓度随时间的变化曲线。使用GraphPad Prism 7.0绘图。表10中提供了所得数据的NCA参数分析。

[0349] 表10:数据的NCA参数分析

[0350]

双特异性	T ½	清除率	体积	AUC
TRI-129	229 小时(9.5 天)	0.204 ml/h/kg	67.54 ml/kg	38750 h*µg/ml
TRI-130	301 小时(12.5 天)	0.186 ml/h/kg	80.84 ml/kg	37309 h*µg/ml

[0351] 图7显示了TRI129和TRI130双特异性分子的浓度与时间曲线。

[0352] 实施例11:抗CD123X抗CD3结合分子的体内功效

[0353] 为了确定TRI129和TRI130在体内是否能够抑制肿瘤生长和延长存活,使用了人急性髓性白血病的啮齿动物模型。将MOLM-13/LUC细胞与供体T细胞和基质胶(matrigel)共混,并在研究的第0天植入NOD/SCID小鼠的侧腹中。在研究第0、4和8天,以200µl总体积中15、3和0.6µg蛋白质的剂量,将每组10只小鼠的组中的动物用来自一个供体的T细胞和媒介物、TRI129或TRI130处理。在研究期间用卡尺随时测量肿瘤生长,并且每当小鼠达到终点(肿瘤体积≥1500mm³)时记录存活事件并实施安乐死。如图8和9所示,在不存在供体T细胞的情况下TRI129和TRI130的影响最小,并且在单独的供体T细胞的情况下T细胞对肿瘤生长的影响最小。在供体T细胞存在下,在用所有测试剂量下的TRI129和TRI130处理后观察到肿瘤生长的显著抑制。使用Kaplan-Meier存活分析和对数秩检验确定小鼠的中位存活率的显著差异,用于比较存活曲线。如图10所示,相对于所有对照组,在共植入的人T细胞存在下用所有测试剂量的TRI129和TRI130处理的小鼠的存活显著延长。与仅植入肿瘤细胞和用媒介物处理的小鼠相比,共植入T细胞和媒介物处理以及在没有人T细胞的情况下用TRI129或TRI130处理肿瘤都没有延长存活期。该结果表明TRI129和TRI130两者能够在急性髓性白血病的异种移植模型中驱动肿瘤生长抑制和延长存活。

[0354] 实施例12: TRI-130细胞毒性对表达CD123的细胞系是特异性的

[0355] 为了证实TRI130的特异性并比较其对表达不同水平的CD123的肿瘤细胞系的细胞毒性活性,使用铬-51释放测定来定量由T细胞诱导的靶细胞裂解。通过流式细胞术将CD123阳性MOLM-13和KG-1a AML肿瘤细胞系上的CD123表达水平与CD123阴性Daudi 伯基特淋巴瘤肿瘤细胞系进行比较。使用市售的人CD123藻红蛋白 (PE) 缀合的抗体检测CD123表达。在MOLM-13和KG-1a上检测到阳性CD123表达,但在Daudi细胞上未检测到。MOLM-13和KG-1a细胞平均每个细胞分别表达10,000和2,000个受体 (数据未显示)。将不同浓度的TRI130与MOLM-13、KG-1a或Daudi细胞系一起孵育,然后将从人外周血中新鲜分离纯化的人T细胞用抗CD3x抗CD28偶联珠粒预活化24小时。TRI130仅在CD123表达阳性的细胞系中诱导细胞毒性,并且在MOLM-13和KG-1a AML肿瘤细胞系之间显示出相当的效力 (图12)。细胞毒性测量为特异性肿瘤细胞裂解的百分比,这使用铬-51释放测定在4小时和24小时时间点进行评估 (数据未显示)。这些结果证实TRI130诱导的重定向T细胞细胞毒性对表达CD123的靶细胞是特异性的,并且证明了对表达不同水平的CD123蛋白的AML肿瘤细胞系的有效TRI130细胞毒性。

[0356] 实施例13: TRI130在不同的效应物与靶细胞比率下诱导初始T细胞的细胞毒性

[0357] 为了检查TRI130在不同效应物与靶细胞比率下诱导的细胞毒性活性,将表达中等水平的CD123的KG-1a细胞与不同浓度的TRI130和未预活化的来自五个不同人供体的经纯化的T细胞一起孵育。将KG-1a靶细胞与T细胞以10:1、5:1和1:1的效应物靶细胞比率一起培养。在所有5个供体之间,在所有测试的效应物靶细胞比率下TRI130诱导的细胞毒活性相当 (数据未显示)。细胞毒性测量为特定肿瘤细胞裂解的百分比,其使用24小时铬-51释放测定进行估计。这些结果证明在初始T细胞情况下,TRI130在不同效应物靶细胞比率下诱导细胞毒性,并且正常供体之间活性具有最小变化。

[0358] 实施例14: 食蟹猴中的单剂量药代动力学和耐受性研究

[0359] 进行单剂量药代动力学和耐受性研究,以确定静脉内施用TRI130后的耐受性、免疫原性和药代动力学特征。研究设计显示在表11中。选择静脉内施用途径用于研究,因为这是用于人类给药的预期途径。

[0360] 使用单特异性scFv-Fc融合形式的抗CD3结合结构域测定与NHPCD3ε的结合。通过流式细胞术在中国食蟹猴T细胞上测试抗CD3scFv-Fc。结合水平是可变的,与人细胞相比,各个猴显示出高水平、中等水平或低水平的结合 (数据未显示)。

[0361] 表11: 食蟹猴中药代动力学研究的实验设计

组号	雄性数目 ^a	测试材料	给药天和时间 ^b	剂量水平 (mg/kg)	剂量浓度 (mg/mL)	剂量体积 (mL/kg)
1	3	对照	第1天	0	0	5
2	3	TRI130	第1天	0.25	0.05	5
3	3	TRI130	第1天: 2h	0.5	0.1	5
4	3	TRI130	第1天: 24 h	1.0	0.2	5

[0363] ^a在第36天将动物从研究中释放

[0364] ^b组1和组2的给药连续开始,组之间没有延迟。从组2中的第3只动物结束和组3中的第1只动物开始给药延迟2小时;

[0365] 组4中的给药从组1中的给药开始延迟24小时。

[0366] 在单剂量NHP研究中评估以下参数和终点:临床体征、体重、食物消耗、临床病理学参数(血液学、凝血和临床化学)、药代动力学(PK)、免疫原性、细胞因子谱和流式细胞术。

[0367] 测试的剂量水平从预期的最大人剂量到预期人剂量的高倍数(表12)。基于体内异种移植模型(实施例11),人体中预期的药理学活性剂量(PAD)在0.4mcg/kg的范围内,比组2的剂量低625倍。然而,基于体外活性测定(T细胞活化、增殖和细胞因子释放),与人T细胞相比,食蟹猴T细胞对TRI130的响应降低10至100倍。因此,预计组2的剂量为人PAD的生物学等效物的约6.25至62.5倍。组3和组4评估了后一剂量的2倍和4倍过量。

[0368] TRI130与T细胞上的CD3相互作用,并与免疫细胞群上的靶分子CD123相互作用,所述免疫细胞群包括浆细胞样树突细胞(pDC)和嗜碱性粒细胞,其表达高水平的CD123,但占循环白细胞的不到1%。描述了靶向CD123的其他双特异性的公开数据表明显著的细胞因子释放(Chichili等Sci Transl Med.2015May 27;7(289):289ra82)。

[0369] 由于期望细胞因子释放,该研究分两个阶段进行。在阶段I中,两只哨兵动物(sentinel animal)接受TRI130以用于确定阶段II的适当剂量水平,其将包括治疗组2-4。为第一个哨兵选择剂量水平0.05mg/kg(最初预期为II期中剂量水平),并密切监测该动物的细胞因子释放综合征的迹象,包括收集给药后观察值、体温 and 用于细胞因子分析的血液样本。剂量耐受良好,并且24小时后,向第二只哨兵动物以0.25mg/kg(最初预期为II期高剂量水平)给药,其良好耐受。

[0370] 选择II期的剂量水平以试图产生对TRI130的分级响应,并包含I期哨兵的结果。由于哨兵动物对I期剂量水平的耐受性良好,没有异常临床观察、升高的细胞因子释放水平或升高的体温,因此选择的II期剂量水平分别为0.25、0.5和1mg/kg,其为预期的人PAD等同值的2500倍(表12)。调整此边界高达活性差异100倍,本研究实现比人PAD高25倍的剂量。

[0371] 表12:TRI130的剂量等同值与预期的药理学活性剂量(PAD)的比较

[0372]	组号	测试材料	剂量水平 (mg/kg)	质量相当于预期 PAD (约 0.4 mcg/kg)	基于食蟹猴响应调 整的剂量等同值
	1	对照	0	0	0
	2	TRI130	0.25	625X	6.25X
	3	TRI130	0.5	1250X	12.5X
	4	TRI130	1	2500X	25X

[0373] 食蟹猴中单剂量TRI130的药代动力学

[0374] 使用标准ELISA方法测定血清浓度,使用CD123的细胞外结构域捕获TRI130,使用识别抗CD3结合结构域的生物素化的抗ID抗体(5H5)检测结合的TRI130。对于大多数动物,在较晚时间点血清浓度的快速下降对应于抗药物抗体(ADA)的存在。使用TRI130+/-生物素的标准桥接ELISA用于测量在较晚时间点收集的血液样品中的ADA滴度。对于用TRI130治疗的9只动物中有7只,ADA滴度相对较低,并且滴度值倾向于随时间增加(数据未显示)。然而,滴度似乎也随着TRI130剂量的增加而降低,并且对于较高剂量ADA的开始也较晚,这意味着较高的剂量未如通常预期的那样与增加的免疫原性水平相关。因为TRI130是人蛋白质,所以在较晚时间点在NHP血清样品中检出ADA被认为是正常响应,并且NHP中的免疫原性不能预测人响应。

[0375] 在ELISA测定中检测的血清浓度的非隔室分析(NCA)计算了在给予1mg/kg的动物

中TRI130的平均终末半衰期长达84小时(表13)。单独地,组4中的一只动物具有TRI130的明显皮下积累,而该组中的另一只具有显著的早期ADA诱导,导致半衰期短得多。将稀疏采样和均匀加权用于NCA,并且从分析中排除明显受ADA影响的血清浓度。

[0376] 表13:给予TRI130的个体动物的NCA PK参数估计

采用稀疏采样的 NCA		均匀加权		
参数	单位	组 2	组 3	组 4
调整的 Rsq		0.964	0.992	0.983
HL λ_z	h	59.55	66.44	84.46
Tmax	h	0.25	0.25	0.25
Cmax	ug/ml	4.386	12.124	27.075
Cmax / D	kg*ug/ml/ug	0.018	0.024	0.027
Tlast	h	264	264	408
Clast	ug/ml	0.0573	0.317	0.309
AUCall	h*ug/ml	143.7	515.8	1329.7
AUCINF	h*ug/ml	148.6	546.2	1367.4
AUCINF / D	h*kg*ug/ml/ug	0.594	1.092	1.367
Vz	ml/kg	144.57	87.75	89.11
Cl	ml/h/kg	1.683	0.915	0.731
MRTlast	h	49.45	64.30	88.42
MRTINF	h	59.41	80.75	100.58
Vss	ml/kg	99.96	73.92	73.56

[0378] 除了NCA之外,使用预编译的WinNonlin®2隔室模型和适当的给药和加权方案,对个体动物和治疗组进行隔室分析。结果显示在图13中并且类似于NCA参数估计,对于没有显著ADA或部分皮下给药的组4中的一只动物(4003)的半衰期确定为接近89小时。组4中的动物4002随时间逐渐增加血清药物水平,并且在6小时具有Tmax(表14);因此,其数据在使用2隔室模型进行血管外给药,而不是静脉推注给药时最佳拟合。

[0379] 使用NCA或隔室分析确定的PK参数估计在治疗组之间不相似,因为随着随剂量增加半衰期增加并且清除率降低,这可能是由于靶介导的TRI130的结合。

[0380] 表14:给予单次IV剂量的TRI130的NHP的隔室分析

[0381]

治疗 (剂量 /途径)	NH P ID	V1 (mL/ h)	CL (mL/h/ kg)	V2 (mL/ h)	CLD2 (mL/ h/kg)	AUC (h*μ g/mL)	Alpha HL (h)	Beta HL (h)	Cmax (μg/m L)	Tma x (h)
0.25 mg/k g IV	2001	59.32	2.463	24.36	4.427	101.5	2.568	24.79	4.22	.25
0.25 mg/k g IV	2002	50.87	1.864	32.19	1.820	134.1	6.293	36.85	4.91	.25
0.25 mg/k g IV	2003	61.16	1.470	43.41	3.341	170.1	4.859	53.46	4.09	.25
组 2 平均值		56.54	1.917	32.7	3.028	130.4	4.32	35.45	4.42	.25
0.5 mg/k g IV	3001	41.66 4	0.874	25.19 3	1.293	572	7.569	58.99	12.0	.25
0.5 mg/k g IV	3002	45.70 3	1.072	41.35 4	3.339	467	4.180	60.72	10.94	.25
0.5 mg/k g IV	3003	38.93 9	1.058	28.97 3	2.692	473	3.966	47.98	12.84	.25
组 3 平均值		41.87	1.002	32.43	2.540	499	4.608	55.65	11.94	.25
1 mg/k g IV	4101	27.93	0.926	22.08	16.53 3	1080	0.511	37.85	35.81	.25
1 mg/k g IV	*400 2	76.83	0.854	16.02 4	0.133	1172	46.2	112.6	11.27	6
1 mg/k g IV	4003	48.22	0.706	25.34	0.492	1417	18.996	88.92	20.74	.25
组 4 平均值		39.31	0.826	45.2	5.22	74.22	4.15	5.6	74.22	2.17

[0382] *接受至少部分TRI130剂量SC,并使用SC模型分析参数估计

[0383] 使用采用稀疏采样和适当加权的WinNonlin®预编译模型#7分析组平均值

[0384] V1:第1(中央)隔室的体积

[0385] CL:从中央或第1隔室的清除率

[0386] V2:第2隔室的体积

[0387] CLD2:从第2隔室的清除率

[0388] AUC:浓度时间曲线下面积

[0389] Alpha HL:与宏常数 α 相关的半衰期[0390] Beta HL:与宏常数 β 相关的半衰期

[0391] Cmax:最大观察浓度

[0392] 食蟹猴中单剂量TRI130的耐受性

[0393] 以高达并包括1mg/kg的剂量水平对食蟹猴单剂量施用TRI130在临床上具有良好的耐受性。在这些剂量下,没有与测试物品相关的临床观察或体重、食物消耗、临床化学或凝血参数的变化。

[0394] TRI130的施用与外周血中淋巴细胞减少有关(图14)。在所有剂量的给药后2小时时间点观察到TRI130相关的淋巴细胞的瞬时减少。此外,通过血液学测量,与媒介物对照(组1)相比,组2组和组3的嗜碱性粒细胞计数似乎减少(图15),并且返回基线水平的时间较长。组4中淋巴细胞和嗜碱性粒细胞的平均减少较少,部分原因是一只动物的具有有限的响应,而一只动物有明显的皮下注射而非静脉注射,因此组4被排除在图14和15中所示的平均淋巴细胞和嗜碱性粒细胞数据之外。与媒介物对照组相比,所有给予TRI130的组的中性粒细胞增加(数据未显示)。使用血液学小组注意到的变化大多在给药后约1周回到基线水平。

[0395] TRI130的施用与临床化学(包括CRP)的变化或凝血参数的变化无关。

[0396] 血清细胞因子测量表明了一些细胞因子的最小峰值,包括T细胞细胞因子IL-10和IL-2和次级细胞因子如MCP-1。检测到的细胞因子的峰值水平在给药后2或6小时。总之,基于珠粒的多重细胞因子试剂盒用于测定23种单个细胞因子的水平,包括T-特异性细胞因子(如IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-17、IFN γ 、TNF α)和由其他细胞类型产生的细胞因子(如MCP-1)。表15中列出了研究中检测到的细胞因子的实例。值得注意的是,以1mg/kg剂量检测到的水平低于中等剂量组和低剂量组,然而具有更正常的IV推注药代动力学参数的动物4003具有与其他组更加类似的响应。组4中具有明显皮下剂量的另一动物(4002)对一些细胞因子的具有延迟的峰值响应,与较晚的T_{max}一致。通常,细胞因子水平在给药后96小时恢复至基线水平。最小的细胞因子分泌没有转化为任何可观察到的临床给药后事件或体重或食物摄入的变化(如上所述)。细胞因子分泌与TRI130的作用机制一致,当存在靶蛋白(CD123)时,其将导致系统中T细胞的一些活化。

[0397] 在0.25、0.5和1mg/kg的水平下,通过单次静脉内(慢推注)注射施用TRI130在食蟹猴中良好耐受。基于这些结果,未观察到不良反应水平(no-observed-adverse-effect level, NOAEL)被认为是1mg/kg。在高剂量组中,TRI130的血清半衰期估计为84小时,具有正常的清除率和分布体积。较低剂量具有更快的清除率和更短的半衰期估计值,表明靶标介导的TRI130与食蟹猴中的靶细胞结合。在食蟹猴的28天重复剂量GLP毒理学研究中,这些观察结果被证实并扩展到更高的剂量水平。

[0398] 表15:中试耐受性和PK中剂量组的血清细胞因子测量

IL-2 (pg/mL)												
动物编号												
时间 (h)	1001	1002	1003	2001	2002	2003	3001	3002	3003	4002**	4003	4101
-2	42.99	52.08	70.02	76.99	60.12	81.64	76.9	41.08	97.16	78.73	106.78	107.28
2*	55.76	51.55	53.32	246.18	159.64	221.29	166.71	86.29	192.19	109.13	223.75	137.68
6	82.8	60.68	58.67	190.48	117.8	178.14	115.89	74.43	136.17	107.15	157.95	164.69
24	69.55	55.59	69.55	143.35	78.45	119.31	88.21	56.5	139.8	137.23	103.91	120.8
48	50.47	58.67	62.33	91.49	54.72	99.24	74.84	41.08	102.32	89.56	88.89	120.57
96	40.83	60.84	63.64	69.51	62.99	75.07	74.84	36.36	101.84	83.33	79.99	136.56
IL-10 (pg/mL)												
时间 (h)	1001	1002	1003	2001	2002	2003	3001	3002	3003	4002	4003	4101
-2	40.27	35.8	78.98	39.22	16.6	71.08	15.15		28.55	24.47	62.01	78.63
2	46.96	31.32	44.73	630.12	174.18	576.67	115.32	26.19	216.4	55.71	410.84	90.55
6	74.59	43.62	43.62	372.62	84.78	179.93	74.77	14.35	97.4	66.75	100.11	157.86
24	71.28	43.62	59.15	150.06	31.29	100.78	48.18		123.88	69.12	63.59	60.43
48	38.04	34.68	56.94	49.44	29.02	71.08	21.47		41.12	27.57	83.39	64.38
96	35.8	48.07	55.83	44.9	26.76	60.82	30.13		48.96	41.58	37.67	85.77
IL-1ra (pg/mL)												
时间 (h)	1001	1002	1003	2001	2002	2003	3001	3002	3003	4002	4003	4101
-2	29.81	10.23	21.72	14.83	7.73	27.36	17.29	7.12	21.98	10.52	24.41	26.4
2	39.08	14.46	20.93	91.35	31.08	73.18	38.46	21.7	69.77	22.41	51.87	36.56
6	48.42	22.51	16.11	253.47	21.34	102.43	36.06	23.07	135.59	18.67	48.27	59.32
24	33.55	10.66	18.14	101.05	13.27	26.61	59.08	7.7	96.11	20.97	21.69	18.1
48	15.29	10.66	20.14	15.99	21.72	21.34	8.56	2.69	21.7	11.99	21.83	20.11
96	11.09	15.29	13.21	13.27	6.1	15.21	11.13	5.08	14.51	9.63	12.14	26.11
IL-6 (pg/mL)												
时间 (h)	1001	1002	1003	2001	2002	2003	3001	3002	3003	4002	4003	4101

[0399]

IL-2 (pg/mL)												
动物编号												
-2											1.61	
2	4.46	8.2	28.17	40.23	11.18	46.47	7.41		59.97	4.71	29.12	9.24
6	7.29	11.3		9.75		34.34	15.76		6.65	3.31	13.75	58.68
24	26.34			0.03		5.95	135.1			0.42		0.88
48												
96												0.3
MCP-1 (pg/mL)												
时间 (h)	1001	1002	1003	2001	2002	2003	3001	3002	3003	4002	4003	4101
-2	255.62	294.77	362.89	390.54	391.05	445.7	342.49	158.31	547.6	618.1	769.48	807.72
2	386.37	322.52	281.46	5860.97	1690.25	3737.21	1429.67	520.19	3744.09	918.3	5948.11	1144.13
6	563.16	393.99	316.14	2747.2	936.33	1720.26	669.27	491.71	1119.4	1063.89	1565.33	1972.29
24	484.46	346.71	378.37	1188.25	571.67	874.9	508.46	288.4	1126.98	1287.69	781.38	1043.59
48	285.74	398.27	379.72	518.2	435.71	634.29	358.73	211.71	672.02	789.58	706.93	1084.58
96	254.56	400.97	366.57	404.11	416.68	433.94	380.1	193.43	599.64	666.4	526.84	1167.58

[0400] **动物4002在6小时时具有TRI130的血清浓度Tmax表明皮下施用途径,并且表明TRI130在动物中的缓慢积累。与其他动物相比,这种动物的峰值细胞因子水平有所延迟。

[0401] 实施例15: TRI130在急性髓性白血病(AML)的播散性异种移植小鼠模型中的治疗功效

[0402] 为了检查TRI130在具有已建立的播散性肿瘤的小鼠中的治疗功效,使用了人急性髓性白血病的啮齿动物模型。使用经修饰以表达萤火虫荧光素酶的MOLM-13细胞以允许通过生物发光成像进行肿瘤定量。对于该研究,将100,000个MOLM-13Luc细胞静脉内注射到24只NSG雄性小鼠的侧尾静脉中。在开始处理之前,允许MOLM-13Luc细胞在小鼠中建立4天。将小鼠分成3组,每组8只小鼠。一组未接受任何额外处理作为对照。其余两组在第一次处理时接受了700万个人T细胞。处理在第4、8和12天的3 μ g PBS媒介物对照或TRI130组成。通过尾静脉静脉内施用处理。处理在0.2mL不含分子(媒介物对照)或含3 μ g TRI130的Dulbecco磷酸盐缓冲盐水(PBS)中递送。注射包括7百万纯化的人T细胞,仅用于第4天处理。TRI130处

理引起骨骼肿瘤负荷的快速显著降低(图16、图17和表16)。TRI130处理后残留的非骨骼肿瘤负荷扩展。在尸检和研究结束时,确定该残留肿瘤负荷与雄性生殖道相关并且在媒介物和TRI130组中观察到,主要区别在于没有骨骼肿瘤负荷。相对于仅T细胞对照,用TRI130处理雄性小鼠中已建立的播散性MOLM-13Luc肿瘤引起肿瘤负荷显著降低, $p<0.0001$ (表16)。仅MOLM-13Luc和媒介物对照组之间没有显著差异。通过TRI130处理改变了肿瘤负荷分布,其中骨骼位点清除了生物发光信号。

[0403] 表16:到第14天的平均肿瘤体积的统计学比较

利用 Tukey's HSD 方法的 JMP 重复测量 ANOVA 分析		
处理		p-值
[0404]	媒介物相对于 3 μ g TRI130	<.0001*
	媒介物相对于仅 MOLM-13	0.5385
	仅 MOLM-13 相对于 3 μ g TRI130	<.0001*

[0405] *表示 p 值 <0.05 显著性差异

[0406] 实施例16:抗CD123 x抗CD3 MGD006样分子的构建

[0407] 为了将TRI130活性与其他双特异性形式进行比较,产生抗CD123 x抗CD3双特异性抗体,其含有获自W02015/026892的MGD006的CD123和CD3结合结构域序列(核酸序列对应于SEQ ID NO:2和4;氨基酸序列对应于SEQ ID No:1和3),以Chichili等Sci Transl Med.2015年5月27;7(289):289ra82报道的形式进行工程改造,并添加Avidin-Flag-HIS序列以确保纯化。所得MGD006样构建体称为TRI168。

[0408] 实施例17:响应于TRI130和TRI168的人T细胞活化、细胞毒性和细胞因子释放

[0409] 为了比较体外TRI130和TRI168蛋白的活性,从正常供体外周血单核细胞(PBMC)中分离T细胞,并在CD123+肿瘤细胞(MOLM-13)存在下与各种浓度的TRI130和TRI168一起孵育。

[0410] 在培养24小时后通过流式细胞术评估T细胞活化。离心并除去上清液后,用50 μ l体积的下列染料标记抗体的混合物重悬细胞沉淀:CD69-FITC、CD5-PE、CD8-Pacific Blue、CD4-APC、CD25-PE-Cy7和7AAD,并在冰上孵育30分钟。将细胞洗涤两次并立即重悬于120 μ l体积中,然后在BD LSRII流式细胞仪中获得每个孔的50%。使用FlowJo软件分析样品文件,通过顺序地在前向和侧向散射上对7AAD⁻、CD5⁺、CD4⁺或CD8⁺T细胞(分别为7AAD⁻、CD5⁺CD4⁺或7AAD⁻CD5⁺CD8⁺)设门来计算具有上调的CD69和CD25的CD4⁺(CD8⁻)或CD8⁺T细胞的百分比。使用GraphPad Prism 7.0绘图。在测试的两种供体下,TRI130和TRI168在CD123+靶细胞存在下诱导相似的剂量依赖性T细胞活化(图18)。该图显示CD69和CD25阳性的CD4⁺和CD8⁺T细胞的百分比。用TRI130和TRI168测定CD4⁺和CD8⁺CD25⁺CD69⁺群体的EC50值,证明两种分子具有相似的效力。在不存在CD123+靶细胞时未观察到T细胞活化(未显示)。

[0411] 如上所述,在培养24小时后通过流式细胞术评估Molm-13细胞毒性。使用FlowJo软件分析样品文件,通过顺序地在前向和侧向散射上对7AAD⁻、CD5⁺细胞设门来定量细胞毒性。使用GraphPad Prism 7.0绘图。在测试的两种供体下,TRI130和TRI168诱导相似的剂量依赖性Molm-13细胞毒性(图19)。该图显示了与纯化的T细胞、TRI130和TRI168培养24小时后存活的Molm-13细胞的总数。

[0412] 使用多重分析物测定在24小时培养物上清液中测量通常由活化的T细胞产生的所

选细胞因子亚组(包括IFN γ 、IL-2、TNF α 和IL-10)的水平。在测试的两种供体下,在CD123+Molm-13靶细胞存在下,与TRI130相比,TRI168诱导更高的细胞因子分泌水平(图20)。

[0413] 包括表达高水平CD123的浆细胞样树突细胞和嗜碱性粒细胞的罕见正常免疫细胞群存在于PBMC样品中,并代表抗CD123 x抗CD3双特异性分子的靶标。为了检查在不存在外源添加的靶细胞的情况下由TRI130和TRI168诱导的细胞因子分泌水平,将正常供体PBMC与多种浓度的两种蛋白质培养24小时,并使用多重分析物测定法测量所得上清液中的细胞因子。与具有纯化的T细胞和MOLM-13细胞的培养物相似,与TRI130相比,TRI168诱导更高水平的IFN γ 、IL-2、TNF α 和IL-10(图21)。

[0414] 总之,这些结果证明了利用TRI130和MGD006样抗CD123 x抗CD3双特异性TRI168,外源添加的CD123+肿瘤细胞的体外T细胞活化和细胞毒性相当。值得注意的是,与TRI130相比,TRI168在纯化T细胞与Molm-13肿瘤细胞和正常供体PBMC样品的培养物中诱导更高水平的分泌T细胞细胞因子。在临床中,诱导强烈T细胞活化的药物可由于过量的细胞因子释放而引起一系列不良事件,称为“细胞因子释放综合征”(CRS)。释放的细胞因子引起全身性炎症反应,可导致危及生命的并发症,这可能限制药物施用。

[0415] 实施例18: TRI130诱导的AML细胞样品的细胞毒性

[0416] 为了确定TRI130是否能够在原代AML细胞中诱导细胞毒性,将来自AML受试者的PBMC样品与不同浓度的TRI130培养数天。在培养4天后通过流式细胞术评估AML细胞的细胞毒性。离心并除去上清液后,用50 μ l体积的下列染料标记抗体的混合物重悬细胞沉淀: CD69-FITC、CD5-APC、CD19-Pacific Blue、CD25-PE-Cy7和7AAD,并在冰上孵育30分钟。将细胞洗涤两次并立即重悬于120 μ l体积中,然后在BD LSRII流式细胞仪中获得每个孔的50%。使用FlowJo软件分析样品文件,通过顺序地在前向和侧向散射上对7AAD-、CD5-、CD19-、CD25-细胞设门来定量非B非T细胞隔室中的细胞毒性。使用GraphPad Prism 7.0绘图。在测试的两种供体中,TRI130诱导非B、非T AML细胞样品的剂量依赖性损失(图22)。该图显示培养96小时后存活的非B、非T细胞的总数。在24和48小时获得了类似的结果(数据未显示)。这些结果证明TRI130能够在原代人AML PBMC样品的培养物中诱导细胞毒性。

- [0001] 序列表
- [0002] <110> Aptevo Research and Development LLC
- [0003] Gabriela Hernandez-Hoyos
- [0004] Elaine T. Sewell
- [0005] Catherine J. McMahan
- [0006] David Bienvenue
- [0007] John W. Blankenship
- [0008] Danielle Mitchell
- [0009] Peter Pavlik
- [0010] <120> CD123结合蛋白和相关的组合物和方法
- [0011] <130> APV0-054/03W0 327714-2688
- [0012] <150> US 62/466,192
- [0013] <151> 2017-03-02
- [0014] <150> US 62/397,736
- [0015] <151> 2016-09-21
- [0016] <160> 316
- [0017] <170> PatentIn 3.5版
- [0018] <210> 1
- [0019] <211> 342
- [0020] <212> DNA
- [0021] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [0022] <220>
- [0023] <223> OMT1可变轻链结构域
- [0024] <400> 1
- [0025] gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
- [0026] atcaactgca agtccagcca cagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120
- [0027] tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca ttactgggc atctaccgg 180
- [0028] gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
- [0029] atcagcagcc tgcagctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtact 300
- [0030] cctccgacca ctttcggcgg agggaccaag gtggagatca aa 342
- [0031] <210> 2
- [0032] <211> 114
- [0033] <212> PRT
- [0034] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [0035] <220>
- [0036] <223> OMT1可变轻链结构域
- [0037] <400> 2
- [0038] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
- [0039] 1 5 10 15
- [0040] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser His Ser Val Leu Tyr Ser
- [0041] 20 25 30

[0042]	Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[0043]	35 40 45
[0044]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
[0045]	50 55 60
[0046]	Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[0047]	65 70 75 80
[0048]	Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
[0049]	85 90 95
[0050]	Tyr Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
[0051]	100 105 110
[0052]	Ile Lys
[0053]	<210> 3
[0054]	<211> 372
[0055]	<212> DNA
[0056]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0057]	<220>
[0058]	<223> OMT1可变重链结构域
[0059]	<400> 3
[0060]	gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
[0061]	tctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatggca tgagctgggt ccgccaggct 120
[0062]	ccaggaagg ggctggaggg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180
[0063]	gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
[0064]	ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagaaaag 300
[0065]	ttacgatatt ttgactggtt atccgatgct tttgatattc ggggccaagg gacaatggtc 360
[0066]	accgtctctt ca 372
[0067]	<210> 4
[0068]	<211> 124
[0069]	<212> PRT
[0070]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0071]	<220>
[0072]	<223> OMT1可变重链结构域
[0073]	<400> 4
[0074]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[0075]	1 5 10 15
[0076]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[0077]	20 25 30
[0078]	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Gly Val
[0079]	35 40 45
[0080]	Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[0081]	50 55 60
[0082]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[0083]	65 70 75 80

[0084]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0085]	85 90 95
[0086]	Ala Lys Glu Lys Leu Arg Tyr Phe Asp Trp Leu Ser Asp Ala Phe Asp
[0087]	100 105 110
[0088]	Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[0089]	115 120
[0090]	<210> 5
[0091]	<211> 36
[0092]	<212> DNA
[0093]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0094]	<220>
[0095]	<223> OMT1 CDR L1
[0096]	<400> 5
[0097]	cacagtgttt tatacagctc caacaataag aactac 36
[0098]	<210> 6
[0099]	<211> 12
[0100]	<212> PRT
[0101]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0102]	<220>
[0103]	<223> OMT1 CDR L1
[0104]	<400> 6
[0105]	His Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
[0106]	1 5 10
[0107]	<210> 7
[0108]	<211> 9
[0109]	<212> DNA
[0110]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0111]	<220>
[0112]	<223> OMT1 CDR L2
[0113]	<400> 7
[0114]	tgggcatct 9
[0115]	<210> 8
[0116]	<211> 3
[0117]	<212> PRT
[0118]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0119]	<220>
[0120]	<223> OMT1 CDR L2
[0121]	<400> 8
[0122]	Trp Ala Ser
[0123]	1
[0124]	<210> 9
[0125]	<211> 30

[0126] <212> DNA
[0127] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0128] <220>
[0129] <223> OMT1 CDR L3
[0130] <400> 9
[0131] cagcaatatt atagtactcc tccgaccact 30
[0132] <210> 10
[0133] <211> 10
[0134] <212> PRT
[0135] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0136] <220>
[0137] <223> OMT1 CDR L3
[0138] <400> 10
[0139] Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Thr
[0140] 1 5 10
[0141] <210> 11
[0142] <211> 24
[0143] <212> DNA
[0144] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0145] <220>
[0146] <223> OMT1 CDR H1
[0147] <400> 11
[0148] ggattcacct ttagcagcta tggc 24
[0149] <210> 12
[0150] <211> 8
[0151] <212> PRT
[0152] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0153] <220>
[0154] <223> OMT1 CDR H1
[0155] <400> 12
[0156] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
[0157] 1 5
[0158] <210> 13
[0159] <211> 24
[0160] <212> DNA
[0161] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0162] <220>
[0163] <223> OMT1 CDR H2
[0164] <400> 13
[0165] attagtggta gtggtggtag caca 24
[0166] <210> 14
[0167] <211> 8

[0168]	<212> PRT
[0169]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0170]	<220>
[0171]	<223> OMT1 CDR H2
[0172]	<400> 14
[0173]	Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr
[0174]	1 5
[0175]	<210> 15
[0176]	<211> 51
[0177]	<212> DNA
[0178]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0179]	<220>
[0180]	<223> OMT1 CDR H3
[0181]	<400> 15
[0182]	gcgaaagaaa agttacgata ttttgactgg ttatccgatg cttttgatat c 51
[0183]	<210> 16
[0184]	<211> 17
[0185]	<212> PRT
[0186]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0187]	<220>
[0188]	<223> OMT1 CDR H3
[0189]	<400> 16
[0190]	Ala Lys Glu Lys Leu Arg Tyr Phe Asp Trp Leu Ser Asp Ala Phe Asp
[0191]	1 5 10 15
[0192]	Ile
[0193]	<210> 17
[0194]	<211> 321
[0195]	<212> DNA
[0196]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0197]	<220>
[0198]	<223> DB8, DB60, DB65, DB280, DB331, DB415, DB435可变轻链结构域
[0199]	<400> 17
[0200]	gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
[0201]	atcacttgcc gggcaagtca gaggcattagc agctatctga attggtatca gcagaaacca 120
[0202]	gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[0203]	aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
[0204]	gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctctcac tttcggcgga 300
[0205]	ggtaccaagg tggagatcaa a 321
[0206]	<210> 18
[0207]	<211> 107
[0208]	<212> PRT
[0209]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0210]	<220>
[0211]	<223> DB8, DB60, DB65, DB280, DB331, DB415, DB435可变轻链结构域
[0212]	<400> 18
[0213]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[0214]	1 5 10 15
[0215]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[0216]	20 25 30
[0217]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[0218]	35 40 45
[0219]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[0220]	50 55 60
[0221]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[0222]	65 70 75 80
[0223]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu
[0224]	85 90 95
[0225]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[0226]	100 105
[0227]	<210> 19
[0228]	<211> 366
[0229]	<212> DNA
[0230]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0231]	<220>
[0232]	<223> DB8可变重链结构域
[0233]	<400> 19
[0234]	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
[0235]	tcctgcaagg catctggata catcttcacc gactactata tgcactgggt gcgtcaggcc 120
[0236]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgagcccta acagtggtaa cacaggctat 180
[0237]	gcacagaagt tccagggccg tgtcaccatg acccgcgaca cgtccacgag cacagtctac 240
[0238]	atggagctga gcagcctgcg ttctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatgcg 300
[0239]	gcggattacg gtgactacgt tgcttttgat atctggggcc aagggacaat ggtcaccgtc 360
[0240]	tcttca 366
[0241]	<210> 20
[0242]	<211> 122
[0243]	<212> PRT
[0244]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0245]	<220>
[0246]	<223> DB8可变重链结构域
[0247]	<400> 20
[0248]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[0249]	1 5 10 15
[0250]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr
[0251]	20 25 30

[0252]	Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[0253]	35 40 45
[0254]	Gly Trp Met Ser Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
[0255]	50 55 60
[0256]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[0257]	65 70 75 80
[0258]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0259]	85 90 95
[0260]	Ala Arg Asp Ala Ala Asp Tyr Gly Asp Tyr Val Ala Phe Asp Ile Trp
[0261]	100 105 110
[0262]	Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[0263]	115 120
[0264]	<210> 21
[0265]	<211> 18
[0266]	<212> DNA
[0267]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0268]	<220>
[0269]	<223> DB8, DB60, DB65, DB280, DB331, DB415, DB435 CDR L1
[0270]	<400> 21
[0271]	cagagcatta gcagctat 18
[0272]	<210> 22
[0273]	<211> 6
[0274]	<212> PRT
[0275]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0276]	<220>
[0277]	<223> DB8, DB60, DB65, DB280, DB331, DB415, DB435 CDR L1
[0278]	<400> 22
[0279]	Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[0280]	1 5
[0281]	<210> 23
[0282]	<211> 9
[0283]	<212> DNA
[0284]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0285]	<220>
[0286]	<223> DB8, DB60, DB65, DB280, DB331, DB415, DB435 CDR L2
[0287]	<400> 23
[0288]	gctgcatcc 9
[0289]	<210> 24
[0290]	<211> 3
[0291]	<212> PRT
[0292]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0293]	<220>

[0294] <223> DB8, DB60, DB65, DB280, DB331, DB415, DB435 CDR L2
[0295] <400> 24
[0296] Ala Ala Ser
[0297] 1
[0298] <210> 25
[0299] <211> 27
[0300] <212> DNA
[0301] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0302] <220>
[0303] <223> DB8, DB60, DB65, DB280, DB331, DB415, DB435 CDR L3
[0304] <400> 25
[0305] caacagagtt acagtacccc tctcact 27
[0306] <210> 26
[0307] <211> 9
[0308] <212> PRT
[0309] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0310] <220>
[0311] <223> DB8, DB60, DB65, DB280, DB331, DB415, DB435 CDR L3
[0312] <400> 26
[0313] Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
[0314] 1 5
[0315] <210> 27
[0316] <211> 24
[0317] <212> DNA
[0318] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0319] <220>
[0320] <223> DB8和DB60 CDR H1
[0321] <400> 27
[0322] ggatacatct tcaccgacta ctat 24
[0323] <210> 28
[0324] <211> 8
[0325] <212> PRT
[0326] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0327] <220>
[0328] <223> DB8 CDR H1
[0329] <400> 28
[0330] Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr Tyr
[0331] 1 5
[0332] <210> 29
[0333] <211> 24
[0334] <212> DNA
[0335] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0336] <220>
 [0337] <223> DB8 CDR H2
 [0338] <400> 29
 [0339] atgagcccta acagtggtaa caca 24
 [0340] <210> 30
 [0341] <211> 8
 [0342] <212> PRT
 [0343] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0344] <220>
 [0345] <223> DB8 CDR H2
 [0346] <400> 30
 [0347] Met Ser Pro Asn Ser Gly Asn Thr
 [0348] 1 5
 [0349] <210> 31
 [0350] <211> 45
 [0351] <212> DNA
 [0352] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0353] <220>
 [0354] <223> DB8 CDR H3
 [0355] <400> 31
 [0356] gcgagagatg cggcggatta cgggtgactac gttgcttttg atatc 45
 [0357] <210> 32
 [0358] <211> 15
 [0359] <212> PRT
 [0360] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0361] <220>
 [0362] <223> DB8 CDR H3
 [0363] <400> 32
 [0364] Ala Arg Asp Ala Ala Asp Tyr Gly Asp Tyr Val Ala Phe Asp Ile
 [0365] 1 5 10 15
 [0366] <210> 33
 [0367] <211> 357
 [0368] <212> DNA
 [0369] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0370] <220>
 [0371] <223> DB60可变重链结构域
 [0372] <400> 33
 [0373] caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
 [0374] tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgtcaggcc 120
 [0375] cctggacaag ggcttgagtg gatgggggtg atcaacccta acagtgggtga cacaagctat 180
 [0376] gcacagaagt tccagggccg tgtcaccatg acccgcgaca cgtccacgag cacagtctac 240
 [0377] atggagctga gcagcctgcg ttctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcaggatagt 300

[0378] agtgggtccg gggcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 357
 [0379] <210> 34
 [0380] <211> 119
 [0381] <212> PRT
 [0382] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0383] <220>
 [0384] <223> DB60可变重链结构域
 [0385] <400> 34
 [0386] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 [0387] 1 5 10 15
 [0388] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 [0389] 20 25 30
 [0390] Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 [0391] 35 40 45
 [0392] Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
 [0393] 50 55 60
 [0394] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 [0395] 65 70 75 80
 [0396] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0397] 85 90 95
 [0398] Ala Gln Asp Ser Ser Gly Ser Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 [0399] 100 105 110
 [0400] Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 [0401] 115
 [0402] <210> 35
 [0403] <211> 24
 [0404] <212> DNA
 [0405] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0406] <220>
 [0407] <223> DB60 CDR H1
 [0408] <400> 35
 [0409] ggatacacct tcaccagcta ctat 24
 [0410] <210> 36
 [0411] <211> 8
 [0412] <212> PRT
 [0413] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0414] <220>
 [0415] <223> DB60 CDR H1
 [0416] <400> 36
 [0417] Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr
 [0418] 1 5
 [0419] <210> 37

[0420] <211> 24
[0421] <212> DNA
[0422] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0423] <220>
[0424] <223> DB60 CDR H2
[0425] <400> 37
[0426] atcaacccta acagtgggtga caca 24
[0427] <210> 38
[0428] <211> 8
[0429] <212> PRT
[0430] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0431] <220>
[0432] <223> DB60 CDR H2
[0433] <400> 38
[0434] Ile Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr
[0435] 1 5
[0436] <210> 39
[0437] <211> 36
[0438] <212> DNA
[0439] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0440] <220>
[0441] <223> DB60 CDR H3
[0442] <400> 39
[0443] gcgcaggata gtagtgggttc cggggctttt gatatc 36
[0444] <210> 40
[0445] <211> 12
[0446] <212> PRT
[0447] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0448] <220>
[0449] <223> DB60 CDR H3
[0450] <400> 40
[0451] Ala Gln Asp Ser Ser Gly Ser Gly Ala Phe Asp Ile
[0452] 1 5 10
[0453] <210> 41
[0454] <211> 369
[0455] <212> DNA
[0456] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0457] <220>
[0458] <223> DB65可变重链结构域
[0459] <400> 41
[0460] caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
[0461] tectgcaagg catctggata caccttcacc ggctactata tgcactgggt gcgtcaggcc 120

[0462] cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccta acagtggtaa cacaggctat 180
 [0463] gcacagaagt tccagggccg tgtcaccatg acccgcgaca cgtccacgag cacagtctac 240
 [0464] atggagctga gcagcctgcg ttctgaggac acggccgtgt attactgtgc gaaagaggaa 300
 [0465] ccgatttttg gagtggttat ggatgctttt gatatctggg gccaaaggac aatggtcacc 360
 [0466] gtctcctca 369
 [0467] <210> 42
 [0468] <211> 123
 [0469] <212> PRT
 [0470] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0471] <220>
 [0472] <223> DB65可变重链结构域
 [0473] <400> 42
 [0474] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 [0475] 1 5 10 15
 [0476] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 [0477] 20 25 30
 [0478] Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 [0479] 35 40 45
 [0480] Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
 [0481] 50 55 60
 [0482] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 [0483] 65 70 75 80
 [0484] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0485] 85 90 95
 [0486] Ala Lys Glu Glu Pro Ile Phe Gly Val Val Met Asp Ala Phe Asp Ile
 [0487] 100 105 110
 [0488] Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 [0489] 115 120
 [0490] <210> 43
 [0491] <211> 24
 [0492] <212> DNA
 [0493] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0494] <220>
 [0495] <223> DB65 CDR H1
 [0496] <400> 43
 [0497] ggatacacct tcaccggcta ctat 24
 [0498] <210> 44
 [0499] <211> 8
 [0500] <212> PRT
 [0501] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0502] <220>
 [0503] <223> DB65 CDR H1

[0504]	<400> 44
[0505]	Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr
[0506]	1 5
[0507]	<210> 45
[0508]	<211> 24
[0509]	<212> DNA
[0510]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0511]	<220>
[0512]	<223> DB65 CDR H2
[0513]	<400> 45
[0514]	atgaacccta acagtggtaa caca 24
[0515]	<210> 46
[0516]	<211> 8
[0517]	<212> PRT
[0518]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0519]	<220>
[0520]	<223> DB65 CDR H2
[0521]	<400> 46
[0522]	Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr
[0523]	1 5
[0524]	<210> 47
[0525]	<211> 48
[0526]	<212> DNA
[0527]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0528]	<220>
[0529]	<223> DB65 CDR H3
[0530]	<400> 47
[0531]	gcgaaagagg aaccgatttt tggagtgggtt atggatgctt ttgatatc 48
[0532]	<210> 48
[0533]	<211> 16
[0534]	<212> PRT
[0535]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0536]	<220>
[0537]	<223> DB65 CDR H3
[0538]	<400> 48
[0539]	Ala Lys Glu Glu Pro Ile Phe Gly Val Val Met Asp Ala Phe Asp Ile
[0540]	1 5 10 15
[0541]	<210> 49
[0542]	<211> 321
[0543]	<212> DNA
[0544]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0545]	<220>

- [0546] <223> DB82可变轻链结构域
- [0547] <400> 49
- [0548] gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60
- [0549] atcacttgcc gggcaagtca gaccataaac aactatttga actggtatca gcagaaacca 120
- [0550] gggaaagccc ctaagtcct gatctattct gcatctactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
- [0551] cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
- [0552] gaagattttg caacttacta ctgtcaccag agttacactt cacctctcac tttcggcgga 300
- [0553] ggtaccaagg tggagatcaa a 321
- [0554] <210> 50
- [0555] <211> 107
- [0556] <212> PRT
- [0557] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [0558] <220>
- [0559] <223> DB82可变轻链结构域
- [0560] <400> 50
- [0561] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
- [0562] 1 5 10 15
- [0563] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Asn Asn Tyr
- [0564] 20 25 30
- [0565] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
- [0566] 35 40 45
- [0567] Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
- [0568] 50 55 60
- [0569] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
- [0570] 65 70 75 80
- [0571] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Tyr Thr Ser Pro Leu
- [0572] 85 90 95
- [0573] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
- [0574] 100 105
- [0575] <210> 51
- [0576] <211> 363
- [0577] <212> DNA
- [0578] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [0579] <220>
- [0580] <223> DB82可变重链结构域
- [0581] <400> 51
- [0582] gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgcctc 60
- [0583] tectgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccagget 120
- [0584] ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagtt attagtgcca atagtgtggt tctaggccat 180
- [0585] gcggactctg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
- [0586] ctgcaaataa acagcctgcg cgccgaggac acggccgtat attactgtgc gagagtgggc 300
- [0587] tatagcagct cggtgatgc ttttgatata tggggccaag ggacaatggt caccgtctcc 360

[0588] tcg 363
 [0589] <210> 52
 [0590] <211> 121
 [0591] <212> PRT
 [0592] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0593] <220>
 [0594] <223> DB82可变重链结构域
 [0595] <400> 52
 [0596] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 [0597] 1 5 10 15
 [0598] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 [0599] 20 25 30
 [0600] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [0601] 35 40 45
 [0602] Ser Val Ile Ser Ala Asn Ser Ala Gly Leu Gly His Ala Asp Ser Val
 [0603] 50 55 60
 [0604] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 [0605] 65 70 75 80
 [0606] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0607] 85 90 95
 [0608] Ala Arg Val Gly Tyr Ser Ser Ser Ala Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly
 [0609] 100 105 110
 [0610] Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 [0611] 115 120
 [0612] <210> 53
 [0613] <211> 18
 [0614] <212> DNA
 [0615] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0616] <220>
 [0617] <223> DB82 CDR L1
 [0618] <400> 53
 [0619] cagaccataa acaactat 18
 [0620] <210> 54
 [0621] <211> 6
 [0622] <212> PRT
 [0623] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0624] <220>
 [0625] <223> DB82 CDR L1
 [0626] <400> 54
 [0627] Gln Thr Ile Asn Asn Tyr
 [0628] 1 5
 [0629] <210> 55

[0630] <211> 9
[0631] <212> DNA
[0632] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0633] <220>
[0634] <223> DB82 CDR L2
[0635] <400> 55
[0636] tctgcatct 9
[0637] <210> 56
[0638] <211> 3
[0639] <212> PRT
[0640] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0641] <220>
[0642] <223> DB82 CDR L2
[0643] <400> 56
[0644] Ser Ala Ser
[0645] 1
[0646] <210> 57
[0647] <211> 27
[0648] <212> DNA
[0649] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0650] <220>
[0651] <223> DB82 CDR L3
[0652] <400> 57
[0653] caccagagtt acacttcacc tctcact 27
[0654] <210> 58
[0655] <211> 9
[0656] <212> PRT
[0657] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0658] <220>
[0659] <223> DB82 CDR L3
[0660] <400> 58
[0661] His Gln Ser Tyr Thr Ser Pro Leu Thr
[0662] 1 5
[0663] <210> 59
[0664] <211> 24
[0665] <212> DNA
[0666] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0667] <220>
[0668] <223> DB82 CDR H1
[0669] <400> 59
[0670] ggattcacct ttagcagcta tgcc 24
[0671] <210> 60

[0672] <211> 8
[0673] <212> PRT
[0674] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0675] <220>
[0676] <223> DB82 CDR H1
[0677] <400> 60
[0678] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
[0679] 1 5
[0680] <210> 61
[0681] <211> 24
[0682] <212> DNA
[0683] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0684] <220>
[0685] <223> DB82 CDR H2
[0686] <400> 61
[0687] attagtgccca atagtgtctgg tcta 24
[0688] <210> 62
[0689] <211> 8
[0690] <212> PRT
[0691] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0692] <220>
[0693] <223> DB82 CDR H2
[0694] <400> 62
[0695] Ile Ser Ala Asn Ser Ala Gly Leu
[0696] 1 5
[0697] <210> 63
[0698] <211> 42
[0699] <212> DNA
[0700] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0701] <220>
[0702] <223> DB82 CDR H3
[0703] <400> 63
[0704] gcgagagtgg gctatagcag ctcggctgat gcttttgata tc 42
[0705] <210> 64
[0706] <211> 14
[0707] <212> PRT
[0708] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0709] <220>
[0710] <223> DB82 CDR H3
[0711] <400> 64
[0712] Ala Arg Val Gly Tyr Ser Ser Ser Ala Asp Ala Phe Asp Ile
[0713] 1 5 10

[0714]	<210> 65
[0715]	<211> 336
[0716]	<212> DNA
[0717]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0718]	<220>
[0719]	<223> DB83可变轻链结构域
[0720]	<400> 65
[0721]	gatgttgatga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
[0722]	atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gagacaacta tttggattgg 120
[0723]	tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
[0724]	tccgggggtcc ctgaccgttt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
[0725]	agccgtgtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctac aactggcca 300
[0726]	ctcactttcg gccctggtac caaagtggat atcaaa 336
[0727]	<210> 66
[0728]	<211> 112
[0729]	<212> PRT
[0730]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0731]	<220>
[0732]	<223> DB83可变轻链结构域
[0733]	<400> 66
[0734]	Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
[0735]	1 5 10 15
[0736]	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
[0737]	20 25 30
[0738]	Asn Gly Asp Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
[0739]	35 40 45
[0740]	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
[0741]	50 55 60
[0742]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[0743]	65 70 75 80
[0744]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
[0745]	85 90 95
[0746]	Thr His Trp Pro Leu Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
[0747]	100 105 110
[0748]	<210> 67
[0749]	<211> 375
[0750]	<212> DNA
[0751]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0752]	<220>
[0753]	<223> DB83可变重链结构域
[0754]	<400> 67
[0755]	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

[0756] tcctgcaagg catctggata caccttcaact agctatgcta tgcattgggt gcgtcaggcc 120
 [0757] cctggacaag ggcttgagt gatgggactt gttgatcctg aagatgggtga aacaatatat 180
 [0758] gcagagaagt tccagggccg tgtcaccatg acccgcgaca cgtccacgag cacagtctac 240
 [0759] atggagctga gcagcctgcg ttctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagacgaacg 300
 [0760] tattactatg atagtagtgg ttcccgttat gcttttgata tctggggcca agggaccacg 360
 [0761] gtcaccgtct cttca 375
 [0762] <210> 68
 [0763] <211> 125
 [0764] <212> PRT
 [0765] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0766] <220>
 [0767] <223> DB83可变重链结构域
 [0768] <400> 68
 [0769] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 [0770] 1 5 10 15
 [0771] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 [0772] 20 25 30
 [0773] Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 [0774] 35 40 45
 [0775] Gly Leu Val Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Glu Lys Phe
 [0776] 50 55 60
 [0777] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 [0778] 65 70 75 80
 [0779] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0780] 85 90 95
 [0781] Ala Arg Arg Thr Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Ser Arg Tyr Ala Phe
 [0782] 100 105 110
 [0783] Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 [0784] 115 120 125
 [0785] <210> 69
 [0786] <211> 33
 [0787] <212> DNA
 [0788] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0789] <220>
 [0790] <223> DB83 CDR L1
 [0791] <400> 69
 [0792] cagagcctcc tgcatagtaa tggagacaac tat 33
 [0793] <210> 70
 [0794] <211> 11
 [0795] <212> PRT
 [0796] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0797] <220>

[0798] <223> DB83 CDR L1
[0799] <400> 70
[0800] Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asp Asn Tyr
[0801] 1 5 10
[0802] <210> 71
[0803] <211> 9
[0804] <212> DNA
[0805] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0806] <220>
[0807] <223> DB83 CDR L2
[0808] <400> 71
[0809] ttgggttct 9
[0810] <210> 72
[0811] <211> 3
[0812] <212> PRT
[0813] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0814] <220>
[0815] <223> DB83 CDR L2
[0816] <400> 72
[0817] Leu Gly Ser
[0818] 1
[0819] <210> 73
[0820] <211> 27
[0821] <212> DNA
[0822] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0823] <220>
[0824] <223> DB83 CDR L3
[0825] <400> 73
[0826] atgcaagcta cacactggcc actcact 27
[0827] <210> 74
[0828] <211> 9
[0829] <212> PRT
[0830] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0831] <220>
[0832] <223> DB83 CDR L3
[0833] <400> 74
[0834] Met Gln Ala Thr His Trp Pro Leu Thr
[0835] 1 5
[0836] <210> 75
[0837] <211> 24
[0838] <212> DNA
[0839] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0840] <220>
[0841] <223> DB83 CDR H1
[0842] <400> 75
[0843] ggatacacct tcactagcta tgct 24
[0844] <210> 76
[0845] <211> 8
[0846] <212> PRT
[0847] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0848] <220>
[0849] <223> DB83 CDR H1
[0850] <400> 76
[0851] Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Ala
[0852] 1 5
[0853] <210> 77
[0854] <211> 24
[0855] <212> DNA
[0856] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0857] <220>
[0858] <223> DB83 CDR H2
[0859] <400> 77
[0860] gttgatcctg aagatgggtga aaca 24
[0861] <210> 78
[0862] <211> 8
[0863] <212> PRT
[0864] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0865] <220>
[0866] <223> DB83 CDR H2
[0867] <400> 78
[0868] Val Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr
[0869] 1 5
[0870] <210> 79
[0871] <211> 54
[0872] <212> DNA
[0873] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0874] <220>
[0875] <223> DB83 CDR H3
[0876] <400> 79
[0877] gcgagacgaa cgtattacta tgatagtagt ggttcccgtt atgcttttga tate 54
[0878] <210> 80
[0879] <211> 18
[0880] <212> PRT
[0881] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0882]	<220>
[0883]	<223> DB83 CDR H3
[0884]	<400> 80
[0885]	Ala Arg Arg Thr Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Ser Arg Tyr Ala Phe
[0886]	1 5 10 15
[0887]	Asp Ile
[0888]	<210> 81
[0889]	<211> 321
[0890]	<212> DNA
[0891]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0892]	<220>
[0893]	<223> DB86可变轻链结构域
[0894]	<400> 81
[0895]	gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60
[0896]	atcacttgcc gggcaagtca gggcatcaga aatgatttag gttggtatca gcagaaacca 120
[0897]	gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatecactt tgcaatcagg ggtcccatca 180
[0898]	cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
[0899]	gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacggtg cccccctcac tttcggcgga 300
[0900]	ggtaccaagg tggagatcaa a 321
[0901]	<210> 82
[0902]	<211> 107
[0903]	<212> PRT
[0904]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0905]	<220>
[0906]	<223> DB86可变轻链结构域
[0907]	<400> 82
[0908]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[0909]	1 5 10 15
[0910]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
[0911]	20 25 30
[0912]	Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[0913]	35 40 45
[0914]	Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[0915]	50 55 60
[0916]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[0917]	65 70 75 80
[0918]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Gly Ala Pro Leu
[0919]	85 90 95
[0920]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[0921]	100 105
[0922]	<210> 83
[0923]	<211> 360

[0924]	<212> DNA
[0925]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0926]	<220>
[0927]	<223> DB86可变重链结构域
[0928]	<400> 83
[0929]	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
[0930]	tcctgcaagg catctggata tatgttcagt ggccattctg cacactgggt gcgtcaggcc 120
[0931]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccta acagtggtaa cacaggctat 180
[0932]	gcacagaagt tccagggccg tgtcaccatg acccgcgaca cgtccacgag cacagtctac 240
[0933]	atggagctga gcagcctgcg ttctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatagc 300
[0934]	agtggctggt acgatgtctt tgactactgg ggccagggga ccctggtcac cgtctcctca 360
[0935]	<210> 84
[0936]	<211> 120
[0937]	<212> PRT
[0938]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0939]	<220>
[0940]	<223> DB86可变重链结构域
[0941]	<400> 84
[0942]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[0943]	1 5 10 15
[0944]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Met Phe Ser Gly His
[0945]	20 25 30
[0946]	Ser Ala His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[0947]	35 40 45
[0948]	Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
[0949]	50 55 60
[0950]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[0951]	65 70 75 80
[0952]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0953]	85 90 95
[0954]	Ala Arg Asp Ser Ser Gly Trp Tyr Asp Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[0955]	100 105 110
[0956]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[0957]	115 120
[0958]	<210> 85
[0959]	<211> 18
[0960]	<212> DNA
[0961]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0962]	<220>
[0963]	<223> DB86 CDR L1
[0964]	<400> 85
[0965]	cagggcatca gaaatgat 18

[0966] <210> 86
[0967] <211> 6
[0968] <212> PRT
[0969] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0970] <220>
[0971] <223> DB86 CDR L1
[0972] <400> 86
[0973] Gln Gly Ile Arg Asn Asp
[0974] 1 5
[0975] <210> 87
[0976] <211> 9
[0977] <212> DNA
[0978] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0979] <220>
[0980] <223> DB86 CDR L2
[0981] <400> 87
[0982] gctgcatcc 9
[0983] <210> 88
[0984] <211> 3
[0985] <212> PRT
[0986] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0987] <220>
[0988] <223> DB86 CDR L2
[0989] <400> 88
[0990] Ala Ala Ser
[0991] 1
[0992] <210> 89
[0993] <211> 24
[0994] <212> DNA
[0995] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0996] <220>
[0997] <223> DB86 CDR L3
[0998] <400> 89
[0999] caacagagtt acggtgcccc cctc 24
[1000] <210> 90
[1001] <211> 9
[1002] <212> PRT
[1003] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1004] <220>
[1005] <223> DB86 CDR L3
[1006] <400> 90
[1007] Gln Gln Ser Tyr Gly Ala Pro Leu Thr

[1008]	1	5
[1009]	<210>	91
[1010]	<211>	24
[1011]	<212>	DNA
[1012]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)
[1013]	<220>	
[1014]	<223>	DB86 CDR H1
[1015]	<400>	91
[1016]	ggatatatgt tcagtggcca ttct 24	
[1017]	<210>	92
[1018]	<211>	8
[1019]	<212>	PRT
[1020]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)
[1021]	<220>	
[1022]	<223>	DB86 CDR H1
[1023]	<400>	92
[1024]	Gly Tyr Met Phe Ser Gly His Ser	
[1025]	1	5
[1026]	<210>	93
[1027]	<211>	24
[1028]	<212>	DNA
[1029]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)
[1030]	<220>	
[1031]	<223>	DB86 CDR H2
[1032]	<400>	93
[1033]	atgaacccta acagtggtaa caca 24	
[1034]	<210>	94
[1035]	<211>	8
[1036]	<212>	PRT
[1037]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)
[1038]	<220>	
[1039]	<223>	DB86 CDR H2
[1040]	<400>	94
[1041]	Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr	
[1042]	1	5
[1043]	<210>	95
[1044]	<211>	39
[1045]	<212>	DNA
[1046]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)
[1047]	<220>	
[1048]	<223>	DB86 CDR H3
[1049]	<400>	95

[1050] gcgagagata gcagtggctg gtacgatgtc ttgactac 39
 [1051] <210> 96
 [1052] <211> 13
 [1053] <212> PRT
 [1054] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [1055] <220>
 [1056] <223> DB86 CDR H3
 [1057] <400> 96
 [1058] Ala Arg Asp Ser Ser Gly Trp Tyr Asp Val Phe Asp Tyr
 [1059] 1 5 10
 [1060] <210> 97
 [1061] <211> 378
 [1062] <212> DNA
 [1063] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [1064] <220>
 [1065] <223> DB280可变重链结构域
 [1066] <400> 97
 [1067] caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagggt 60
 [1068] tcctgcaagg catctggata cagcctcaac ttatactata tgcactgggt gcgtcaggcc 120
 [1069] cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacceta acagtggtaa cacaggctat 180
 [1070] gcacagaagt tccagggccg tgtcaccatg acccgcgaca cgtccacgag cacagtctac 240
 [1071] atggagctga gcagcctgcg ttctgaggac acggccgtgt attactgtgc gaggctcgat 300
 [1072] tgtagtggtg gtagctgcta ctccgaatat gatgcttttg atatctgggg ccaagggacc 360
 [1073] acggtcaccg tctcctca 378
 [1074] <210> 98
 [1075] <211> 126
 [1076] <212> PRT
 [1077] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [1078] <220>
 [1079] <223> DB280可变重链结构域
 [1080] <400> 98
 [1081] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 [1082] 1 5 10 15
 [1083] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Asn Leu Tyr
 [1084] 20 25 30
 [1085] Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 [1086] 35 40 45
 [1087] Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
 [1088] 50 55 60
 [1089] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 [1090] 65 70 75 80
 [1091] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[1092]	85	90	95
[1093]	Ala Ser Leu Asp Cys Ser Gly Gly Ser Cys Tyr Ser Glu Tyr Asp Ala		
[1094]	100	105	110
[1095]	Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
[1096]	115	120	125
[1097]	<210> 99		
[1098]	<211> 24		
[1099]	<212> DNA		
[1100]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1101]	<220>		
[1102]	<223> DB280 CDR H1		
[1103]	<400> 99		
[1104]	ggatacagcc tcaacttata ctat 24		
[1105]	<210> 100		
[1106]	<211> 8		
[1107]	<212> PRT		
[1108]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1109]	<220>		
[1110]	<223> DB280 CDR H1		
[1111]	<400> 100		
[1112]	Gly Tyr Ser Leu Asn Leu Tyr Tyr		
[1113]	1 5		
[1114]	<210> 101		
[1115]	<211> 24		
[1116]	<212> DNA		
[1117]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1118]	<220>		
[1119]	<223> DB280 CDR H2		
[1120]	<400> 101		
[1121]	atgaacccta acagtggtaa caca 24		
[1122]	<210> 102		
[1123]	<211> 8		
[1124]	<212> PRT		
[1125]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1126]	<220>		
[1127]	<223> DB280 CDR H2		
[1128]	<400> 102		
[1129]	Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr		
[1130]	1 5		
[1131]	<210> 103		
[1132]	<211> 57		
[1133]	<212> DNA		

- [1134] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [1135] <220>
 [1136] <223> DB280 CDR H3
 [1137] <400> 103
 [1138] gcgagcctcg attgtagtgg tggtagctgc tactccgaat atgatgcttt tgatatc 57
 [1139] <210> 104
 [1140] <211> 19
 [1141] <212> PRT
 [1142] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [1143] <220>
 [1144] <223> DB280 CDR H3
 [1145] <400> 104
 [1146] Ala Ser Leu Asp Cys Ser Gly Gly Ser Cys Tyr Ser Glu Tyr Asp Ala
 [1147] 1 5 10 15
 [1148] Phe Asp Ile
 [1149] <210> 105
 [1150] <211> 357
 [1151] <212> DNA
 [1152] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [1153] <220>
 [1154] <223> DB331可变重链结构域
 [1155] <400> 105
 [1156] caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagggt 60
 [1157] tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgtcaggcc 120
 [1158] cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccta acagtggtaa cacaggctat 180
 [1159] gcacagaagt tccagggccg tgtcaccatg acccgcgaca cgtccacgag cacagtctac 240
 [1160] atggagctga gcagcctgcg ttctgaggac acggccgtgt attactgtgc aacagatctc 300
 [1161] gcgggggaag ccttgttcga cccctggggc cagggcaccc tggtcaccgt ctcctca 357
 [1162] <210> 106
 [1163] <211> 119
 [1164] <212> PRT
 [1165] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [1166] <220>
 [1167] <223> DB331可变重链结构域
 [1168] <400> 106
 [1169] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 [1170] 1 5 10 15
 [1171] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 [1172] 20 25 30
 [1173] Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 [1174] 35 40 45
 [1175] Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

[1176]	50	55	60
[1177]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr		
[1178]	65	70	75 80
[1179]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[1180]	85	90	95
[1181]	Ala Thr Asp Leu Ala Gly Glu Ala Leu Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly		
[1182]	100	105	110
[1183]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[1184]	115		
[1185]	<210> 107		
[1186]	<211> 24		
[1187]	<212> DNA		
[1188]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1189]	<220>		
[1190]	<223> DB331 CDR H1		
[1191]	<400> 107		
[1192]	ggatacacct tcaccagcta ctat 24		
[1193]	<210> 108		
[1194]	<211> 8		
[1195]	<212> PRT		
[1196]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1197]	<220>		
[1198]	<223> DB331 CDR H1		
[1199]	<400> 108		
[1200]	Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr		
[1201]	1 5		
[1202]	<210> 109		
[1203]	<211> 24		
[1204]	<212> DNA		
[1205]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1206]	<220>		
[1207]	<223> DB331 CDR H2		
[1208]	<400> 109		
[1209]	atgaacccta acagtggtaa caca 24		
[1210]	<210> 110		
[1211]	<211> 8		
[1212]	<212> PRT		
[1213]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1214]	<220>		
[1215]	<223> DB331 CDR H2		
[1216]	<400> 110		
[1217]	Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr		

[1218]	1	5	
[1219]	<210>	111	
[1220]	<211>	36	
[1221]	<212>	DNA	
[1222]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)	
[1223]	<220>		
[1224]	<223>	DB331 CDR H3	
[1225]	<400>	111	
[1226]	gcaacagatc tcgcggggga agccttgttc gacccc 36		
[1227]	<210>	112	
[1228]	<211>	12	
[1229]	<212>	PRT	
[1230]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)	
[1231]	<220>		
[1232]	<223>	DB331 CDR H3	
[1233]	<400>	112	
[1234]	Ala Thr Asp Leu Ala Gly Glu Ala Leu Phe Asp Pro		
[1235]	1	5	10
[1236]	<210>	113	
[1237]	<211>	351	
[1238]	<212>	DNA	
[1239]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)	
[1240]	<220>		
[1241]	<223>	DB415可变重链结构域	
[1242]	<400>	113	
[1243]	gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctg'gcctc 60		
[1244]	tcctgtgcag cctctggaat caccttcagt agttatggca tgcattgggt ccgccaggct 120		
[1245]	ccaggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtaa cagagtctat 180		
[1246]	gtggactctg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240		
[1247]	ctgcaaatga acagcctgcg cgccgaggac acggccgtat attactgtgc gagagatact 300		
[1248]	aatgatgctt ttgatatctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc a 351		
[1249]	<210>	114	
[1250]	<211>	117	
[1251]	<212>	PRT	
[1252]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)	
[1253]	<220>		
[1254]	<223>	DB415可变重链结构域	
[1255]	<400>	114	
[1256]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[1257]	1	5	10 15
[1258]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ser Tyr		
[1259]		20	25 30

[1260]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1261]	35 40 45
[1262]	Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Asn Arg Val Tyr Val Asp Ser Val
[1263]	50 55 60
[1264]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1265]	65 70 75 80
[1266]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1267]	85 90 95
[1268]	Ala Arg Asp Thr Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
[1269]	100 105 110
[1270]	Val Thr Val Ser Ser
[1271]	115
[1272]	<210> 115
[1273]	<211> 24
[1274]	<212> DNA
[1275]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1276]	<220>
[1277]	<223> DB415 CDR H1
[1278]	<400> 115
[1279]	ggaatcacct tcagtagtta tggc 24
[1280]	<210> 116
[1281]	<211> 8
[1282]	<212> PRT
[1283]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1284]	<220>
[1285]	<223> DB415 CDR H1
[1286]	<400> 116
[1287]	Gly Ile Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
[1288]	1 5
[1289]	<210> 117
[1290]	<211> 24
[1291]	<212> DNA
[1292]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1293]	<220>
[1294]	<223> DB415 CDR H2
[1295]	<400> 117
[1296]	attagttgga atagtggtta caga 24
[1297]	<210> 118
[1298]	<211> 8
[1299]	<212> PRT
[1300]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1301]	<220>

[1302]	<223> DB415 CDR H2
[1303]	<400> 118
[1304]	Ile Ser Trp Asn Ser Gly Asn Arg
[1305]	1 5
[1306]	<210> 119
[1307]	<211> 30
[1308]	<212> DNA
[1309]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1310]	<220>
[1311]	<223> DB415 CDR H3
[1312]	<400> 119
[1313]	gcgagagata ctaatgatgc ttttgatata 30
[1314]	<210> 120
[1315]	<211> 10
[1316]	<212> PRT
[1317]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1318]	<220>
[1319]	<223> DB415 CDR H3
[1320]	<400> 120
[1321]	Ala Arg Asp Thr Asn Asp Ala Phe Asp Ile
[1322]	1 5 10
[1323]	<210> 121
[1324]	<211> 357
[1325]	<212> DNA
[1326]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1327]	<220>
[1328]	<223> DB435可变重链结构域
[1329]	<400> 121
[1330]	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
[1331]	tcctgcaagg catctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgtcaggcc 120
[1332]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggctgg atcaccctc acaatgtaa cataaagtat 180
[1333]	gcacgggagt tccagggccg tgtcaccatg acccgcgaca cgtccacgag cacagtctac 240
[1334]	atggagctga gcagcctgcg ttctgaggac acggccgtgt attactgtgc gaaagatctg 300
[1335]	aactggaacg cagcctttga ctactggggc caggggaccc tggtcaccgt ctctca 357
[1336]	<210> 122
[1337]	<211> 119
[1338]	<212> PRT
[1339]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1340]	<220>
[1341]	<223> DB435可变重链结构域
[1342]	<400> 122
[1343]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

[1344]	1	5	10	15
[1345]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr			
[1346]	20	25	30	
[1347]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
[1348]	35	40	45	
[1349]	Gly Trp Ile Thr Pro His Asn Gly Asn Ile Lys Tyr Ala Arg Glu Phe			
[1350]	50	55	60	
[1351]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr			
[1352]	65	70	75	80
[1353]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[1354]	85	90	95	
[1355]	Ala Lys Asp Leu Asn Trp Asn Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly			
[1356]	100	105	110	
[1357]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
[1358]	115			
[1359]	<210> 123			
[1360]	<211> 24			
[1361]	<212> DNA			
[1362]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[1363]	<220>			
[1364]	<223> DB435 CDR H1			
[1365]	<400> 123			
[1366]	ggaggcacct tcagcagcta tgct 24			
[1367]	<210> 124			
[1368]	<211> 8			
[1369]	<212> PRT			
[1370]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[1371]	<220>			
[1372]	<223> DB435 CDR H1			
[1373]	<400> 124			
[1374]	Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala			
[1375]	1	5		
[1376]	<210> 125			
[1377]	<211> 24			
[1378]	<212> DNA			
[1379]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[1380]	<220>			
[1381]	<223> DB435 CDR H2			
[1382]	<400> 125			
[1383]	atcacccctc acaatggtaa cata 24			
[1384]	<210> 126			
[1385]	<211> 8			

[1386]	<212> PRT
[1387]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1388]	<220>
[1389]	<223> DB435 CDR H2
[1390]	<400> 126
[1391]	Ile Thr Pro His Asn Gly Asn Ile
[1392]	1 5
[1393]	<210> 127
[1394]	<211> 36
[1395]	<212> DNA
[1396]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1397]	<220>
[1398]	<223> DB435 CDR H3
[1399]	<400> 127
[1400]	gcgaaagatc tgaactggaa cgcagccttt gactac 36
[1401]	<210> 128
[1402]	<211> 12
[1403]	<212> PRT
[1404]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1405]	<220>
[1406]	<223> DB435 CDR H3
[1407]	<400> 128
[1408]	Ala Lys Asp Leu Asn Trp Asn Ala Ala Phe Asp Tyr
[1409]	1 5 10
[1410]	<210> 129
[1411]	<211> 2340
[1412]	<212> DNA
[1413]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1414]	<220>
[1415]	<223> OMT1 VHVL x TSC456 scFv-Fc-scFv
[1416]	TRI129
[1417]	<400> 129
[1418]	atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
[1419]	gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc 120
[1420]	tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agctatggca tgagctgggt ccgccaggct 180
[1421]	ccagggaagg ggctggaggg ggtctcagct attagtggtg gtggtggtag cacatactac 240
[1422]	gcagactccg tgaaggccg gtccaccatc tccagagaca attccaagaa cagctgtat 300
[1423]	ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagaaaag 360
[1424]	ttacgatatt ttgactggtt atccgatgct tttgatatct ggggccaagg gacaatggtc 420
[1425]	accgtctctt caggtggagg cggttcaggc ggaggtggat ccggcggtgg cggctccggt 480
[1426]	ggcgccgat ctgacatcgt gatgaccag tctccagact ccctggctgt gtctctgggc 540
[1427]	gagagggccca ccatcaactg caagtccagc cacagtgttt tatacagctc caacaataag 600

[1428]	aactacttag cttggtacca gcagaaacca ggacagcctc ctaagctgct catttactgg	660
[1429]	gcatctaccc gggaatccgg ggtccctgac cgattcagtg gcagcgggtc tgggacagat	720
[1430]	ttcactctca ccatcagcag cctgcaggt gaagatgtgg cagtttatta ctgtcagcaa	780
[1431]	tattatagta ctctccgac cactttcggc ggagggacca aggtggagat caaatcctcg	840
[1432]	agtgagecca aatcttctga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc	900
[1433]	gcgggtgcac cgtcagtcctt cctcttcccc caaaaacca aggacaccct catgatctcc	960
[1434]	cggacccttg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag	1020
[1435]	ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcc agacaaagcc gcgggaggag	1080
[1436]	cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtctcaccg tcctgcacca ggactggctg	1140
[1437]	aatggcaagg aatacaagtg cgcggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa	1200
[1438]	accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc	1260
[1439]	cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatcca	1320
[1440]	agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccagc	1380
[1441]	cctcccgctg tggactccga cggctcctt ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag	1440
[1442]	agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac	1500
[1443]	cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggttccg gaggaggggg ttcaggtggg	1560
[1444]	ggaggttctg gcggcggggg aagcccttca caggtgcaac tgggtgcagag tggacccgag	1620
[1445]	gttaaaaaac cagggtcctc cgttaaggtt agctgcaaag cctctggcta cacattttcc	1680
[1446]	aggagtacaa tgactgggt gaggcaggct cctggacagg gactcgagt gatcgggtat	1740
[1447]	atcaacccat ctagcgcta taccaattac aaccaaaagt ttaaggaccg agttaccatt	1800
[1448]	accgtgaca aatccaccag tacagcttat atggagctgt catctcttag gtccgaggac	1860
[1449]	actgctgttt attactgcgc tcgtcctcag gttcactatg actataatgg ttttcctac	1920
[1450]	tggggtcagg gaacctggt gactgtctct tctggcgtg gaggcagcgg tgggggtggg	1980
[1451]	tctggaggcg gtggcagtg cggcggaggc tctgatattc agatgactca gtctcctagc	2040
[1452]	actctcagcg ccagcgtggg ggatcgtgtg acaatgactt gctccgctag cagtagtgtg	2100
[1453]	tcttacatga attggtatca gcagaagccc gggaaagcac ctaagcgtg gatctatgac	2160
[1454]	tcttccaagc tggcaagtgg tgtccctca cggttctctg gctcaggttc tggtagtgac	2220
[1455]	tatactttga ctatctctc cctccagccc gatgatttcg ctacctatta ttgtcagcag	2280
[1456]	tggagccgta acccaccac tttcggaggc ggtaccaaag tggagatcaa gaggtcataa	2340
[1457]	<210> 130	
[1458]	<211> 759	
[1459]	<212> PRT	
[1460]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[1461]	<220>	
[1462]	<223> OMT1 VHVL x TSC456 scFv-Fc-scFv	
[1463]	TRI129	
[1464]	<400> 130	
[1465]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[1466]	1 5 10 15	
[1467]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[1468]	20 25 30	
[1469]	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Gly Val	

[1470]	35	40	45
[1471]	Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[1472]	50	55	60
[1473]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[1474]	65	70	75
[1475]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[1476]	85	90	95
[1477]	Ala Lys Glu Lys Leu Arg Tyr Phe Asp Trp Leu Ser Asp Ala Phe Asp		
[1478]	100	105	110
[1479]	Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly		
[1480]	115	120	125
[1481]	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
[1482]	130	135	140
[1483]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly		
[1484]	145	150	155
[1485]	Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser His Ser Val Leu Tyr Ser		
[1486]	165	170	175
[1487]	Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln		
[1488]	180	185	190
[1489]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val		
[1490]	195	200	205
[1491]	Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr		
[1492]	210	215	220
[1493]	Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln		
[1494]	225	230	235
[1495]	Tyr Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu		
[1496]	245	250	255
[1497]	Ile Lys Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys		
[1498]	260	265	270
[1499]	Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu		
[1500]	275	280	285
[1501]	Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu		
[1502]	290	295	300
[1503]	Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys		
[1504]	305	310	315
[1505]	Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys		
[1506]	325	330	335
[1507]	Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu		
[1508]	340	345	350
[1509]	Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala		
[1510]	355	360	365
[1511]	Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys		

[1512]	370	375	380
[1513]	Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser		
[1514]	385	390	395 400
[1515]	Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys		
[1516]	405	410	415
[1517]	Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln		
[1518]	420	425	430
[1519]	Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly		
[1520]	435	440	445
[1521]	Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		
[1522]	450	455	460
[1523]	Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn		
[1524]	465	470	475 480
[1525]	His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly		
[1526]	485	490	495
[1527]	Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ser Gln Val		
[1528]	500	505	510
[1529]	Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val		
[1530]	515	520	525
[1531]	Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met		
[1532]	530	535	540
[1533]	His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr		
[1534]	545	550	555 560
[1535]	Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp		
[1536]	565	570	575
[1537]	Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu		
[1538]	580	585	590
[1539]	Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg		
[1540]	595	600	605
[1541]	Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly		
[1542]	610	615	620
[1543]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly		
[1544]	625	630	635 640
[1545]	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr		
[1546]	645	650	655
[1547]	Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met		
[1548]	660	665	670
[1549]	Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln		
[1550]	675	680	685
[1551]	Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu		
[1552]	690	695	700
[1553]	Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp		

[1554]	705	710	715	720
[1555]	Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr			
[1556]		725	730	735
[1557]	Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr			
[1558]		740	745	750
[1559]	Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser			
[1560]	755			
[1561]	<210> 131			
[1562]	<211> 2334			
[1563]	<212> DNA			
[1564]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[1565]	<220>			
[1566]	<223> OMT1 VLVH x TSC456 scFv-Fc-scFv TRI130			
[1567]	<400> 131			
[1568]	atggaagcac cagcgagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60		
[1569]	gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc	120		
[1570]	atcaactgca agtccagcca cagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct	180		
[1571]	tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca ttactgggc atctaccggt	240		
[1572]	gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc	300		
[1573]	atcagcagcc tgcagctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtact	360		
[1574]	cctccgacca ctttcggcgg agggaccaag gtggagatca aaggtggagg cggttcaggc	420		
[1575]	ggaggtggat ccggcggtgg cggtccggt ggcgcggtat ctgaggtgca gctgttggag	480		
[1576]	tctgggggag gcttgtaca gcctgggggg tccctgagac tctcctgtgc agcctctgga	540		
[1577]	ttcaccttta gcagctatgg catgagctgg gtccgccagg ctccaggga ggggctggag	600		
[1578]	gggtctcag ctattagtgg tagtggtgg agcacatact acgcagactc cgtgaagggc	660		
[1579]	cggttcacca tctccagaga caattccaag aacacgtgt atctgcaaat gaacagcctg	720		
[1580]	agagccgagg acacggccgt atattactgt gcgaaagaaa agttacgata ttttgactgg	780		
[1581]	ttatccgatg cttttgatat ctggggccaa gggacaatgg tcaccgtctc ctgagtgag	840		
[1582]	cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgc cagcacctga agccgcgggt	900		
[1583]	gcaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc	960		
[1584]	cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac	1020		
[1585]	tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac	1080		
[1586]	aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc	1140		
[1587]	aaggaataca agtgcgcggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc	1200		
[1588]	tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggat	1260		
[1589]	gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tccaagcagc	1320		
[1590]	atgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc	1380		
[1591]	gtgtggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg	1440		
[1592]	tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgtccc gtgatgcatg aggtctctgca caaccactac	1500		
[1593]	acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt tccggaggag ggggttcagg tgggggaggt	1560		
[1594]	tctggcggcg ggggaagccc ttacaggtg caactggtgc agagtggacc cgaggttaaa	1620		
[1595]	aaaccagggt cctccgttaa ggtagctgc aaagcctctg gctacacatt ttccaggagt	1680		

[1596]	acaatgcact gggtagaggca ggctcctgga cagggactcg agtggatcgg gtatatcaac	1740
[1597]	ccatctagcg cctataccaa ttacaaccaa aagtttaagg accgagttac cattaccgct	1800
[1598]	gacaaatcca ccagtacagc ttatatggag ctgtcatctc ttaggtccga ggacactgct	1860
[1599]	gtttattact gcgctcgtec tcaggttcac tatgactata atggttttcc ctactggggt	1920
[1600]	caggaacccc tggtagactgt ctcttctggc ggtggaggca gcggtggggg tgggtctgga	1980
[1601]	ggcggtaggca gtggcggcgg aggctctgat attcagatga ctcagtctcc tagcactctc	2040
[1602]	agcgccagcg tgggggatcg tgtgacaatg acttgctccg ctagcagtag tgtgtcttac	2100
[1603]	atgaattggg atcagcagaa gcccgggaaa gcacctaagc gctggatcta tgactcttcc	2160
[1604]	aagctggcaa gtgggtgtccc ctcacggttc tctggctcag gttctgttac tgactatact	2220
[1605]	ttgactatct cctccctcca gcccgatgat ttcgctacct attattgtca gcagtggagc	2280
[1606]	cgtaaccac ccactttcgg aggcggtacc aaagtggaga tcaagaggtc ataa	2334
[1607]	<210>	132
[1608]	<211>	757
[1609]	<212>	PRT
[1610]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1611]	<220>	
[1612]	<223>	OMT1 VLVH x TSC456 scFv-Fc-scFv TRI130
[1613]	<400>	132
[1614]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly	
[1615]	1 5 10 15	
[1616]	Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser His Ser Val Leu Tyr Ser	
[1617]	20 25 30	
[1618]	Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln	
[1619]	35 40 45	
[1620]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val	
[1621]	50 55 60	
[1622]	Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr	
[1623]	65 70 75 80	
[1624]	Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln	
[1625]	85 90 95	
[1626]	Tyr Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu	
[1627]	100 105 110	
[1628]	Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly	
[1629]	115 120 125	
[1630]	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly	
[1631]	130 135 140	
[1632]	Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly	
[1633]	145 150 155 160	
[1634]	Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly	
[1635]	165 170 175	
[1636]	Lys Gly Leu Glu Gly Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr	
[1637]	180 185 190	

[1638]	Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn		
[1639]	195	200	205
[1640]	Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp		
[1641]	210	215	220
[1642]	Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Glu Lys Leu Arg Tyr Phe Asp Trp		
[1643]	225	230	235 240
[1644]	Leu Ser Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val		
[1645]	245	250	255
[1646]	Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro		
[1647]	260	265	270
[1648]	Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro		
[1649]	275	280	285
[1650]	Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr		
[1651]	290	295	300
[1652]	Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn		
[1653]	305	310	315 320
[1654]	Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg		
[1655]	325	330	335
[1656]	Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val		
[1657]	340	345	350
[1658]	Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser		
[1659]	355	360	365
[1660]	Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys		
[1661]	370	375	380
[1662]	Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp		
[1663]	385	390	395 400
[1664]	Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe		
[1665]	405	410	415
[1666]	Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu		
[1667]	420	425	430
[1668]	Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe		
[1669]	435	440	445
[1670]	Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly		
[1671]	450	455	460
[1672]	Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr		
[1673]	465	470	475 480
[1674]	Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Ser		
[1675]	485	490	495
[1676]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ser Gln Val Gln Leu		
[1677]	500	505	510
[1678]	Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val		
[1679]	515	520	525

[1680]	Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp
[1681]	530 535 540
[1682]	Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn
[1683]	545 550 555 560
[1684]	Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
[1685]	565 570 575
[1686]	Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
[1687]	580 585 590
[1688]	Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
[1689]	595 600 605
[1690]	Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[1691]	610 615 620
[1692]	Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[1693]	625 630 635 640
[1694]	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
[1695]	645 650 655
[1696]	Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys
[1697]	660 665 670
[1698]	Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
[1699]	675 680 685
[1700]	Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
[1701]	690 695 700
[1702]	Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
[1703]	705 710 715 720
[1704]	Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
[1705]	725 730 735
[1706]	Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
[1707]	740 745 750
[1708]	Glu Ile Lys Arg Ser
[1709]	755
[1710]	<210> 133
[1711]	<211> 2313
[1712]	<212> DNA
[1713]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1714]	<220>
[1715]	<223> DB8 VHVL x TSC456 scFv-Fc-scFv TRI123
[1716]	<400> 133
[1717]	atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggetcccaga taccaccggt 60
[1718]	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 120
[1719]	tcctgcaagg catctggata catcttcacc gactactata tgcactgggt gcgtcaggcc 180
[1720]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgagcccta acagtggtaa cacaggctat 240
[1721]	gcacagaagt tccagggccg tgtcaccatg acccgcgaca cgtccacgag cacagtctac 300

[1722]	atggagctga gcagcctgcg ttctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatgcg	360
[1723]	gcggattacg gtgactacgt tgcttttgat atctggggcc aagggaacaat ggtcaccgtc	420
[1724]	tcttcaggcg gcggcggcag cggcggcggc ggcagcggcg gcggaggctc cggcggcggc	480
[1725]	ggcagcgaca tccagatgac ccagtctcca tcttccctgt ctgcatctgt aggagacaga	540
[1726]	gtcaccatca cttgccgggc aagtcagagc attagcagct atctgaattg gtatcagcag	600
[1727]	aaaccaggga aagcccctaa gtcctgatc tatgctgcat ccagtttgca aagtggggtc	660
[1728]	ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagctctg	720
[1729]	caacctgaag attttgcaac ttactactgt caacagagtt acagtacccc tctcactttc	780
[1730]	ggcggaggta ccaaggtgga gatcaaatcc tcgagtgagc ccaaattctc tgacaaaact	840
[1731]	cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa gccgcgggtg caccgtcagt ctctctcttc	900
[1732]	ccccaaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggaacc ctgaggtcac atgcgtgggtg	960
[1733]	gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag	1020
[1734]	gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc	1080
[1735]	agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggaatacaa gtgcgcggtc	1140
[1736]	tccaacaaag ccctccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc	1200
[1737]	cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa gaaccagtc	1260
[1738]	agcctgacct gcctgtgcaa aggtctctat ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc	1320
[1739]	aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc	1380
[1740]	ttcttcctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc	1440
[1741]	tcattgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg	1500
[1742]	tctccgggtt ccggaggagg ggggttcaggt gggggagggt ctggcggcgg gggaagccct	1560
[1743]	tcacaggtgc aactgggtgca gagtggaccc gaggttaaaa aaccagggtc ctccgttaag	1620
[1744]	gttagctgca aagcctctgg ctacacattt tccaggagta caatgcactg ggtgaggcag	1680
[1745]	gctcctggac agggactcga gtggatcggg tatatcaacc catctagcgc ctataccaat	1740
[1746]	tacaacaaa agtttaagga ccgagttacc attaccgtg acaaattccac cagtacagct	1800
[1747]	tatatggagc tgtcatctct taggtccgag gacactgtg tttattactg cgctcgtcct	1860
[1748]	caggttcact atgactataa tggttttccc tactggggtc aggggaaccct ggtgactgtc	1920
[1749]	tcttctggcg gtggaggcag cgggtgggggt ggggtctggag gcggtggcag tggcggcgga	1980
[1750]	ggctctgata ttcagatgac tcagtctcct agcactetca gcgccagcgt gggggatcgt	2040
[1751]	gtgacaatga cttgtccgc tagcagtagt gtgtcttaca tgaattgta tcagcagaag	2100
[1752]	cccgggaaag cacctaagcg ctggatctat gactcttcca agctggcaag tgggtgtccc	2160
[1753]	tcacggttct ctggctcagg ttctgggtact gactatactt tgactatctc ctccctccag	2220
[1754]	ccgatgatt tcgtacctt ttattgtcag cagtggagcc gtaaccacc cactttcgga	2280
[1755]	ggcgtacca aagtggagat caagaggtca taa	2313
[1756]	<210>	134
[1757]	<211>	750
[1758]	<212>	PRT
[1759]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1760]	<220>	
[1761]	<223>	DB8 VHVL x TSC456 scFv-Fc-scFv TRI123
[1762]	<400>	134
[1763]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	

[1764]	1	5	10	15
[1765]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr			
[1766]	20	25	30	
[1767]	Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
[1768]	35	40	45	
[1769]	Gly Trp Met Ser Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe			
[1770]	50	55	60	
[1771]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr			
[1772]	65	70	75	80
[1773]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[1774]	85	90	95	
[1775]	Ala Arg Asp Ala Ala Asp Tyr Gly Asp Tyr Val Ala Phe Asp Ile Trp			
[1776]	100	105	110	
[1777]	Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly			
[1778]	115	120	125	
[1779]	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile			
[1780]	130	135	140	
[1781]	Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg			
[1782]	145	150	155	160
[1783]	Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn			
[1784]	165	170	175	
[1785]	Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala			
[1786]	180	185	190	
[1787]	Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly			
[1788]	195	200	205	
[1789]	Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp			
[1790]	210	215	220	
[1791]	Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe			
[1792]	225	230	235	240
[1793]	Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser			
[1794]	245	250	255	
[1795]	Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala			
[1796]	260	265	270	
[1797]	Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu			
[1798]	275	280	285	
[1799]	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser			
[1800]	290	295	300	
[1801]	His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu			
[1802]	305	310	315	320
[1803]	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr			
[1804]	325	330	335	
[1805]	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn			

[1806]	340							345							350							
[1807]	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Ala	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro						
[1808]	355							360							365							
[1809]	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln						
[1810]	370							375							380							
[1811]	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val						
[1812]	385	390							395							400						
[1813]	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val						
[1814]	405							410							415							
[1815]	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro						
[1816]	420							425							430							
[1817]	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr						
[1818]	435							440							445							
[1819]	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val						
[1820]	450							455							460							
[1821]	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu						
[1822]	465	470							475							480						
[1823]	Ser	Pro	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly						
[1824]	485							490							495							
[1825]	Gly	Gly	Ser	Pro	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Val						
[1826]	500							505							510							
[1827]	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr						
[1828]	515							520							525							
[1829]	Thr	Phe	Ser	Arg	Ser	Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln						
[1830]	530							535							540							
[1831]	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Ala	Tyr	Thr	Asn						
[1832]	545	550							555							560						
[1833]	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser						
[1834]	565							570							575							
[1835]	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr						
[1836]	580							585							590							
[1837]	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	His	Tyr	Asp	Tyr	Asn	Gly						
[1838]	595							600							605							
[1839]	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly						
[1840]	610							615							620							
[1841]	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly						
[1842]	625	630							635							640						
[1843]	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Thr	Leu	Ser	Ala	Ser						
[1844]	645							650							655							
[1845]	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser						
[1846]	660							665							670							
[1847]	Tyr	Met	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Arg	Trp						

[1848]	675	680	685
[1849]	Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser		
[1850]	690	695	700
[1851]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln		
[1852]	705	710	715
[1853]	Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro		
[1854]	725	730	735
[1855]	Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser		
[1856]	740	745	750
[1857]	<210> 135		
[1858]	<211> 2307		
[1859]	<212> DNA		
[1860]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1861]	<220>		
[1862]	<223> DB8 VLVH x TSC456 scFv-Fc-scFv TRI124		
[1863]	<400> 135		
[1864]	atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60	
[1865]	gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	120	
[1866]	atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatctga attggtatca gcagaaacca	180	
[1867]	gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggccccatca	240	
[1868]	aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct	300	
[1869]	gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctctcac tttcggcgga	360	
[1870]	ggtaccaagg tggagatcaa aggcggcggc ggcagcggcg gcggcggcag cggcggcgga	420	
[1871]	ggctccggcg gcggcggcag ccagggtcag ctgggtcagc ctggggctga ggtgaagaag	480	
[1872]	cctggggcct cagtgaaggt ttctgcaag gcatctggat acatcttcac cgactactat	540	
[1873]	atgcactggg tgcgtcaggc ccctggacaa gggcttgagt ggatgggatg gatgagccct	600	
[1874]	aacagtggta acacaggcta tgcacagaag ttccagggcc gtgtcaccat gaccgcgcac	660	
[1875]	acgtccacga gcacagtcta catggagctg agcagcctgc gttctgagga cacggccgtg	720	
[1876]	tattactgtg cgagagatgc ggcggttac ggtgactacg ttgcttttga tatctggggc	780	
[1877]	caagggacaa tggtcaccgt ctctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca	840	
[1878]	tgcccaccgt gccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccca	900	
[1879]	aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac	960	
[1880]	gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat	1020	
[1881]	aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc	1080	
[1882]	ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaaat acaagtgcgc ggtctccaac	1140	
[1883]	aaagccctcc cagcccccac cgagaaaacc atctccaaag ccaaaggga gccccgagaa	1200	
[1884]	ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg	1260	
[1885]	acctgcctgg tcaaaggett ctatccaagc gacatgcggc tggagtggga gagcaatggg	1320	
[1886]	cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctctcttctc	1380	
[1887]	ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc	1440	
[1888]	tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg	1500	
[1889]	ggttccggag gagggggttc aggtggggga ggttctggcg gcgggggaag cccttcacag	1560	

[1890]	gtgcaactgg tgcagagtgg acccgagggtt aaaaaaccag ggtcctccgt taaggtagc	1620
[1891]	tgcaaagcct ctggctacac atttccagg agtacaatgc actgggtgag gcaggctcct	1680
[1892]	ggacaggac tcgagtggat cgggtatatac aacccatcta gcgcctatac caattacaac	1740
[1893]	caaaagttaa aggaccgagt taccattacc gctgacaaat ccaccagtac agcttatatg	1800
[1894]	gagctgtcat ctcttaggtc cgaggacact gctgtttatt actgcgctcg tcctcagggt	1860
[1895]	cactatgact ataatggttt tccctactgg ggtcaggga ccctgggtgac tgtctcttct	1920
[1896]	ggcgggtggag gcagcgggtg ggggtgggtct ggaggcggg gcagtggcgg cggaggctct	1980
[1897]	gatattcaga tgactcagtc tcctagcact ctacgcgcca gcgtggggga tcgtgtgaca	2040
[1898]	atgacttgct ccgctagcag tagtgtgtct tacatgaatt ggtatcagca gaagcccggg	2100
[1899]	aaagcaccta agcgttgat ctatgactct tccaagctgg caagtgggtg cccctcacgg	2160
[1900]	ttctctggct caggttctgg tactgactat actttgacta tctcctcct ccagcccgat	2220
[1901]	gatttcgcta cctattattg tcagcagtgg agccgtaacc caccacttt cggaggcgg	2280
[1902]	accaaagtgg agatcaagag gtcataa	2307
[1903]	<210>	136
[1904]	<211>	748
[1905]	<212>	PRT
[1906]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1907]	<220>	
[1908]	<223>	DB8 VLVH x TSC456 scFv-Fc-scFv TRI124
[1909]	<400>	136
[1910]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[1911]	1 5 10 15	
[1912]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr	
[1913]	20 25 30	
[1914]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[1915]	35 40 45	
[1916]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[1917]	50 55 60	
[1918]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[1919]	65 70 75 80	
[1920]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu	
[1921]	85 90 95	
[1922]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser	
[1923]	100 105 110	
[1924]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln	
[1925]	115 120 125	
[1926]	Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser	
[1927]	130 135 140	
[1928]	Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr Tyr	
[1929]	145 150 155 160	
[1930]	Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly	
[1931]	165 170 175	

[1932]	Trp Met Ser Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln		
[1933]		180	185
[1934]	Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met		190
[1935]		195	200
[1936]	Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala		205
[1937]		210	215
[1938]	Arg Asp Ala Ala Asp Tyr Gly Asp Tyr Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly		220
[1939]		225	230
[1940]	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp		235
[1941]		245	250
[1942]	Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala		255
[1943]		260	265
[1944]	Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile		270
[1945]		275	280
[1946]	Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu		285
[1947]		290	295
[1948]	Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His		300
[1949]		305	310
[1950]	Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg		315
[1951]		325	330
[1952]	Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys		335
[1953]		340	345
[1954]	Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu		350
[1955]		355	360
[1956]	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr		365
[1957]		370	375
[1958]	Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu		380
[1959]		385	390
[1960]	Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp		395
[1961]		405	410
[1962]	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val		415
[1963]		420	425
[1964]	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp		430
[1965]		435	440
[1966]	Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His		445
[1967]		450	455
[1968]	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		460
[1969]		465	470
[1970]	Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly		475
[1971]		485	490
[1972]	Ser Pro Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys		495
[1973]		500	505
			510

[1974]	Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe	
[1975]	515	520 525
[1976]	Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu	
[1977]	530	535 540
[1978]	Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn	
[1979]	545	550 555 560
[1980]	Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser	
[1981]	565	570 575
[1982]	Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val	
[1983]	580	585 590
[1984]	Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro	
[1985]	595	600 605
[1986]	Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly	
[1987]	610	615 620
[1988]	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser	
[1989]	625	630 635 640
[1990]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[1991]	645	650 655
[1992]	Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met	
[1993]	660	665 670
[1994]	Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr	
[1995]	675	680 685
[1996]	Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser	
[1997]	690	695 700
[1998]	Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp	
[1999]	705	710 715 720
[2000]	Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr	
[2001]	725	730 735
[2002]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser	
[2003]	740	745
[2004]	<210> 137	
[2005]	<211> 2313	
[2006]	<212> DNA	
[2007]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[2008]	<220>	
[2009]	<223> DB8 VHVL x TSC456 scFv-Fc-scFv TRI137	
[2010]	<400> 137	
[2011]	atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggcctcccaga taccaccggt 60	
[2012]	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 120	
[2013]	tcctgcaagg catctggata catcttcacc gactactata tgcactgggt gcgtcaggcc 180	
[2014]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgagcccta acagtggtaa cacaggctat 240	
[2015]	gcacagaagt tccagggccg tgtcacatg acccgcgaca cgtccacgag cacagtctac 300	

[2016]	atggagctga gcagcctgcg ttctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatgcg	360
[2017]	gcggattacg gtgactacgt tgcttttgat atctggggcc aagggaacaat ggtcaccgtc	420
[2018]	tcttcagggtg gaggcggttc aggcggaggt ggatccggcg gtggcggtc cgggtggcggc	480
[2019]	ggatctgaca tccagatgac ccagtctcca tcttccctgt ctgcatctgt aggagacaga	540
[2020]	gtcaccatca cttgccgggc aagtcagagc attagcagct atctgaattg gtatcagcag	600
[2021]	aaaccaggga aagcccctaa gtcctgatac tatgctgcat ccagtttgca aagtggggtc	660
[2022]	ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagctctg	720
[2023]	caacctgaag attttgcaac ttactactgt caacagagtt acagtacccc tctcactttc	780
[2024]	ggcggaggta ccaaggtgga gatcaaatcc tcgagtgagc ccaaattctc tgacaaaact	840
[2025]	cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa gccgcgggtg caccgtcagt ctctctcttc	900
[2026]	ccccaaaaac ccaaggacac cctcatgata tcccgacccc ctgaggtcac atgcgtgggtg	960
[2027]	gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag	1020
[2028]	gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc	1080
[2029]	agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggaatacaa gtgcgcggtc	1140
[2030]	tccaacaaag ccctccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc	1200
[2031]	cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa gaaccagtc	1260
[2032]	agcctgacct gcctgggtcaa aggttcttat ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc	1320
[2033]	aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc	1380
[2034]	ttcttctctt acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc	1440
[2035]	tcattgtccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg	1500
[2036]	tctccgggtt ccggaggagg ggggttcaggt gggggagggt ctggcggcgg gggaagccct	1560
[2037]	tcacaggtgc aactgggtgca gactggaccc gaggttaaaa aaccagggtc ctccgttaag	1620
[2038]	gttagctgca aagcctctgg ctacacattt tccaggagta caatgcactg ggtgaggcag	1680
[2039]	gctcctggac agggactcga gtggatcggg tatatcaacc catctagcgc ctataccaat	1740
[2040]	tacaacaaa agtttaagga ccgagttacc attaccgtg acaaattccac cagtacagct	1800
[2041]	tatatggagc tgtcatctct taggtccgag gacactgtg tttattactg cgctcgtcct	1860
[2042]	caggttcact atgactataa tggttttccc tactggggtc aggggaaccct ggtgactgtc	1920
[2043]	tcttctggcg gtggaggcag cgggtgggggt ggggtctggag gcggtggcag tggcggcgga	1980
[2044]	ggctctgata ttcatatgac tcagtctcct agcactctca gcgccagcgt gggggatcgt	2040
[2045]	gtgacaatga cttgtccgc tagcagtagt gtgtcttaca tgaattggta tcagcagaag	2100
[2046]	cccgggaaag cacctaagcg ctggatctat gactcttcca agctggcaag tggtgtcccc	2160
[2047]	tcacggttct ctggctcagg ttctgggtact gactatactt tgactatctc ctccctccag	2220
[2048]	ccgatgatt tcgtaccta ttattgtcag cagtggagcc gtaaccacc cactttcggga	2280
[2049]	ggcgtacca aagtggagat caagaggtca tga	2313
[2050]	<210>	138
[2051]	<211>	750
[2052]	<212>	PRT
[2053]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2054]	<220>	
[2055]	<223>	DB8 VHL x TSC456 scFv-Fc-scFv TRI137
[2056]	<400>	138
[2057]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	

[2058]	1	5	10	15
[2059]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr			
[2060]	20	25	30	
[2061]	Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
[2062]	35	40	45	
[2063]	Gly Trp Met Ser Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe			
[2064]	50	55	60	
[2065]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr			
[2066]	65	70	75	80
[2067]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[2068]	85	90	95	
[2069]	Ala Arg Asp Ala Ala Asp Tyr Gly Asp Tyr Val Ala Phe Asp Ile Trp			
[2070]	100	105	110	
[2071]	Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly			
[2072]	115	120	125	
[2073]	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile			
[2074]	130	135	140	
[2075]	Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg			
[2076]	145	150	155	160
[2077]	Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn			
[2078]	165	170	175	
[2079]	Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala			
[2080]	180	185	190	
[2081]	Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly			
[2082]	195	200	205	
[2083]	Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp			
[2084]	210	215	220	
[2085]	Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe			
[2086]	225	230	235	240
[2087]	Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser			
[2088]	245	250	255	
[2089]	Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala			
[2090]	260	265	270	
[2091]	Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu			
[2092]	275	280	285	
[2093]	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser			
[2094]	290	295	300	
[2095]	His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu			
[2096]	305	310	315	320
[2097]	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr			
[2098]	325	330	335	
[2099]	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn			

[2100]	340							345							350						
[2101]	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Ala	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro					
[2102]	355							360							365						
[2103]	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln					
[2104]	370							375							380						
[2105]	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val					
[2106]	385					390					395					400					
[2107]	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val					
[2108]	405							410							415						
[2109]	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro					
[2110]	420							425							430						
[2111]	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr					
[2112]	435							440							445						
[2113]	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val					
[2114]	450							455							460						
[2115]	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu					
[2116]	465					470					475					480					
[2117]	Ser	Pro	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly					
[2118]	485							490							495						
[2119]	Gly	Gly	Ser	Pro	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Val					
[2120]	500							505							510						
[2121]	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr					
[2122]	515							520							525						
[2123]	Thr	Phe	Ser	Arg	Ser	Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln					
[2124]	530							535							540						
[2125]	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Ala	Tyr	Thr	Asn					
[2126]	545					550					555					560					
[2127]	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser					
[2128]	565							570							575						
[2129]	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr					
[2130]	580							585							590						
[2131]	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	His	Tyr	Asp	Tyr	Asn	Gly					
[2132]	595							600							605						
[2133]	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly					
[2134]	610							615							620						
[2135]	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly					
[2136]	625					630					635					640					
[2137]	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Thr	Leu	Ser	Ala	Ser					
[2138]	645							650							655						
[2139]	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser					
[2140]	660							665							670						
[2141]	Tyr	Met	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Arg	Trp					

[2142]	675	680	685
[2143]	Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser		
[2144]	690	695	700
[2145]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln		
[2146]	705	710	715
[2147]	Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro		
[2148]	725	730	735
[2149]	Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser		
[2150]	740	745	750
[2151]	<210> 139		
[2152]	<211> 2304		
[2153]	<212> DNA		
[2154]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2155]	<220>		
[2156]	<223> DB60 VHVL x TSC456 scFv-Fc-scFv TRI125		
[2157]	<400> 139		
[2158]	atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60	
[2159]	caggtgcagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt	120	
[2160]	tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgtcaggcc	180	
[2161]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggggtg atcaacccta acagtgggtg cacaagctat	240	
[2162]	gcacagaagt tccagggccg tgtccaccatg acccgcgaca cgtccacgag cacagtctac	300	
[2163]	atggagctga gcagcctgcg ttctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcaggatagt	360	
[2164]	agtggttccg gggcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttcaggc	420	
[2165]	ggcggcggca gcggcggcgg cggcagcggc ggcgagggt cggcgggcgg cggcagcgac	480	
[2166]	atccagatga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	540	
[2167]	acttgccggg caagtcagag cattagcagc tatctgaatt ggtatcagca gaaaccaggg	600	
[2168]	aaagccccta agctcctgat ctatgctgca tccagtttgc aaagtggggt cccatcaagg	660	
[2169]	ttcagtggca gtggatctgg gacagatttc actctcacca tcagcagtct gcaacctgaa	720	
[2170]	gattttgcaa cttactactg tcaacagagt tacagtaccc ctctcacttt cggcgagggt	780	
[2171]	accaaggtgg agatcaaata ctcgagttag cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgc	840	
[2172]	ccaccgtgcc cagcacctga agccgcgggt gcaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa	900	
[2173]	cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgagggtc catgcgtggt ggtggacgtg	960	
[2174]	agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	1020	
[2175]	gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtag aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc	1080	
[2176]	accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggaataca agtgcgcggt ctccaacaaa	1140	
[2177]	gccctcccag ccccatcgga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1200	
[2178]	caggtgtaca ccctgcccc atcccgggat gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc	1260	
[2179]	tgcttggtca aaggcttcta tccaagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1320	
[2180]	ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc	1380	
[2181]	tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1440	
[2182]	gtgatgcatg aggtcttgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1500	
[2183]	tccggaggag ggggttcagg tgggggaggt tctggcggcg ggggaagccc ttcacaggtg	1560	

[2184]	caactggtgc agagtggacc cgaggttaaa aaaccagggt cctccgttaa ggtagctgc	1620
[2185]	aaagcctctg gctacacatt ttccaggagt acaatgcact gggtaggca ggctcctgga	1680
[2186]	cagggactcg agtggatcgg gtatatcaac ccactagcg cctataccaa ttacaaccaa	1740
[2187]	aagttaagg accgagttac cattaccgct gacaaatcca ccagtacagc ttatatggag	1800
[2188]	ctgtcatctc ttaggtccga ggacactgct gtttattact gcgctcgtcc tcaggttcac	1860
[2189]	tatgactata atggttttcc ctactggggg cagggaaccc tggtagctgt ctcttctggc	1920
[2190]	ggtaggagca gcggtggggg tgggtctgga ggcggtggca gtggcggcgg aggctctgat	1980
[2191]	attcagatga ctacgtctcc tagcactctc agcgccagcg tgggggatcg tgtgacaatg	2040
[2192]	acttgctccg ctagcagtag tgtgtcttac atgaattggg atcagcagaa gcccgggaaa	2100
[2193]	gcacctaagc gctggatcta tgactcttcc aagctggcaa gtggtgtccc ctcacggttc	2160
[2194]	tctggtcag gttctgttac tgactatact ttgactatct cctccctcca gcccgatgat	2220
[2195]	ttcgtacct attattgtca gcagtggagc cgtaaccac ccactttcgg aggcgggtacc	2280
[2196]	aaagtggaga tcaagaggtc ataa	2304
[2197]	<210>	140
[2198]	<211>	747
[2199]	<212>	PRT
[2200]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2201]	<220>	
[2202]	<223>	DB60 VHVL x TSC456 scFv-Fc-scFv TRI125
[2203]	<400>	140
[2204]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[2205]	1 5 10 15	
[2206]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
[2207]	20 25 30	
[2208]	Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[2209]	35 40 45	
[2210]	Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe	
[2211]	50 55 60	
[2212]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr	
[2213]	65 70 75 80	
[2214]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[2215]	85 90 95	
[2216]	Ala Gln Asp Ser Ser Gly Ser Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly	
[2217]	100 105 110	
[2218]	Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly	
[2219]	115 120 125	
[2220]	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr	
[2221]	130 135 140	
[2222]	Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile	
[2223]	145 150 155 160	
[2224]	Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln	
[2225]	165 170 175	

[2226]	Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser		
[2227]		180	185
[2228]	Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr		190
[2229]		195	200
[2230]	Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr		205
[2231]		210	215
[2232]	Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly		220
[2233]		225	230
[2234]	Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys		235
[2235]		245	250
[2236]	Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro		255
[2237]		260	265
[2238]	Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		270
[2239]		275	280
[2240]	Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp		285
[2241]		290	295
[2242]	Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		300
[2243]		305	310
[2244]	Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val		315
[2245]		325	330
[2246]	Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		335
[2247]		340	345
[2248]	Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys		350
[2249]		355	360
[2250]	Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		365
[2251]		370	375
[2252]	Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		380
[2253]		385	390
[2254]	Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		395
[2255]		405	410
[2256]	Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		415
[2257]		420	425
[2258]	Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys		430
[2259]		435	440
[2260]	Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		445
[2261]		450	455
[2262]	Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		460
[2263]		465	470
[2264]	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser		475
[2265]		485	490
[2266]	Pro Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro		495
[2267]		500	505
			510

[2268]	Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser	
[2269]	515	520 525
[2270]	Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu	
[2271]	530	535 540
[2272]	Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln	
[2273]	545	550 555 560
[2274]	Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr	
[2275]	565	570 575
[2276]	Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr	
[2277]	580	585 590
[2278]	Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr	
[2279]	595	600 605
[2280]	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser	
[2281]	610	615 620
[2282]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp	
[2283]	625	630 635 640
[2284]	Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp	
[2285]	645	650 655
[2286]	Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn	
[2287]	660	665 670
[2288]	Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp	
[2289]	675	680 685
[2290]	Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly	
[2291]	690	695 700
[2292]	Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp	
[2293]	705	710 715 720
[2294]	Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe	
[2295]	725	730 735
[2296]	Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser	
[2297]	740	745
[2298]	<210> 141	
[2299]	<211> 2316	
[2300]	<212> DNA	
[2301]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[2302]	<220>	
[2303]	<223> DB65 VHVL x TSC456 scFv-Fc-scFv TRI126	
[2304]	<400> 141	
[2305]	atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggcctcccaga taccaccggt 60	
[2306]	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 120	
[2307]	tcctgcaagg catctggata caccttcacc ggctactata tgcactgggt gcgtcaggcc 180	
[2308]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccta acagtggtaa cacaggctat 240	
[2309]	gcacagaagt tccagggccg tgtcacatg acccgcgaca cgtccacgag cacagtctac 300	

[2310]	atggagctga gcagcctgcg ttctgaggac acggccgtgt attactgtgc gaaagaggaa	360
[2311]	ccgatttttg gagtggttat ggatgctttt gatattctggg gccaaaggac aatggtcacc	420
[2312]	gtctcctcag gcggcggcgg cagcggcggc ggcggcagcg gcggcggagg ctccggcggc	480
[2313]	ggcggcagcg acatccagat gaccagctct ccatcctccc tgtctgcac tgtaggagac	540
[2314]	agagtcacca tcacttgccg ggcaagtcag agcattagca gctatctgaa ttggtatcag	600
[2315]	cagaaaccag ggaaagcccc taagctcctg atctatgctg catccagttt gcaaagtggg	660
[2316]	gtcccatcaa ggttcagtg gactggatct gggacagatt tcaactctac catcagcagt	720
[2317]	ctgcaacctg aagattttgc aacttactac tgtcaacaga gttacagtac cctctcact	780
[2318]	ttcggcggag gtaccaaggt ggagatcaaa tcctcagatg agcccaaattc ttctgacaaa	840
[2319]	actcacacat gcccaccgtg cccagcacct gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttcctc	900
[2320]	ttcccccaaa aaccaagga caccctcatg atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg	960
[2321]	gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg	1020
[2322]	gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg	1080
[2323]	gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggaata caagtgcgcg	1140
[2324]	gtctccaaca aagccctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaaggcgag	1200
[2325]	ccccgagaac cacagtgta caccctgccc ccatcccggg atgagctgac caagaaccag	1260
[2326]	gtcagcctga cctgcctggt caaaggttc tatccaagcg acatgccgt ggagtgggag	1320
[2327]	agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc	1380
[2328]	tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc	1440
[2329]	ttctcatget ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gacccctctc	1500
[2330]	ctgtctccgg gttccggagg agggggttca ggtgggggag gttctggcgg cgggggaagc	1560
[2331]	ccttcacagg tgcaactggt gcagagtgga cccgaggta aaaaaccagg gtcctccgtt	1620
[2332]	aaggtagct gcaaagcctc tggctacaca ttttcagga gtacaatgca ctgggtgagg	1680
[2333]	caggtcctg gacagggact cgagtggatc gggatatatca acccatctag cgcctatacc	1740
[2334]	aattacaacc aaaagttaa ggaccgagtt accattaccg ctgacaaatc caccagtaca	1800
[2335]	gcttatatgg agctgtcatc tcttaggtcc gaggacactg ctgtttatta ctgcgctcgt	1860
[2336]	cctcaggttc actatgacta taatggtttt ccctactggg gtcagggaac cctggtgact	1920
[2337]	gtctctctg gcggtggagg cagcgggtgg ggtgggtctg gaggcgggtg cagtggcggc	1980
[2338]	ggaggtctg atattcagat gactcagtct cctagcactc tcagcggcag cgtgggggat	2040
[2339]	cgtgtgacaa tgacttgctc cgctagcagt agtgtgtctt acatgaattg gtatcagcag	2100
[2340]	aagcccgga aagcacctaa gcgctggatc tatgactctt ccaagctggc aagtgggtgc	2160
[2341]	ccctcacggt tctctggctc aggttctggt actgactata ctttgactat ctctccctc	2220
[2342]	cagcccgatg atttcgctac ctattattgt cagcagtgga gccgtaacc acccactttc	2280
[2343]	ggaggcggta ccaaagtga gatcaagagg tcataa	2316
[2344]	<210>	142
[2345]	<211>	751
[2346]	<212>	PRT
[2347]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2348]	<220>	
[2349]	<223>	DB65 VHVL x TSC456 scFv-Fc-scFv TRI126
[2350]	<400>	142
[2351]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	

[2352]	1	5	10	15
[2353]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr			
[2354]	20	25	30	
[2355]	Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
[2356]	35	40	45	
[2357]	Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe			
[2358]	50	55	60	
[2359]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr			
[2360]	65	70	75	80
[2361]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[2362]	85	90	95	
[2363]	Ala Lys Glu Glu Pro Ile Phe Gly Val Val Met Asp Ala Phe Asp Ile			
[2364]	100	105	110	
[2365]	Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser			
[2366]	115	120	125	
[2367]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp			
[2368]	130	135	140	
[2369]	Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp			
[2370]	145	150	155	160
[2371]	Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu			
[2372]	165	170	175	
[2373]	Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr			
[2374]	180	185	190	
[2375]	Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser			
[2376]	195	200	205	
[2377]	Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu			
[2378]	210	215	220	
[2379]	Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr			
[2380]	225	230	235	240
[2381]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Ser Ser Glu Pro Lys			
[2382]	245	250	255	
[2383]	Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala			
[2384]	260	265	270	
[2385]	Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr			
[2386]	275	280	285	
[2387]	Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val			
[2388]	290	295	300	
[2389]	Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
[2390]	305	310	315	320
[2391]	Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser			
[2392]	325	330	335	
[2393]	Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu			

[2394]	340	345	350
[2395]	Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala		
[2396]	355	360	365
[2397]	Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro		
[2398]	370	375	380
[2399]	Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln		
[2400]	385	390	395
[2401]	Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala		
[2402]	405	410	415
[2403]	Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr		
[2404]	420	425	430
[2405]	Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu		
[2406]	435	440	445
[2407]	Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser		
[2408]	450	455	460
[2409]	Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser		
[2410]	465	470	475
[2411]	Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly		
[2412]	485	490	495
[2413]	Gly Gly Gly Ser Pro Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu		
[2414]	500	505	510
[2415]	Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly		
[2416]	515	520	525
[2417]	Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly		
[2418]	530	535	540
[2419]	Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr		
[2420]	545	550	555
[2421]	Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys		
[2422]	565	570	575
[2423]	Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp		
[2424]	580	585	590
[2425]	Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn		
[2426]	595	600	605
[2427]	Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly		
[2428]	610	615	620
[2429]	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly		
[2430]	625	630	635
[2431]	Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala		
[2432]	645	650	655
[2433]	Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val		
[2434]	660	665	670
[2435]	Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg		

[2436]	675	680	685
[2437]	Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe		
[2438]	690	695	700
[2439]	Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu		
[2440]	705	710	715
[2441]	Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn		
[2442]	725	730	735
[2443]	Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser		
[2444]	740	745	750
[2445]	<210> 143		
[2446]	<211> 2304		
[2447]	<212> DNA		
[2448]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2449]	<220>		
[2450]	<223> DB82 VLVH x TSC456 scFv-Fc-scFv TRI127		
[2451]	<400> 143		
[2452]	atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60	
[2453]	gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc	120	
[2454]	atcacttgcc gggcaagtca gaccataaac aactatttga actggtatca gcagaaacca	180	
[2455]	gggaaagccc ctaagctcct gatctattct gcactacttt tgcaaagtgg ggctcccatca	240	
[2456]	cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct	300	
[2457]	gaagattttg caacttacta ctgtcaccag agttacactt cacctctcac tttcggcgga	360	
[2458]	ggtaccaagg tggagatcaa aggcggcggc ggcagcggcg gcggcggcag cggcggcgga	420	
[2459]	ggctccggcg gcggcggcag cgaggtgcag ctggtggagt ctgggggagg cttggtacag	480	
[2460]	cctgggggggt cctgcgcct ctctgtgca gcctctggat tcacctttag cagctatgcc	540	
[2461]	atgagctggg tccgccaggc tccaggaag gggctggagt gggctctcagt tattagtgcc	600	
[2462]	aatagtgtg gtctaggcca tgcggactct gtgaagggcc ggttcacat ctcccgcgac	660	
[2463]	aattccaaga acacgtgta tctgcaaatg aacagcctgc gcgccgagga cacggccgta	720	
[2464]	tattactgtg cgagagtggg ctatagcagc teggtgatg cttttgatat ctggggccaa	780	
[2465]	gggacaatgg tcaccgtctc ctcgagttag cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgc	840	
[2466]	ccaccgtgcc cagcacctga agccgcgggt gcaccgtcag tcttctctct cccccaaaa	900	
[2467]	cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg	960	
[2468]	agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	1020	
[2469]	gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtag aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc	1080	
[2470]	accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggaataca agtgcgcggt ctccaacaaa	1140	
[2471]	gcccctccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1200	
[2472]	caggtgtaca ccctgcccc atcccgggat gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc	1260	
[2473]	tgcttggtca aaggcttcta tccaagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1320	
[2474]	ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc	1380	
[2475]	tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1440	
[2476]	gtgatgcatg aggtctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1500	
[2477]	tccggaggag ggggttcagg tgggggaggt tctggcggcg ggggaagccc ttcacaggtg	1560	

[2478]	caactggtgc agagtggacc cgaggttaaa aaaccagggt cctccgttaa ggtagctgc	1620
[2479]	aaagcctctg gctacacatt ttccaggagt acaatgcact gggtaggca ggctcctgga	1680
[2480]	cagggactcg agtggatcgg gtatatcaac ccatttagcg cctataccaa ttacaaccaa	1740
[2481]	aagttaagg accgagttac cattaccgct gacaaatcca ccagtacagc ttatatggag	1800
[2482]	ctgtcatctc ttaggtccga ggacactgct gtttattact gcgctcgtcc tcaggttcac	1860
[2483]	tatgactata atggttttcc ctactggggg cagggaaccc tggtagactgt ctcttctggc	1920
[2484]	ggtaggagca gcggtggggg tgggtctgga ggcggtggca gtggcggcgg aggctctgat	1980
[2485]	attcagatga ctacgtctcc tagcactctc agcgcagcg tgggggatcg tgtgacaatg	2040
[2486]	acttgctccg ctagcagtag tgtgtcttac atgaattggt atcagcagaa gcccgggaaa	2100
[2487]	gcacctaagc gctggatcta tgactcttcc aagctggcaa gtggtgtccc ctcacggttc	2160
[2488]	tctggtcag gttctgttac tgactatact ttgactatct cctccctcca gcccgatgat	2220
[2489]	ttcgtacct attattgtca gcagtggagc cgtaaccac ccactttcgg aggcggtacc	2280
[2490]	aaagtggaga tcaagaggtc ataa	2304
[2491]	<210>	144
[2492]	<211>	747
[2493]	<212>	PRT
[2494]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2495]	<220>	
[2496]	<223>	DB82 VLVH x TSC456 scFv-Fc-scFv TRI127
[2497]	<400>	144
[2498]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[2499]	1 5 10 15	
[2500]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Asn Asn Tyr	
[2501]	20 25 30	
[2502]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[2503]	35 40 45	
[2504]	Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[2505]	50 55 60	
[2506]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[2507]	65 70 75 80	
[2508]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Tyr Thr Ser Pro Leu	
[2509]	85 90 95	
[2510]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser	
[2511]	100 105 110	
[2512]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu	
[2513]	115 120 125	
[2514]	Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser	
[2515]	130 135 140	
[2516]	Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala	
[2517]	145 150 155 160	
[2518]	Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser	
[2519]	165 170 175	

[2520]	Val	Ile	Ser	Ala	Asn	Ser	Ala	Gly	Leu	Gly	His	Ala	Asp	Ser	Val	Lys
[2521]				180					185						190	
[2522]	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu
[2523]				195					200						205	
[2524]	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala
[2525]		210						215					220			
[2526]	Arg	Val	Gly	Tyr	Ser	Ser	Ser	Ala	Asp	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln
[2527]	225					230					235					240
[2528]	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys
[2529]					245					250					255	
[2530]	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Pro
[2531]				260					265						270	
[2532]	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser
[2533]		275						280						285		
[2534]	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp
[2535]	290						295					300				
[2536]	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn
[2537]	305					310					315				320	
[2538]	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val
[2539]					325					330					335	
[2540]	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu
[2541]				340					345					350		
[2542]	Tyr	Lys	Cys	Ala	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys
[2543]		355						360					365			
[2544]	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr
[2545]	370						375					380				
[2546]	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr
[2547]	385					390					395					400
[2548]	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu
[2549]				405						410					415	
[2550]	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu
[2551]			420						425					430		
[2552]	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys
[2553]		435						440					445			
[2554]	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu
[2555]		450					455					460				
[2556]	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
[2557]	465					470					475					480
[2558]	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
[2559]				485					490						495	
[2560]	Pro	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Val	Lys	Lys	Pro
[2561]				500					505					510		

[2562]	Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser	
[2563]	515	520 525
[2564]	Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu	
[2565]	530	535 540
[2566]	Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln	
[2567]	545	550 555 560
[2568]	Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr	
[2569]	565	570 575
[2570]	Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr	
[2571]	580	585 590
[2572]	Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr	
[2573]	595	600 605
[2574]	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser	
[2575]	610	615 620
[2576]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp	
[2577]	625	630 635 640
[2578]	Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp	
[2579]	645	650 655
[2580]	Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn	
[2581]	660	665 670
[2582]	Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp	
[2583]	675	680 685
[2584]	Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly	
[2585]	690	695 700
[2586]	Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp	
[2587]	705	710 715 720
[2588]	Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe	
[2589]	725	730 735
[2590]	Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser	
[2591]	740	745
[2592]	<210> 145	
[2593]	<211> 2337	
[2594]	<212> DNA	
[2595]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[2596]	<220>	
[2597]	<223> DB83 VHVL x TSC456 scFv-Fc-scFv TRI134	
[2598]	<400> 145	
[2599]	atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggcctcccaga taccaccggt 60	
[2600]	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 120	
[2601]	tcctgcaagg catctggata caccttcact agctatgcta tgcattgggt gcgtcaggcc 180	
[2602]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggactt gttgatcctg aagatgggtga aacaatatat 240	
[2603]	gcagagaagt tccagggccg tgtcacatg acccgcgaca cgtccacgag cacagtctac 300	

[2604]	atggagctga gcagcctgcg ttctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagacgaacg	360
[2605]	tattactatg atagtagtgg ttcccgttat gcttttgata tctggggcca agggaccacg	420
[2606]	gtcaccgtct cttcaggcgg cggcggcagc ggcgggcgcg gcagcggcgg cggaggctcc	480
[2607]	ggcgggcgcg gcagcgatgt tgtgatgact cagtctccac tctccctgcc cgtcaccctc	540
[2608]	ggagagccgg cctccatctc ctgcaggctc agtcagagcc tcctgcatag taatggagac	600
[2609]	aactatttgg attggtacct gcagaagcca gggcagcttc cacagctcct gatctatttg	660
[2610]	ggttctaate gggcctccgg ggtccctgac cgtttcagtg gcagtggatc aggcacagat	720
[2611]	tttactactga aaatcagcgg tgtggaggct gaggatgttg gggtttatta ctgcatgcaa	780
[2612]	gctacacact ggccactcac tttcggccct ggtaccaaag tggatatcaa atcctcgagt	840
[2613]	gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg	900
[2614]	ggtgcaccgt cagtcttctt cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg	960
[2615]	acccttgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc	1020
[2616]	aactggtacg tggacggcgt ggagggtcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag	1080
[2617]	tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat	1140
[2618]	ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc	1200
[2619]	atctccaaag ccaaagggca gccccagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg	1260
[2620]	gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc	1320
[2621]	gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct	1380
[2622]	cccggtgctgg actccgacgg ctctcttctt ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc	1440
[2623]	aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac	1500
[2624]	tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggttccggag gaggggggtc aggtggggga	1560
[2625]	ggttctggcg gcgggggaag cccttcacag gtgcaactgg tgcagagtgg acccgaggtt	1620
[2626]	aaaaaaccag ggtcctccgt taaggttagc tgcaaagcct ctggctacac attttccagg	1680
[2627]	agtacaatgc actgggtgag gcaggctcct ggacagggac tcgagtggat cgggtatata	1740
[2628]	aaccatcta gcgcctatac caattacaac caaaagtta aggaccagt taccattacc	1800
[2629]	gctgacaaat ccaccagtac agcttatatg gagctgtcat ctcttagtc cgaggacact	1860
[2630]	gctgtttatt actgcgctcg tcctcagggt cactatgact ataatggttt tccctactgg	1920
[2631]	ggtcagggaa ccctggtgac tgtctcttct ggcggtggag gcagcggtag gggtaggtct	1980
[2632]	ggaggcggtag gcagtggcgg cggaggtct gatattcaga tgactcagtc tcctagcact	2040
[2633]	ctcagcgcca gcgtggggga tcgtgtgaca atgacttgct ccgctagcag tagtgtgtct	2100
[2634]	tacatgaatt ggtatcagca gaagccggg aaagcaccta agcgctggat ctatgactct	2160
[2635]	tccaagctgg caagtgtgt cccctcacgg ttctctggct caggttcttg tactgactat	2220
[2636]	actttgacta tctctccct ccagccgat gatttcgcta cctattattg tcagcagtgg	2280
[2637]	agccgtaacc caccacttt cggaggcgg accaaagtgg agatcaagag gtcataa	2337
[2638]	<210>	146
[2639]	<211>	758
[2640]	<212>	PRT
[2641]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2642]	<220>	
[2643]	<223>	DB83 VHVL x TSC456 scFv-Fc-scFv TRI134
[2644]	<400>	146
[2645]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	

[2646]	1	5	10	15
[2647]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr			
[2648]	20	25	30	
[2649]	Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
[2650]	35	40	45	
[2651]	Gly Leu Val Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Glu Lys Phe			
[2652]	50	55	60	
[2653]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr			
[2654]	65	70	75	80
[2655]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[2656]	85	90	95	
[2657]	Ala Arg Arg Thr Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Ser Arg Tyr Ala Phe			
[2658]	100	105	110	
[2659]	Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly			
[2660]	115	120	125	
[2661]	Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly			
[2662]	130	135	140	
[2663]	Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro			
[2664]	145	150	155	160
[2665]	Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His			
[2666]	165	170	175	
[2667]	Ser Asn Gly Asp Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln			
[2668]	180	185	190	
[2669]	Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val			
[2670]	195	200	205	
[2671]	Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys			
[2672]	210	215	220	
[2673]	Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln			
[2674]	225	230	235	240
[2675]	Ala Thr His Trp Pro Leu Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile			
[2676]	245	250	255	
[2677]	Lys Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro			
[2678]	260	265	270	
[2679]	Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe			
[2680]	275	280	285	
[2681]	Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val			
[2682]	290	295	300	
[2683]	Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe			
[2684]	305	310	315	320
[2685]	Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro			
[2686]	325	330	335	
[2687]	Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr			

[2688]	340	345	350
[2689]	Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val		
[2690]	355	360	365
[2691]	Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala		
[2692]	370	375	380
[2693]	Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg		
[2694]	385	390	395
[2695]	Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly		
[2696]	405	410	415
[2697]	Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro		
[2698]	420	425	430
[2699]	Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser		
[2700]	435	440	445
[2701]	Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln		
[2702]	450	455	460
[2703]	Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His		
[2704]	465	470	475
[2705]	Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly		
[2706]	485	490	495
[2707]	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ser Gln Val Gln		
[2708]	500	505	510
[2709]	Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys		
[2710]	515	520	525
[2711]	Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His		
[2712]	530	535	540
[2713]	Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile		
[2714]	545	550	555
[2715]	Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg		
[2716]	565	570	575
[2717]	Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu		
[2718]	580	585	590
[2719]	Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro		
[2720]	595	600	605
[2721]	Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr		
[2722]	610	615	620
[2723]	Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
[2724]	625	630	635
[2725]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln		
[2726]	645	650	655
[2727]	Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr		
[2728]	660	665	670
[2729]	Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys		

[2730]	675	680	685
[2731]	Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala		
[2732]	690	695	700
[2733]	Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr		
[2734]	705	710	715
[2735]	Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr		
[2736]	725	730	735
[2737]	Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys		
[2738]	740	745	750
[2739]	Val Glu Ile Lys Arg Ser		
[2740]	755		
[2741]	<210> 147		
[2742]	<211> 2307		
[2743]	<212> DNA		
[2744]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2745]	<220>		
[2746]	<223> DB86 VHVL x TSC456 scFv-Fc-scFv TRI128		
[2747]	<400> 147		
[2748]	atggaagcac cagcgagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60	
[2749]	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt	120	
[2750]	tcctgcaagg catctggata tatgttcagt ggccattctg cactactgggt gcgtcaggcc	180	
[2751]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccta acagtggtaa cacaggctat	240	
[2752]	gcacagaagt tccagggccg tgccaccatg acccgcgaca cgtccacgag cacagtctac	300	
[2753]	atggagctga gcagcctgcg ttctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatagc	360	
[2754]	agtggctggc acgatgtctt tgactactgg ggccagggga ccctggtcac cgtctctca	420	
[2755]	ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc ggcggtggcg gctccggtgg cggcggtatc	480	
[2756]	gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc	540	
[2757]	atcacttgcc gggcaagtca gggcatcaga aatgatttag gttggtatca gcagaaacca	600	
[2758]	gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccactt tgcaatcagg ggteccatca	660	
[2759]	cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct	720	
[2760]	gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacggtg cccccctcac ttctcgcgga	780	
[2761]	ggtaccaagg tggagatcaa atcctcgagt gagcccaa atctctgaca aactcacaca	840	
[2762]	tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttctt cttccccca	900	
[2763]	aaacccaagg acacctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac	960	
[2764]	gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat	1020	
[2765]	aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc	1080	
[2766]	ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac	1140	
[2767]	aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaaggga gccccgaga	1200	
[2768]	ccacaggtgt acacctgcc ccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg	1260	
[2769]	acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatgccg tggagtggga gagcaatggg	1320	
[2770]	cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttctt	1380	
[2771]	ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc	1440	

[2772]	tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg	1500
[2773]	ggttccggag gagggggttc aggtggggga ggttctggcg gcgggggaag cccttcacag	1560
[2774]	gtgcaactgg tgcagagtgg acccgaggtt aaaaaaccag ggtcctccgt taaggttagc	1620
[2775]	tgcaaagcct ctggctacac attttcagg agtacaatgc actgggtgag gcaggctcct	1680
[2776]	ggacagggac tcgagtggat cgggtatatac aacctatcta gcgcctatac caattacaac	1740
[2777]	caaaagttta aggaccgagt taccattacc gctgacaaat ccaccagtac agcttatatg	1800
[2778]	gagctgtcat ctcttaggtc cgaggacact gctgtttatt actgcgctcg tcctcaggtt	1860
[2779]	cactatgact ataatggttt tcctactgg ggtcagggaa ccctgggtgac tgtctcttct	1920
[2780]	ggcgggtggag gcagcgggtg ggggtgggtct ggaggcggg gcagtggcgg cggaggctct	1980
[2781]	gatattcaga tgactcagtc tcctagcact ctcagcgcca gcgtggggga tcgtgtgaca	2040
[2782]	atgacttgct ccgctagcag tagtgtgtct tacatgaatt ggtatcagca gaagcccggg	2100
[2783]	aaagcaccta agcgctggat ctatgactct tccaagctgg caagtgggtg cccctcacgg	2160
[2784]	ttctctggct caggttctgg tactgactat actttgacta tctcctccct ccagcccgat	2220
[2785]	gatttcgcta cctattattg tcagcagtg agccgtaacc caccacttt cggaggcggg	2280
[2786]	accaaagtgg agatcaagag gtcataa	2307
[2787]	<210>	148
[2788]	<211>	748
[2789]	<212>	PRT
[2790]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2791]	<220>	
[2792]	<223>	DB86 VHVL x TSC456 scFv-Fc-scFv TRI128
[2793]	<400>	148
[2794]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[2795]	1 5 10 15	
[2796]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Met Phe Ser Gly His	
[2797]	20 25 30	
[2798]	Ser Ala His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[2799]	35 40 45	
[2800]	Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe	
[2801]	50 55 60	
[2802]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr	
[2803]	65 70 75 80	
[2804]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[2805]	85 90 95	
[2806]	Ala Arg Asp Ser Ser Gly Trp Tyr Asp Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln	
[2807]	100 105 110	
[2808]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly	
[2809]	115 120 125	
[2810]	Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met	
[2811]	130 135 140	
[2812]	Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr	
[2813]	145 150 155 160	

[2814]	Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly Trp Tyr		
[2815]		165	170 175
[2816]	Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser		
[2817]		180	185 190
[2818]	Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly		
[2819]		195	200 205
[2820]	Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala		
[2821]		210	215 220
[2822]	Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Gly Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly		
[2823]		225	230 235 240
[2824]	Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp		
[2825]		245	250 255
[2826]	Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala		
[2827]		260	265 270
[2828]	Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile		
[2829]		275	280 285
[2830]	Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu		
[2831]		290	295 300
[2832]	Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His		
[2833]		305	310 315 320
[2834]	Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg		
[2835]		325	330 335
[2836]	Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys		
[2837]		340	345 350
[2838]	Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu		
[2839]		355	360 365
[2840]	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr		
[2841]		370	375 380
[2842]	Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu		
[2843]		385	390 395 400
[2844]	Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp		
[2845]		405	410 415
[2846]	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val		
[2847]		420	425 430
[2848]	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp		
[2849]		435	440 445
[2850]	Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His		
[2851]		450	455 460
[2852]	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
[2853]		465	470 475 480
[2854]	Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly		
[2855]		485	490 495

[2856]	Ser Pro Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys
[2857]	500 505 510
[2858]	Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
[2859]	515 520 525
[2860]	Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
[2861]	530 535 540
[2862]	Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn
[2863]	545 550 555 560
[2864]	Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
[2865]	565 570 575
[2866]	Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
[2867]	580 585 590
[2868]	Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro
[2869]	595 600 605
[2870]	Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
[2871]	610 615 620
[2872]	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[2873]	625 630 635 640
[2874]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
[2875]	645 650 655
[2876]	Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
[2877]	660 665 670
[2878]	Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
[2879]	675 680 685
[2880]	Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
[2881]	690 695 700
[2882]	Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
[2883]	705 710 715 720
[2884]	Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr
[2885]	725 730 735
[2886]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser
[2887]	740 745
[2888]	<210> 149
[2889]	<211> 2325
[2890]	<212> DNA
[2891]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2892]	<220>
[2893]	<223> DB280 VHVL x TSC456 scFv-Fc-scFv TRI131
[2894]	<400> 149
[2895]	atggaagcac cagcgagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
[2896]	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 120
[2897]	tctgcaagg catctggata cagcctcaac ttatactata tgcactgggt gcgtcaggcc 180

[2898]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccta acagtggtaa cacaggctat	240
[2899]	gcacagaagt tccagggccg tgccaccatg acccgcgaca cgtccacgag cacagtctac	300
[2900]	atggagctga gcagcctgcg ttctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagectcgat	360
[2901]	tgtagtggtg gtagctgcta ctccgaatat gatgcttttg atatctgggg ccaagggacc	420
[2902]	acggtcaccg tctcctcagg cggcggcggc agcggcggcg gcggcagcgg cggcggaggc	480
[2903]	tccggcggcg gcggcagcga catccagatg acccagtcct catcctccct gtctgcatct	540
[2904]	gtaggagaca gagtaccat cacttgccgg gcaagtcaga gcattagcag ctatctgaat	600
[2905]	tggtatcagc agaaaccagg gaaagcccct aagctcctga tctatgctgc atccagtttg	660
[2906]	caaagtgggg tcccatcaag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc	720
[2907]	atcagcagtc tgcaacctga agattttgca acttactact gtcaacagag ttacagtacc	780
[2908]	cctctcactt tcggcggagg taccaagtg gagatcaaat cctcgagtga gcccaaattc	840
[2909]	tctgacaaaa ctacacatg cccaccgtgc ccagcacctg aagccgcggg tgcaccgtca	900
[2910]	gtcttcctct tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccgac ccctgaggtc	960
[2911]	acatgcgtgg tggtggacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg	1020
[2912]	gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagcacg	1080
[2913]	taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggaatac	1140
[2914]	aagtgcggg tctccaacaa agccctccca gccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc	1200
[2915]	aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccgga tgagctgacc	1260
[2916]	aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atccaagcga catcgccgtg	1320
[2917]	gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac	1380
[2918]	tccgacggct cttcttctct ctacagcaag ctaccctgg acaagagcag gtggcagcag	1440
[2919]	gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggtctgc acaaccacta cacgcagaag	1500
[2920]	agcctctccc tgtctccggg ttccggagga gggggttcag gtgggggagg ttctggcggc	1560
[2921]	gggggaagcc cttcacaggt gcaactggtg cagagtggac ccgaggttaa aaaaccaggg	1620
[2922]	tcctccgtta aggttagctg caaagcctct ggctacacat tttccaggag tacaatgcac	1680
[2923]	tggtgaggc aggtcctgg acagggactc gagtggatcg ggtatatcaa cccatctagc	1740
[2924]	gcctatacca attacaacca aaagttaag gaccgagta ccattaccgc tgacaaatcc	1800
[2925]	accgtacag cttatatgga gctgtcatct cttaggtccg aggacactgc tgttttattac	1860
[2926]	tgcgtcgtc ctacagttca ctatgactat aatggttttc cctactgggg tcagggaacc	1920
[2927]	ctggtgactg tctcttctgg cgggtggaggc agcgggtggg gtgggtcttg aggcggtggc	1980
[2928]	agtggcggcg gaggtctga tattcagatg actcagtcct ctagcactct cagcgccagc	2040
[2929]	gtgggggata gtgtgacaat gacttgctcc gctagcagta gtgtgtctta catgaattgg	2100
[2930]	tatcagcaga agccccgga agcacctaag cgctggatct atgactcttc caagctggca	2160
[2931]	agtgggtgcc cctcacggtt ctctggctca ggttctggta ctgactatac tttgactatc	2220
[2932]	tcctccctcc agcccgatga ttctgctacc tattattgtc agcagtggag ccgtaacca	2280
[2933]	cccactttcg gaggcggtac caaagtggag atcaagaggt cataa	2325
[2934]	<210>	150
[2935]	<211>	754
[2936]	<212>	PRT
[2937]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2938]	<220>	
[2939]	<223>	DB280 VHVL x TSC456 scFv-Fc-scFv TRI131

[2940]	<400> 150
[2941]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[2942]	1 5 10 15
[2943]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Asn Leu Tyr
[2944]	20 25 30
[2945]	Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[2946]	35 40 45
[2947]	Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
[2948]	50 55 60
[2949]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[2950]	65 70 75 80
[2951]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2952]	85 90 95
[2953]	Ala Ser Leu Asp Cys Ser Gly Gly Ser Cys Tyr Ser Glu Tyr Asp Ala
[2954]	100 105 110
[2955]	Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
[2956]	115 120 125
[2957]	Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[2958]	130 135 140
[2959]	Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
[2960]	145 150 155 160
[2961]	Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
[2962]	165 170 175
[2963]	Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
[2964]	180 185 190
[2965]	Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
[2966]	195 200 205
[2967]	Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
[2968]	210 215 220
[2969]	Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr
[2970]	225 230 235 240
[2971]	Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Ser Ser
[2972]	245 250 255
[2973]	Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[2974]	260 265 270
[2975]	Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
[2976]	275 280 285
[2977]	Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
[2978]	290 295 300
[2979]	Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
[2980]	305 310 315 320
[2981]	Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

[2982]		325		330		335
[2983]	Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln					
[2984]		340		345		350
[2985]	Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala					
[2986]		355		360		365
[2987]	Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro					
[2988]		370		375		380
[2989]	Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr					
[2990]	385		390		395	400
[2991]	Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser					
[2992]		405		410		415
[2993]	Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr					
[2994]		420		425		430
[2995]	Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr					
[2996]		435		440		445
[2997]	Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe					
[2998]		450		455		460
[2999]	Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys					
[3000]	465		470		475	480
[3001]	Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly					
[3002]		485		490		495
[3003]	Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser					
[3004]		500		505		510
[3005]	Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys					
[3006]		515		520		525
[3007]	Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln					
[3008]		530		535		540
[3009]	Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser					
[3010]	545		550		555	560
[3011]	Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr					
[3012]		565		570		575
[3013]	Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg					
[3014]		580		585		590
[3015]	Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr					
[3016]		595		600		605
[3017]	Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val					
[3018]		610		615		620
[3019]	Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly					
[3020]	625		630		635	640
[3021]	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr					
[3022]		645		650		655
[3023]	Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser					

[3024]	660	665	670
[3025]	Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala		
[3026]	675	680	685
[3027]	Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro		
[3028]	690	695	700
[3029]	Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile		
[3030]	705	710	715
[3031]	Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp		
[3032]	725	730	735
[3033]	Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[3034]	740	745	750
[3035]	Arg Ser		
[3036]	<210> 151		
[3037]	<211> 2304		
[3038]	<212> DNA		
[3039]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[3040]	<220>		
[3041]	<223> DB331 VHVL x TSC456 scFv-Fc-scFv TRI132		
[3042]	<400> 151		
[3043]	atggaagcac cagcgagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60	
[3044]	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt	120	
[3045]	tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgtcaggcc	180	
[3046]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccta acagtggtaa cacaggctat	240	
[3047]	gcacagaagt tccagggccg tgccaccatg acccgcgaca cgtccacgag cacagtctac	300	
[3048]	atggagctga gcagcctgcg ttctgaggac acggccgtgt attactgtgc aacagatctc	360	
[3049]	gcgggggaag cttgttcga cccctggggc cagggcaccc tggtcaccgt ctctctcaggc	420	
[3050]	ggcggcggca gcggcggcgg cggcagcggc ggcgaggct ccggcggcgg cggcagcgac	480	
[3051]	atccagatga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	540	
[3052]	acttgccggg caagtcagag cattagcagc tatctgaatt ggtatcagca gaaaccaggg	600	
[3053]	aaagccccta agctcctgat ctatgctgca tccagtttgc aaagtgggt cccatcaagg	660	
[3054]	ttcagtggca gtggatctgg gacagattc actctcacca tcagcagtct gcaacctgaa	720	
[3055]	gattttgcaa ctactactg tcaacagagt tacagtaccc ctctcacttt cggcggaggt	780	
[3056]	accaaggtgg agatcaaate ctgagtgag cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgc	840	
[3057]	ccaccgtgcc cagcacctga agccgcgggt gcaccgtcag tcttctctct cccccaaaa	900	
[3058]	cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg	960	
[3059]	agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagtggt acggcgtgga ggtgcataat	1020	
[3060]	gccaaagaca agccgcggga ggagcagtag aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc	1080	
[3061]	accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggaataca agtgccgggt ctccaacaaa	1140	
[3062]	gccctcccag ccccatcgga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1200	
[3063]	caggtgtaca ccctgcccc atcccggtg gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc	1260	
[3064]	tgcttggtca aaggcttcta tccaagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1320	
[3065]	ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttctc	1380	

[3066]	tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1440
[3067]	gtgatgcatg aggcctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1500
[3068]	tccggaggag ggggttcagg tgggggaggt tctggcggcg ggggaagccc ttcacaggtg	1560
[3069]	caactggtgc agagtggacc cgaggttaaa aaaccagggt cctccgttaa ggtagctgc	1620
[3070]	aaagcctctg gctacacatt ttccaggagt acaatgcact gggtaggca ggctcctgga	1680
[3071]	cagggactcg agtggatcgg gtatatcaac ccatctagcg cctataccaa ttacaaccaa	1740
[3072]	aagttaagg accgagttac cattaccgct gacaaatcca ccagtacagc ttatatggag	1800
[3073]	ctgtcatctc ttaggtccga ggacactgct gtttattact gcgctcgtcc tcaggttcac	1860
[3074]	tatgactata atggttttcc ctactgggggt cagggaaccc tggtagctgt ctcttctggc	1920
[3075]	ggtggaggca gcggtggggg tgggtctgga ggcggtggca gtggcggcgg aggcctctgat	1980
[3076]	attcagatga ctacgtctcc tagcactctc agcgccagcg tgggggatcg tgtgacaatg	2040
[3077]	acttgctccg ctagcagtag tgtgtcttac atgaattggt atcagcagaa gcccgggaaa	2100
[3078]	gcacctaacg gctggatcta tgactcttcc aagctggcaa gtggtgtccc ctcacggttc	2160
[3079]	tctggctcag gttctggtac tgactatact ttgactatct cctccctcca gcccgatgat	2220
[3080]	ttcgtacct attattgtca gcagtggagc cgtaaccac ccactttcgg aggcggtacc	2280
[3081]	aaagtggaga tcaagaggtc ataa	2304
[3082]	<210>	152
[3083]	<211>	747
[3084]	<212>	PRT
[3085]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3086]	<220>	
[3087]	<223>	DB331 VHVL x TSC456 scFv-Fc-scFv TRI132
[3088]	<400>	152
[3089]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[3090]	1 5 10 15	
[3091]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
[3092]	20 25 30	
[3093]	Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[3094]	35 40 45	
[3095]	Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe	
[3096]	50 55 60	
[3097]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr	
[3098]	65 70 75 80	
[3099]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[3100]	85 90 95	
[3101]	Ala Thr Asp Leu Ala Gly Glu Ala Leu Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly	
[3102]	100 105 110	
[3103]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly	
[3104]	115 120 125	
[3105]	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr	
[3106]	130 135 140	
[3107]	Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile	

[3108]	145	150	155	160
[3109]	Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln			
[3110]		165	170	175
[3111]	Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser			
[3112]		180	185	190
[3113]	Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr			
[3114]		195	200	205
[3115]	Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr			
[3116]		210	215	220
[3117]	Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly			
[3118]	225	230	235	240
[3119]	Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys			
[3120]		245	250	255
[3121]	Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro			
[3122]		260	265	270
[3123]	Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser			
[3124]		275	280	285
[3125]	Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp			
[3126]		290	295	300
[3127]	Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn			
[3128]	305	310	315	320
[3129]	Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val			
[3130]		325	330	335
[3131]	Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu			
[3132]		340	345	350
[3133]	Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys			
[3134]		355	360	365
[3135]	Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr			
[3136]		370	375	380
[3137]	Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr			
[3138]	385	390	395	400
[3139]	Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu			
[3140]		405	410	415
[3141]	Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu			
[3142]		420	425	430
[3143]	Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys			
[3144]		435	440	445
[3145]	Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu			
[3146]		450	455	460
[3147]	Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
[3148]	465	470	475	480
[3149]	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser			

[3150]	485	490	495
[3151]	Pro Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro		
[3152]	500	505	510
[3153]	Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser		
[3154]	515	520	525
[3155]	Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu		
[3156]	530	535	540
[3157]	Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln		
[3158]	545	550	555
[3159]	Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr		
[3160]	565	570	575
[3161]	Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
[3162]	580	585	590
[3163]	Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr		
[3164]	595	600	605
[3165]	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
[3166]	610	615	620
[3167]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp		
[3168]	625	630	635
[3169]	Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp		
[3170]	645	650	655
[3171]	Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn		
[3172]	660	665	670
[3173]	Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp		
[3174]	675	680	685
[3175]	Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly		
[3176]	690	695	700
[3177]	Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp		
[3178]	705	710	715
[3179]	Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe		
[3180]	725	730	735
[3181]	Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser		
[3182]	740	745	
[3183]	<210> 153		
[3184]	<211> 2298		
[3185]	<212> DNA		
[3186]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[3187]	<220>		
[3188]	<223> DB415 VHVL x TSC456 scFv-Fc-scFv TRI138		
[3189]	<400> 153		
[3190]	atggaagcac cagcgagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60		
[3191]	gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgcctc 120		

[3192]	tcctgtgcag cctctggaat caccttcagt agttatggca tgcattgggt ccgccaggct	180
[3193]	ccaggaagg ggctggagt ggtctcaggt attagttgga atagtggtaa cagagtctat	240
[3194]	gtggactctg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat	300
[3195]	ctgcaaatga acagcctgcg cgccgaggac acggccgtat attactgtgc gagagatact	360
[3196]	aatgatgctt ttgatatctg gggccaaggg accacggta ccgtctctc aggtggaggc	420
[3197]	ggttcaggcg gaggtggatc cggcgggtgc ggctccggtg gcggcggatc tgacatccag	480
[3198]	atgaccagt ctccatctc cctgtctgca tctgtaggag acagagtcac catcacttgc	540
[3199]	cgggcaagtc agagcattag cagctatctg aattggatc agcagaaacc agggaaagcc	600
[3200]	cctaagctcc tgatctatgc tgcattcagt ttgcaaagt gggctccatc aaggttcagt	660
[3201]	ggcagtggt ctgggacaga ttctactctc accatcagca gtctgcaacc tgaagatttt	720
[3202]	gcaacttact actgtcaaca gagttacagt accctctca ctttcggcgg aggtaccaag	780
[3203]	gtggagatca aatcctcgag tgagccaaa tcttctgaca aaactcacac atgcccaccg	840
[3204]	tgccagcac ctgaagccg ggggtgcacc tcatcttcc tcttcccc aaacccaag	900
[3205]	gacacctca tgatctccg gacctgag gtcacatgc tgggtgtgga cgtgagccac	960
[3206]	gaagacctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggc tggaggtgca taatgccaa	1020
[3207]	acaaagccg gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc	1080
[3208]	ctgcaccagg actggtgaa tggcaaggaa tacaagtgc cggctctcaa caaagccctc	1140
[3209]	ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaaggc agccccgaga accacaggtg	1200
[3210]	tacacctgc ccccatccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg	1260
[3211]	gtcaaaggt tctatccaag cgacatgcc gtggagtgg agagcaatgg gcagccggag	1320
[3212]	aacaactaca agaccagcc tccgtgtg gactccgac gctcttctt cctctacagc	1380
[3213]	aagctcaccg tggacaagag caggtggcag cagggaacg tcttctcatg ctccgtgatg	1440
[3214]	catgaggctc tgcacaacca ctacacgag aagagcctt ccctgtctcc gggttccgga	1500
[3215]	ggagggggt caggtgggg aggttctggc ggcggggaa gcccttcaca ggtgcaactg	1560
[3216]	gtgcagagt gaccgaggt taaaaacca ggtcctccg ttaaggttag ctgcaaagcc	1620
[3217]	tctggtaca cattttccag gagtacaatg cactgggtga ggcaggtcc tggacaggga	1680
[3218]	ctggagtgga tcgggtatat caacctct agcgcctata ccaattaca caaaagtgtt	1740
[3219]	aaggaccgag ttaccattac cgctgacaaa tccaccagta cagcttatat ggagctgtca	1800
[3220]	tctcttaggt ccgaggacac tgctgtttat tactgcgtc gtctcaggt tcaactatgac	1860
[3221]	tataatggt ttccctactg gggtcaggga accctggtga ctgtctctt tggcgggtgga	1920
[3222]	ggcagcggt ggggtgggtc tggaggcgt ggcagtggt gcggaggctc tgatattcag	1980
[3223]	atgactcagt ctctagcac tctcagcgc agcgtgggg atcgtgtgac aatgacttgc	2040
[3224]	tccgtagca gtagtgtgc ttacatgaat tggtagcgc agaagccgg gaaagcacct	2100
[3225]	aagcgtgga tctatgact ttccaagct gcaagtgtg tccctcacg gttctctggc	2160
[3226]	tcaggtctg gtactgacta tactttgact atctctccc tccagccga tgatttcgt	2220
[3227]	acctattatt gtcagcagt gagccgaac ccaccactt tcggaggcgg taccaaagt	2280
[3228]	gagatcaaga ggtcatga	2298
[3229]	<210>	154
[3230]	<211>	745
[3231]	<212>	PRT
[3232]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3233]	<220>	

[3234]	<223> DB415 VHVL x TSC456 scFv-Fc-scFv TRI138															
[3235]	<400> 154															
[3236]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[3237]	1			5						10					15	
[3238]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Ile	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
[3239]				20						25					30	
[3240]	Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[3241]				35						40					45	
[3242]	Ser	Gly	Ile	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Asn	Arg	Val	Tyr	Val	Asp	Ser	Val
[3243]		50							55						60	
[3244]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
[3245]	65					70						75				80
[3246]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[3247]					85						90					95
[3248]	Ala	Arg	Asp	Thr	Asn	Asp	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr
[3249]				100						105					110	
[3250]	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
[3251]				115						120					125	
[3252]	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser
[3253]		130							135						140	
[3254]	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys
[3255]	145					150					155					160
[3256]	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys
[3257]					165					170						175
[3258]	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln
[3259]					180					185					190	
[3260]	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe
[3261]			195							200					205	
[3262]	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr
[3263]			210							215					220	
[3264]	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Thr	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys
[3265]	225					230						235				240
[3266]	Val	Glu	Ile	Lys	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His
[3267]					245						250					255
[3268]	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Pro	Ser	Val
[3269]					260						265					270
[3270]	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
[3271]					275										285	
[3272]	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu
[3273]					290										300	
[3274]	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
[3275]	305					310					315					320

[3276]	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser
[3277]					325					330					335	
[3278]	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
[3279]					340					345					350	
[3280]	Cys	Ala	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
[3281]					355					360					365	
[3282]	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
[3283]					370					375					380	
[3284]	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
[3285]					385					390					395	
[3286]	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
[3287]					405					410					415	
[3288]	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
[3289]					420					425					430	
[3290]	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg
[3291]					435					440					445	
[3292]	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu
[3293]					450					455					460	
[3294]	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Ser	Gly
[3295]					465					470					475	
[3296]	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Pro	Ser
[3297]					485					490					495	
[3298]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
[3299]					500					505					510	
[3300]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Ser	Arg	Ser
[3301]					515					520					525	
[3302]	Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
[3303]					530					535					540	
[3304]	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Ala	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
[3305]					545					550					555	
[3306]	Lys	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
[3307]					565					570					575	
[3308]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[3309]					580					585					590	
[3310]	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	His	Tyr	Asp	Tyr	Asn	Gly	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gly
[3311]					595					600					605	
[3312]	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
[3313]					610					615					620	
[3314]	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln
[3315]					625					630					635	
[3316]	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Thr	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val
[3317]					645					650					655	

[3318]	Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr	
[3319]	660	665 670
[3320]	Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser	
[3321]	675	680 685
[3322]	Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly	
[3323]	690	695 700
[3324]	Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala	
[3325]	705	710 715 720
[3326]	Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly	
[3327]	725	730 735
[3328]	Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser	
[3329]	740	745
[3330]	<210> 155	
[3331]	<211> 2304	
[3332]	<212> DNA	
[3333]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[3334]	<220>	
[3335]	<223> DB435 VHVL x TSC456 scFv-Fc-scFv TRI139	
[3336]	<400> 155	
[3337]	atggaagcac cagcgagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
[3338]	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt	120
[3339]	tcctgcaagg catctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgtcaggcc	180
[3340]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggctgg atcacccctc acaatggtaa cataaagtat	240
[3341]	gcacgggagt tccagggccg tgtcaccatg acccgcgaca cgtccacgag cacagtctac	300
[3342]	atggagctga gcagcctgcg ttctgaggac acggccgtgt attactgtgc gaaagatctg	360
[3343]	aactggaacg cagcctttga ctactggggc caggggaccc tggtcaccgt ctctctcaggt	420
[3344]	ggaggcgggt caggcggagg tggatccggc ggtggcggct ccggtggcgg cggatctgac	480
[3345]	atccagatga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	540
[3346]	acttgccggg caagtcagag cattagcagc tatctgaatt ggtatcagca gaaaccaggg	600
[3347]	aaagccccta agctcctgat ctatgctgca tccagtttgc aaagtgggt cccatcaagg	660
[3348]	ttcagtggca gtggatctgg gacagattc actctcacca tcagcagtct gcaacctgaa	720
[3349]	gattttgcaa ctactactg tcaacagagt tacagtaccc ctctcacttt cggcggaggt	780
[3350]	accaaggtgg agatcaaate ctgagtgag cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgc	840
[3351]	ccaccgtgcc cagcacctga agccgcgggt gcaccgtcag tcttctctct cccccaaaa	900
[3352]	cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg	960
[3353]	agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagtggt acggcgtgga ggtgcataat	1020
[3354]	gccaaagaca agccgcggga ggagcagtac aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc	1080
[3355]	accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggaatata agtgcgcggt ctccaacaaa	1140
[3356]	gccctcccag ccccatcgaa gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1200
[3357]	caggtgtaca ccctgcccc atcccggtg gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc	1260
[3358]	tgcttggtca aaggcttcta tccaagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1320
[3359]	ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttctc	1380

[3360]	tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1440
[3361]	gtgatgcatg aggcctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1500
[3362]	tccggaggag ggggttcagg tgggggaggt tctggcggcg ggggaagccc ttcacaggtg	1560
[3363]	caactggtgc agagtggacc cgaggttaaa aaaccagggt cctccgttaa ggtagctgc	1620
[3364]	aaagcctctg gctacacatt ttccaggagt acaatgcact gggtaggca ggctcctgga	1680
[3365]	cagggactgg agtggatcgg gtatatcaac ccatctagcg cctataccaa ttacaaccaa	1740
[3366]	aagttaagg accgagttac cattaccgct gacaaatcca ccagtacagc ttatatggag	1800
[3367]	ctgtcatctc ttaggtccga ggacactgct gtttattact gcgctcgtcc tcaggttcac	1860
[3368]	tatgactata atggttttcc ctactgggggt cagggaaccc tggtagctgt ctcttctggc	1920
[3369]	ggtggaggca gcggtggggg tgggtctgga ggcggtggca gtggcggcgg aggcctctgat	1980
[3370]	attcagatga ctacgtctcc tagcactctc agcgccagcg tgggggatcg tgtgacaatg	2040
[3371]	acttgctccg ctagcagtag tgtgtcttac atgaattggt atcagcagaa gcccgggaaa	2100
[3372]	gcacctaacg gctggatcta tgactcttcc aagctggcaa gtggtgtccc ctcacggttc	2160
[3373]	tctggctcag gttctggtac tgactatact ttgactatct cctccctcca gcccgatgat	2220
[3374]	ttcgctacct attattgtca gcagtggagc cgtaaccac ccactttcgg aggcggtacc	2280
[3375]	aaagtggaga tcaagagtc atga	2304
[3376]	<210>	156
[3377]	<211>	747
[3378]	<212>	PRT
[3379]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3380]	<220>	
[3381]	<223>	DB435 VHVL x TSC456 scFv-Fc-scFv TRI139
[3382]	<400>	156
[3383]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[3384]	1 5 10 15	
[3385]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr	
[3386]	20 25 30	
[3387]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[3388]	35 40 45	
[3389]	Gly Trp Ile Thr Pro His Asn Gly Asn Ile Lys Tyr Ala Arg Glu Phe	
[3390]	50 55 60	
[3391]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr	
[3392]	65 70 75 80	
[3393]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[3394]	85 90 95	
[3395]	Ala Lys Asp Leu Asn Trp Asn Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly	
[3396]	100 105 110	
[3397]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly	
[3398]	115 120 125	
[3399]	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr	
[3400]	130 135 140	
[3401]	Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile	

[3402]	145	150	155	160
[3403]	Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln			
[3404]		165	170	175
[3405]	Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser			
[3406]		180	185	190
[3407]	Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr			
[3408]		195	200	205
[3409]	Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr			
[3410]		210	215	220
[3411]	Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly			
[3412]		225	230	235
[3413]	Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys			
[3414]		245	250	255
[3415]	Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro			
[3416]		260	265	270
[3417]	Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser			
[3418]		275	280	285
[3419]	Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp			
[3420]		290	295	300
[3421]	Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn			
[3422]		305	310	315
[3423]	Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val			
[3424]		325	330	335
[3425]	Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu			
[3426]		340	345	350
[3427]	Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys			
[3428]		355	360	365
[3429]	Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr			
[3430]		370	375	380
[3431]	Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr			
[3432]		385	390	395
[3433]	Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu			
[3434]		405	410	415
[3435]	Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu			
[3436]		420	425	430
[3437]	Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys			
[3438]		435	440	445
[3439]	Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu			
[3440]		450	455	460
[3441]	Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
[3442]		465	470	475
[3443]	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser			

[3444]		485		490		495
[3445]	Pro Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro					
[3446]		500		505		510
[3447]	Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser					
[3448]		515		520		525
[3449]	Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu					
[3450]		530		535		540
[3451]	Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln					
[3452]	545		550		555	560
[3453]	Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr					
[3454]		565		570		575
[3455]	Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr					
[3456]		580		585		590
[3457]	Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr					
[3458]		595		600		605
[3459]	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser					
[3460]		610		615		620
[3461]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp					
[3462]	625		630		635	640
[3463]	Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp					
[3464]		645		650		655
[3465]	Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn					
[3466]		660		665		670
[3467]	Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp					
[3468]		675		680		685
[3469]	Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly					
[3470]		690		695		700
[3471]	Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp					
[3472]	705		710		715	720
[3473]	Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe					
[3474]		725		730		735
[3475]	Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser					
[3476]		740		745		
[3477]	<210> 157					
[3478]	<211> 108					
[3479]	<212> PRT					
[3480]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)					
[3481]	<220>					
[3482]	<223> TSC455可变轻结构域					
[3483]	<400> 157					
[3484]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly					
[3485]	1	5		10		15

[3486]	Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
[3487]	20 25 30
[3488]	Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
[3489]	35 40 45
[3490]	Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
[3491]	50 55 60
[3492]	Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
[3493]	65 70 75 80
[3494]	Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr
[3495]	85 90 95
[3496]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser
[3497]	100 105
[3498]	<210> 158
[3499]	<211> 108
[3500]	<212> PRT
[3501]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3502]	<220>
[3503]	<223> TSC456可变轻结构域
[3504]	<400> 158
[3505]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
[3506]	1 5 10 15
[3507]	Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
[3508]	20 25 30
[3509]	Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
[3510]	35 40 45
[3511]	Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
[3512]	50 55 60
[3513]	Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
[3514]	65 70 75 80
[3515]	Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr
[3516]	85 90 95
[3517]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser
[3518]	100 105
[3519]	<210> 159
[3520]	<211> 121
[3521]	<212> PRT
[3522]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3523]	<220>
[3524]	<223> TSC455和TSC456可变重结构域
[3525]	<400> 159
[3526]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[3527]	1 5 10 15

[3528]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser
[3529]	20 25 30
[3530]	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[3531]	35 40 45
[3532]	Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
[3533]	50 55 60
[3534]	Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[3535]	65 70 75 80
[3536]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3537]	85 90 95
[3538]	Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
[3539]	100 105 110
[3540]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[3541]	115 120
[3542]	<210> 160
[3543]	<211> 107
[3544]	<212> PRT
[3545]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3546]	<220>
[3547]	<223> DRA222可变轻结构域
[3548]	<400> 160
[3549]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[3550]	1 5 10 15
[3551]	Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
[3552]	20 25 30
[3553]	Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
[3554]	35 40 45
[3555]	Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
[3556]	50 55 60
[3557]	Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
[3558]	65 70 75 80
[3559]	Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr
[3560]	85 90 95
[3561]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser
[3562]	100 105
[3563]	<210> 161
[3564]	<211> 121
[3565]	<212> PRT
[3566]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3567]	<220>
[3568]	<223> DRA222可变重结构域
[3569]	<400> 161

[3570]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[3571]	1 5 10 15
[3572]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser
[3573]	20 25 30
[3574]	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[3575]	35 40 45
[3576]	Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
[3577]	50 55 60
[3578]	Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe
[3579]	65 70 75 80
[3580]	Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
[3581]	85 90 95
[3582]	Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
[3583]	100 105 110
[3584]	Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
[3585]	115 120
[3586]	<210> 162
[3587]	<211> 10
[3588]	<212> PRT
[3589]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3590]	<220>
[3591]	<223> Cris7和DRA222 VL CDR1 (Kabat)
[3592]	<400> 162
[3593]	Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn
[3594]	1 5 10
[3595]	<210> 163
[3596]	<211> 7
[3597]	<212> PRT
[3598]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3599]	<220>
[3600]	<223> Cris7和DRA222 VL CDR2 (Kabat)
[3601]	<400> 163
[3602]	Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
[3603]	1 5
[3604]	<210> 164
[3605]	<211> 9
[3606]	<212> PRT
[3607]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3608]	<220>
[3609]	<223> Cris7和DRA222 VL CDR3 (Kabat)
[3610]	<400> 164
[3611]	Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr

[3612]	1	5		
[3613]	<210>	165		
[3614]	<211>	5		
[3615]	<212>	PRT		
[3616]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)		
[3617]	<220>			
[3618]	<223>	Cris7和DRA222 VH CDR1 (Kabat)		
[3619]	<400>	165		
[3620]	Arg Ser Thr Met His			
[3621]	1	5		
[3622]	<210>	166		
[3623]	<211>	16		
[3624]	<212>	PRT		
[3625]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)		
[3626]	<220>			
[3627]	<223>	Cris7和DRA222 VH CDR2 (Kabat)		
[3628]	<400>	166		
[3629]	Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys			
[3630]	1	5	10	15
[3631]	<210>	167		
[3632]	<211>	11		
[3633]	<212>	PRT		
[3634]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)		
[3635]	<220>			
[3636]	<223>	Cris7和DRA222 VH CDR3 (Kabat)		
[3637]	<400>	167		
[3638]	Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr			
[3639]	1	5	10	
[3640]	<210>	168		
[3641]	<211>	7		
[3642]	<212>	PRT		
[3643]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)		
[3644]	<220>			
[3645]	<223>	Cris7和DRA222 VL CDR1 (IMGT)		
[3646]	<400>	168		
[3647]	Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr			
[3648]	1	5		
[3649]	<210>	169		
[3650]	<211>	3		
[3651]	<212>	PRT		
[3652]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)		
[3653]	<220>			

[3654] <223> Cris7和DRA222 VL CDR2 (IMGT)
[3655] <400> 169
[3656] Asp Ser Ser
[3657] 1
[3658] <210> 170
[3659] <211> 9
[3660] <212> PRT
[3661] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3662] <220>
[3663] <223> Cris7和DRA222 VL CDR3 (IMGT)
[3664] <400> 170
[3665] Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr
[3666] 1 5
[3667] <210> 171
[3668] <211> 8
[3669] <212> PRT
[3670] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3671] <220>
[3672] <223> Cris7和DRA222 VH CDR1 (IMGT)
[3673] <400> 171
[3674] Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr
[3675] 1 5
[3676] <210> 172
[3677] <211> 8
[3678] <212> PRT
[3679] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3680] <220>
[3681] <223> Cris7和DRA222 VH CDR2 (IMGT)
[3682] <400> 172
[3683] Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr
[3684] 1 5
[3685] <210> 173
[3686] <211> 9
[3687] <212> PRT
[3688] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3689] <220>
[3690] <223> Cris7和DRA222 VH CDR3 (IMGT)
[3691] <400> 173
[3692] Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr
[3693] 1 5
[3694] <210> 174
[3695] <211> 5

[3696]	<212> PRT
[3697]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3698]	<220>
[3699]	<223> I2C VH CDR1 (Kabat)
[3700]	<400> 174
[3701]	Lys Tyr Ala Met Asn
[3702]	1 5
[3703]	<210> 175
[3704]	<211> 19
[3705]	<212> PRT
[3706]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3707]	<220>
[3708]	<223> I2C VH CDR2 (Kabat)
[3709]	<400> 175
[3710]	Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
[3711]	1 5 10 15
[3712]	Val Lys Asp
[3713]	<210> 176
[3714]	<211> 14
[3715]	<212> PRT
[3716]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3717]	<220>
[3718]	<223> I2C VH CDR3 (Kabat)
[3719]	<400> 176
[3720]	His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr
[3721]	1 5 10
[3722]	<210> 177
[3723]	<211> 3
[3724]	<212> PRT
[3725]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3726]	<220>
[3727]	<223> I2C VL CDR2 (IMGT)
[3728]	<400> 177
[3729]	Gly Thr Lys
[3730]	1
[3731]	<210> 178
[3732]	<211> 9
[3733]	<212> PRT
[3734]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3735]	<220>
[3736]	<223> I2C VL CDR3 (IMGT)
[3737]	<400> 178

[3738] Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
[3739] 1 5
[3740] <210> 179
[3741] <211> 8
[3742] <212> PRT
[3743] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3744] <220>
[3745] <223> I2C VH CDR1 (IMGT)
[3746] <400> 179
[3747] Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala
[3748] 1 5
[3749] <210> 180
[3750] <211> 10
[3751] <212> PRT
[3752] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3753] <220>
[3754] <223> I2C VH CDR2 (IMGT)
[3755] <400> 180
[3756] Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
[3757] 1 5 10
[3758] <210> 181
[3759] <211> 16
[3760] <212> PRT
[3761] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3762] <220>
[3763] <223> I2C VH CDR3 (IMGT)
[3764] <400> 181
[3765] Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr
[3766] 1 5 10 15
[3767] <210> 182
[3768] <211> 10
[3769] <212> PRT
[3770] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3771] <220>
[3772] <223> HuM291 VL CDR1 (Kabat)
[3773] <400> 182
[3774] Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn
[3775] 1 5 10
[3776] <210> 183
[3777] <211> 7
[3778] <212> PRT
[3779] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3780]	<220>
[3781]	<223> HuM291 VL CDR2 (Kabat)
[3782]	<400> 183
[3783]	Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser
[3784]	1 5
[3785]	<210> 184
[3786]	<211> 9
[3787]	<212> PRT
[3788]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3789]	<220>
[3790]	<223> HuM291 VL CDR3 (Kabat)
[3791]	<400> 184
[3792]	Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
[3793]	1 5
[3794]	<210> 185
[3795]	<211> 5
[3796]	<212> PRT
[3797]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3798]	<220>
[3799]	<223> HuM291 VH CDR1 (Kabat)
[3800]	<400> 185
[3801]	Ser Tyr Thr Met His
[3802]	1 5
[3803]	<210> 186
[3804]	<211> 17
[3805]	<212> PRT
[3806]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3807]	<220>
[3808]	<223> HuM291 VH CDR2 (Kabat)
[3809]	<400> 186
[3810]	Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr His Tyr Asn Gln Lys Leu Lys
[3811]	1 5 10 15
[3812]	Asp
[3813]	<210> 187
[3814]	<211> 11
[3815]	<212> PRT
[3816]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3817]	<220>
[3818]	<223> HuM291 VH CDR3 (Kabat)
[3819]	<400> 187
[3820]	Ser Ala Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Phe Ala Tyr
[3821]	1 5 10

[3822] <210> 188
[3823] <211> 7
[3824] <212> PRT
[3825] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3826] <220>
[3827] <223> HuM291 VL CDR1 (IMGT)
[3828] <400> 188
[3829] Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
[3830] 1 5
[3831] <210> 189
[3832] <211> 3
[3833] <212> PRT
[3834] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3835] <220>
[3836] <223> HuM291 VL CDR2 (IMGT)
[3837] <400> 189
[3838] Asp Thr Ser
[3839] 1
[3840] <210> 190
[3841] <211> 9
[3842] <212> PRT
[3843] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3844] <220>
[3845] <223> HuM291 VL CDR3 (IMGT)
[3846] <400> 190
[3847] Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
[3848] 1 5
[3849] <210> 191
[3850] <211> 8
[3851] <212> PRT
[3852] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3853] <220>
[3854] <223> HuM291 VH CDR1 (IMGT)
[3855] <400> 191
[3856] Gly Tyr Thr Phe Ile Ser Tyr Thr
[3857] 1 5
[3858] <210> 192
[3859] <211> 8
[3860] <212> PRT
[3861] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3862] <220>
[3863] <223> HuM291 VH CDR2 (IMGT)

[3864]	<400>	192
[3865]	Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr	
[3866]	1	5
[3867]	<210>	193
[3868]	<211>	13
[3869]	<212>	PRT
[3870]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3871]	<220>	
[3872]	<223>	HuM291 VH CDR3 (IMGT)
[3873]	<400>	193
[3874]	Ala Arg Ser Ala Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Phe Ala Tyr	
[3875]	1	5 10
[3876]	<210>	194
[3877]	<211>	339
[3878]	<212>	DNA
[3879]	<213>	鼠属种(Mus sp.)
[3880]	<400>	194
[3881]	gacatcatga tgtcccagtc cccctcctcc ctggccgtgt ccgtgggcga gaagttcacc	60
[3882]	atgacctgca agtcctccca gtccctgttc ttcggtcca cccagaagaa ctacctggcc	120
[3883]	tggtaccagc agaagcccg ccagtcctccc aagctgctga tctactgggc ctccaccgg	180
[3884]	gagtcggcg tgcccagccg gttcaccggc tccggtccg gcaccgactt caccctggcc	240
[3885]	atctcctccg tgatgcccga ggacctggcc gtgtactact gccagcagta ctacaactac	300
[3886]	ccctggacct tcggcggcgg caccaagctg gagatcaag	339
[3887]	<210>	195
[3888]	<211>	113
[3889]	<212>	PRT
[3890]	<213>	鼠属种(Mus sp.)
[3891]	<400>	195
[3892]	Asp Ile Met Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly	
[3893]	1	5 10 15
[3894]	Glu Lys Phe Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Phe Gly	
[3895]		20 25 30
[3896]	Ser Thr Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln	
[3897]		35 40 45
[3898]	Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val	
[3899]		50 55 60
[3900]	Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ala	
[3901]	65	70 75 80
[3902]	Ile Ser Ser Val Met Pro Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln	
[3903]		85 90 95
[3904]	Tyr Tyr Asn Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile	
[3905]		100 105 110

[3906]	Lys
[3907]	<210> 196
[3908]	<211> 345
[3909]	<212> DNA
[3910]	<213> 鼠属种 (Mus sp.)
[3911]	<400> 196
[3912]	cagctgcagg agtccggccc cggcctgggtg aagccctccc agtccctgtc cctgacctgc 60
[3913]	tccgtgaccg actactccat cacctccggc tactactgga actggattcg gcagttcccc 120
[3914]	ggcaacaagc tggagtggat gggctacatc tcctacgacg gctccaacaa ctacaacccc 180
[3915]	tccctgaaga accggatctc catcacccgg gacacctcca agaaccagtt cttcctgaag 240
[3916]	ctgtcctccg tgaccaccga ggacaccgcc acctactact gctcccgggg cgagggttc 300
[3917]	tacttcgact cctggggcca gggcaccacc ctgacctgt cctcg 345
[3918]	<210> 197
[3919]	<211> 116
[3920]	<212> PRT
[3921]	<213> 鼠属种 (Mus sp.)
[3922]	<400> 197
[3923]	Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Ser
[3924]	1 5 10 15
[3925]	Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Asp Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr
[3926]	20 25 30
[3927]	Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp Met
[3928]	35 40 45
[3929]	Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
[3930]	50 55 60
[3931]	Asn Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu
[3932]	65 70 75 80
[3933]	Lys Leu Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ser
[3934]	85 90 95
[3935]	Arg Gly Glu Gly Phe Tyr Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
[3936]	100 105 110
[3937]	Thr Val Ser Ser
[3938]	115
[3939]	<210> 198
[3940]	<211> 20
[3941]	<212> PRT
[3942]	<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
[3943]	<220>
[3944]	<223> 分泌信号序列
[3945]	<400> 198
[3946]	Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
[3947]	1 5 10 15

[3948]	Asp Thr Thr Gly
[3949]	20
[3950]	<210> 199
[3951]	<211> 1074
[3952]	<212> DNA
[3953]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3954]	<220>
[3955]	<223> 人CD123胞外域, 具有Avi-3xFLAG-His亲和标签TRI032
[3956]	<400> 199
[3957]	atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
[3958]	aaggaggacc ccaaccccc catcaccaac ctgaggatga aggccaaggc ccagcagctg 120
[3959]	acctgggacc tgaacaggaa cgtgacagac atcgaatgcg tgaaggatgc cgactacagc 180
[3960]	atgcccgcgc tgaacaactc ctactgccag ttcggcgcca tcagcctgtg cgaggtgaca 240
[3961]	aactacaccg tgagagtggc caaccccccc ttcagcacct ggatcctgtt tcccgagaac 300
[3962]	agcggaacac cctgggctgg cgctgagaac ctgacctgct ggatccacgaderived cgtggacttt 360
[3963]	ctgtcctgca gctgggctgt gggaccgga gctcctgccg atgtgcagta cgacctgtac 420
[3964]	ctgaatgtgg ccaacagaag acagcagtac gagtgcctgc attacaagac cgacgcccag 480
[3965]	ggaaccagga tcggctgcag gtttgatgac atcagcaggc tgtcctccgg cagccagtcc 540
[3966]	agccacatcc tggtagagg cagatccgcc gccttcggca ttccctgcac agacaagttc 600
[3967]	gtcgtcttca gccagatcga gattctgacc ccccccaaca tgaccgcaa gtgtaacaag 660
[3968]	accacagct tcatgcactg gaagatgagg agccacttca acaggaagtt caggtacgag 720
[3969]	ctccagatcc agaagaggat gcagcccgtg atcaccgagc aggtgaggga caggacatcc 780
[3970]	ttccagctgc tgaatcccgc cacatacacc gtgcagatca gggccaggga aagggtgtac 840
[3971]	gagttcctgt ccgcctggag cccccccag aggttcgagt gtgaccagga ggaggagacc 900
[3972]	aataccaggg cctggagatc ctcgagtctc aacgatattt ttgaagccca aaaaattgag 960
[3973]	tggcatgaag attacaagga cgatgacgac aaagactata aggacgacga cgataaggat 1020
[3974]	tacaaggatg acgatgataa gcaccatcat catcaccatc accaccacca ctga 1074
[3975]	<210> 200
[3976]	<211> 337
[3977]	<212> PRT
[3978]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3979]	<220>
[3980]	<223> 人CD123胞外域, 具有Avi-3xFLAG-His亲和标签TRI032
[3981]	<400> 200
[3982]	Lys Glu Asp Pro Asn Pro Pro Ile Thr Asn Leu Arg Met Lys Ala Lys
[3983]	1 5 10 15
[3984]	Ala Gln Gln Leu Thr Trp Asp Leu Asn Arg Asn Val Thr Asp Ile Glu
[3985]	20 25 30
[3986]	Cys Val Lys Asp Ala Asp Tyr Ser Met Pro Ala Val Asn Asn Ser Tyr
[3987]	35 40 45
[3988]	Cys Gln Phe Gly Ala Ile Ser Leu Cys Glu Val Thr Asn Tyr Thr Val
[3989]	50 55 60

[3990]	Arg Val Ala Asn Pro Pro Phe Ser Thr Trp Ile Leu Phe Pro Glu Asn		
[3991]	65	70	75 80
[3992]	Ser Gly Lys Pro Trp Ala Gly Ala Glu Asn Leu Thr Cys Trp Ile His		
[3993]	85	90	95
[3994]	Asp Val Asp Phe Leu Ser Cys Ser Trp Ala Val Gly Pro Gly Ala Pro		
[3995]	100	105	110
[3996]	Ala Asp Val Gln Tyr Asp Leu Tyr Leu Asn Val Ala Asn Arg Arg Gln		
[3997]	115	120	125
[3998]	Gln Tyr Glu Cys Leu His Tyr Lys Thr Asp Ala Gln Gly Thr Arg Ile		
[3999]	130	135	140
[4000]	Gly Cys Arg Phe Asp Asp Ile Ser Arg Leu Ser Ser Gly Ser Gln Ser		
[4001]	145	150	155 160
[4002]	Ser His Ile Leu Val Arg Gly Arg Ser Ala Ala Phe Gly Ile Pro Cys		
[4003]	165	170	175
[4004]	Thr Asp Lys Phe Val Val Phe Ser Gln Ile Glu Ile Leu Thr Pro Pro		
[4005]	180	185	190
[4006]	Asn Met Thr Ala Lys Cys Asn Lys Thr His Ser Phe Met His Trp Lys		
[4007]	195	200	205
[4008]	Met Arg Ser His Phe Asn Arg Lys Phe Arg Tyr Glu Leu Gln Ile Gln		
[4009]	210	215	220
[4010]	Lys Arg Met Gln Pro Val Ile Thr Glu Gln Val Arg Asp Arg Thr Ser		
[4011]	225	230	235 240
[4012]	Phe Gln Leu Leu Asn Pro Gly Thr Tyr Thr Val Gln Ile Arg Ala Arg		
[4013]	245	250	255
[4014]	Glu Arg Val Tyr Glu Phe Leu Ser Ala Trp Ser Thr Pro Gln Arg Phe		
[4015]	260	265	270
[4016]	Glu Cys Asp Gln Glu Glu Gly Ala Asn Thr Arg Ala Trp Arg Ser Ser		
[4017]	275	280	285
[4018]	Ser Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Asp		
[4019]	290	295	300
[4020]	Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Asp		
[4021]	305	310	315 320
[4022]	Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys His His His His His His His His His		
[4023]	325	330	335
[4024]	His		
[4025]	<210> 201		
[4026]	<211> 996		
[4027]	<212> DNA		
[4028]	<213> 智人(Homo sapiens)		
[4029]	<400> 201		
[4030]	atggtcctcc tttggctcac gctgctcctg atcgccctgc cctgtctcct gcaaacgaag	60	
[4031]	gaaggtggga agccttgggc aggtgcggag aatctgacct gctggattca tgacgtggat	120	

[4032] ttcttgagct gcagctgggc ggtaggcccc ggggcccccg cggacgtcca gtacgacctg 180
 [4033] tacttgaacg ttgccaacag gcgtcaacag tacgagtgtc ttactataaa aacggatgct 240
 [4034] cagggaacac gtatcgggtg tcgtttcgat gacatctctc gactctccag cggttctcaa 300
 [4035] agttcccaca tcctgggtgc gggcaggagc gcagccttcg gtatcccctg cacagataag 360
 [4036] tttgtcgtct ttccacagat tgagatatta actccacca acatgactgc aaagtgtaat 420
 [4037] aagacacatt cttttatgca ctggaaaatg agaagtcatt tcaatcgcaa atttcgctat 480
 [4038] gagcttcaga taaaaagag aatgcagcct gtaatcacag aacaggtcag agacagaacc 540
 [4039] tccttcacgc tactcaatcc tggaacgtac acagtacaaa taagagcccc ggaaagagtg 600
 [4040] tatgaattct tgagcgctcg gagcaccccc cagcgcttcg agtgcgacca ggaggaggcg 660
 [4041] gcaaacacac gtgcctggcg gacgtcgtcg ctgatcgcg tggggacgct gctggccctg 720
 [4042] gtctgtgtct tcgtgatctg cagaaggtat ctgggtgatc agagactctt tccccgcac 780
 [4043] cctcacatga aagaccccat cggtgacagc ttccaaaacg acaagctggt ggtctgggag 840
 [4044] gcgggcaaag ccggcctgga ggagtgtctg gtgactgaag tacaggtcgt gcagaaaact 900
 [4045] acgcgtacgc ggccgctcga gcagaaactc atctcagaag aggatctggc agcaaatgat 960
 [4046] atcttgatt acaaggatga cgacgataag gtttaa 996
 [4047] <210> 202
 [4048] <211> 310
 [4049] <212> PRT
 [4050] <213> 智人(Homo sapiens)
 [4051] <400> 202
 [4052] Gly Gly Lys Pro Trp Ala Gly Ala Glu Asn Leu Thr Cys Trp Ile His
 [4053] 1 5 10 15
 [4054] Asp Val Asp Phe Leu Ser Cys Ser Trp Ala Val Gly Pro Gly Ala Pro
 [4055] 20 25 30
 [4056] Ala Asp Val Gln Tyr Asp Leu Tyr Leu Asn Val Ala Asn Arg Arg Gln
 [4057] 35 40 45
 [4058] Gln Tyr Glu Cys Leu His Tyr Lys Thr Asp Ala Gln Gly Thr Arg Ile
 [4059] 50 55 60
 [4060] Gly Cys Arg Phe Asp Asp Ile Ser Arg Leu Ser Ser Gly Ser Gln Ser
 [4061] 65 70 75 80
 [4062] Ser His Ile Leu Val Arg Gly Arg Ser Ala Ala Phe Gly Ile Pro Cys
 [4063] 85 90 95
 [4064] Thr Asp Lys Phe Val Val Phe Ser Gln Ile Glu Ile Leu Thr Pro Pro
 [4065] 100 105 110
 [4066] Asn Met Thr Ala Lys Cys Asn Lys Thr His Ser Phe Met His Trp Lys
 [4067] 115 120 125
 [4068] Met Arg Ser His Phe Asn Arg Lys Phe Arg Tyr Glu Leu Gln Ile Gln
 [4069] 130 135 140
 [4070] Lys Arg Met Gln Pro Val Ile Thr Glu Gln Val Arg Asp Arg Thr Ser
 [4071] 145 150 155 160
 [4072] Phe Gln Leu Leu Asn Pro Gly Thr Tyr Thr Val Gln Ile Arg Ala Arg
 [4073] 165 170 175

[4074]	Glu Arg Val Tyr Glu Phe Leu Ser Ala Trp Ser Thr Pro Gln Arg Phe	
[4075]	180	185 190
[4076]	Glu Cys Asp Gln Glu Gly Ala Asn Thr Arg Ala Trp Arg Thr Ser	
[4077]	195	200 205
[4078]	Leu Leu Ile Ala Leu Gly Thr Leu Leu Ala Leu Val Cys Val Phe Val	
[4079]	210	215 220
[4080]	Ile Cys Arg Arg Tyr Leu Val Met Gln Arg Leu Phe Pro Arg Ile Pro	
[4081]	225	230 235 240
[4082]	His Met Lys Asp Pro Ile Gly Asp Ser Phe Gln Asn Asp Lys Leu Val	
[4083]	245	250 255
[4084]	Val Trp Glu Ala Gly Lys Ala Gly Leu Glu Glu Cys Leu Val Thr Glu	
[4085]	260	265 270
[4086]	Val Gln Val Val Gln Lys Thr Thr Arg Thr Arg Pro Leu Glu Gln Lys	
[4087]	275	280 285
[4088]	Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Ala Ala Asn Asp Ile Leu Asp Tyr Lys	
[4089]	290	295 300
[4090]	Asp Asp Asp Asp Lys Val	
[4091]	305	310
[4092]	<210> 203	
[4093]	<211> 1140	
[4094]	<212> DNA	
[4095]	<213> 智人 (Homo sapiens)	
[4096]	<400> 203	
[4097]	atggaagccc ccgccagct gctcttctctg ctgctctctgt ggctgcctga caccaccggc	60
[4098]	aaggaagacc ccaatgcccc catcaggaac ctgagaatga aggagaaggc ccagcagctc	120
[4099]	atgtgggata tgaacaggaa cgtgaccgac gtggagtgtg tcaagggcac cgactactcc	180
[4100]	atgcccgcga tgaataacag ctattgccag ttcggcgcga tcagcctgtg cgaggtcacc	240
[4101]	aactacaccg tgagagtggc cagccccccc ttctccacct ggattctgtt ccctgagaac	300
[4102]	agcggcaccg ctagggctgg cgctgagaat ctgacatgct gggctccatga cgtggacttc	360
[4103]	ctgagctgca gctgggtggt gggacctgct gctcccgtg acgtgcagta cgatctgtat	420
[4104]	ctgaacaacc ccaactccca cgagcagtag aggtgcctgc actacaagac agacgctaga	480
[4105]	ggcaccacga tcggctgcag gttcagatgat atcgccccctc tgagcagggg atcccagagc	540
[4106]	tcccatatcc tggtagggg caggtccgcc gctgtgagca ttctttgcac cgacaagttc	600
[4107]	gtctttcttca gccagatcga gaggtgacc cccctaaca tgacaggcga gtgcaacgag	660
[4108]	accacagct tcatgcactg gaagatgaag agccatttca acaggaaatt caggtacgaa	720
[4109]	ctgaggattc agaagagaat gcagccctg aggacagagc aggtgaggga tacaaccagc	780
[4110]	ttccagctgc ccaatcctgg cacctatacc gtgcagatca gggctagaga gaccgtgtac	840
[4111]	gagtttctgt ccgcctggag cccccccag aggtttgaat gtgaccagga ggaggagacc	900
[4112]	tccagcaggc cttggagaac cagcctctc atcgccctgg gcacactgct ggctctgctg	960
[4113]	tgtgtgttcc tgatctgcag aaggtagctg gtgatgcaga ggctcttccc taggattccc	1020
[4114]	cacatgaagg acccatcgg cgacacctc cagcaggaca aactggtggt gtgggaagcc	1080
[4115]	ggaaaggccg gcctggagga atgcctcgtg tccgaggtgc aggtggtgga gaagacctaa	1140

[4116]	<210>	204
[4117]	<211>	359
[4118]	<212>	PRT
[4119]	<213>	智人(Homo sapiens)
[4120]	<400>	204
[4121]	Lys Glu Asp Pro Asn Ala Pro Ile Arg Asn Leu Arg Met Lys Glu Lys	
[4122]	1	5 10 15
[4123]	Ala Gln Gln Leu Met Trp Asp Leu Asn Arg Asn Val Thr Asp Val Glu	
[4124]	20	25 30
[4125]	Cys Ile Lys Gly Thr Asp Tyr Ser Met Pro Ala Met Asn Asn Ser Tyr	
[4126]	35	40 45
[4127]	Cys Gln Phe Gly Ala Ile Ser Leu Cys Glu Val Thr Asn Tyr Thr Val	
[4128]	50	55 60
[4129]	Arg Val Ala Ser Pro Pro Phe Ser Thr Trp Ile Leu Phe Pro Glu Asn	
[4130]	65	70 75 80
[4131]	Ser Gly Thr Pro Arg Ala Gly Ala Glu Asn Leu Thr Cys Trp Val His	
[4132]	85	90 95
[4133]	Asp Val Asp Phe Leu Ser Cys Ser Trp Val Val Gly Pro Ala Ala Pro	
[4134]	100	105 110
[4135]	Ala Asp Val Gln Tyr Asp Leu Tyr Leu Asn Asn Pro Asn Ser His Glu	
[4136]	115	120 125
[4137]	Gln Tyr Arg Cys Leu His Tyr Lys Thr Asp Ala Arg Gly Thr Gln Ile	
[4138]	130	135 140
[4139]	Gly Cys Arg Phe Asp Asp Ile Ala Pro Leu Ser Arg Gly Ser Gln Ser	
[4140]	145	150 155 160
[4141]	Ser His Ile Leu Val Arg Gly Arg Ser Ala Ala Val Ser Ile Pro Cys	
[4142]	165	170 175
[4143]	Thr Asp Lys Phe Val Phe Phe Ser Gln Ile Glu Arg Leu Thr Pro Pro	
[4144]	180	185 190
[4145]	Asn Met Thr Gly Glu Cys Asn Glu Thr His Ser Phe Met His Trp Lys	
[4146]	195	200 205
[4147]	Met Lys Ser His Phe Asn Arg Lys Phe Arg Tyr Glu Leu Arg Ile Gln	
[4148]	210	215 220
[4149]	Lys Arg Met Gln Pro Val Arg Thr Glu Gln Val Arg Asp Thr Thr Ser	
[4150]	225	230 235 240
[4151]	Phe Gln Leu Pro Asn Pro Gly Thr Tyr Thr Val Gln Ile Arg Ala Arg	
[4152]	245	250 255
[4153]	Glu Thr Val Tyr Glu Phe Leu Ser Ala Trp Ser Thr Pro Gln Arg Phe	
[4154]	260	265 270
[4155]	Glu Cys Asp Gln Glu Glu Gly Ala Ser Ser Arg Ala Trp Arg Thr Ser	
[4156]	275	280 285
[4157]	Leu Leu Ile Ala Leu Gly Thr Leu Leu Ala Leu Leu Cys Val Phe Leu	

[4158]	290	295	300
[4159]	Ile Cys Arg Arg Tyr Leu Val Met Gln Arg Leu Phe Pro Arg Ile Pro		
[4160]	305	310	315 320
[4161]	His Met Lys Asp Pro Ile Gly Asp Thr Phe Gln Gln Asp Lys Leu Val		
[4162]		325	330 335
[4163]	Val Trp Glu Ala Gly Lys Ala Gly Leu Glu Glu Cys Leu Val Ser Glu		
[4164]		340	345 350
[4165]	Val Gln Val Val Glu Lys Thr		
[4166]	355		
[4167]	<210> 205		
[4168]	<211> 1713		
[4169]	<212> DNA		
[4170]	<213> 智人 (Homo sapiens)		
[4171]	<400> 205		
[4172]	gtcaggttca tggttacgaa gctgctgacc ccaggatccc agcccgtggg agagaagggg	60	
[4173]	gtctctgaca gccccacccc ctccccactg ccagatcctt attgggtctg agtttcaggg	120	
[4174]	gtggggcccc agctggaggt tataaaacag ctcaatcggg gagtacaacc ttcggtttct	180	
[4175]	cttcggggaa agctgctttc agcgcacacg ggaagatata agaaacatcc taggatcagg	240	
[4176]	acaccccaga tcttctcaac tggaaccacg aaggctgttt cttccacaca gtactttgat	300	
[4177]	ctccatttaa gcaggcacct ctgtctctcg ttccggagct gcgttcccga tggctctcct	360	
[4178]	ttggctcagc ctgtctctga tcgccctgcc ctgtctctcg caaacgaagg aagatccaaa	420	
[4179]	cccaccaatc acgaacctaa ggatgaaagc aaaggctcag cagttgacct gggaccttaa	480	
[4180]	cagaaatgtg accgatatcg agtgtgttaa agacgccgac tattctatgc cggcagtgaa	540	
[4181]	caatagctat tgccagtttg gagcaatttc cttatgtgaa gtgaccaact acaccgtccg	600	
[4182]	agtggccaac ccaccattct ccacgtggat cctcttcctt gagaacagtg ggaagccttg	660	
[4183]	ggcaggtgcg gagaatctga cctgctggat tcatgacgtg gatttcttga gctgcagctg	720	
[4184]	ggcggttagc ccggggggccc ccgcggacgt ccagtacgac ctgtacttga acgttgccaa	780	
[4185]	caggcgtcaa cagtacgagt gtcttcacta caaacggat gctcagggaa cacgtatcgg	840	
[4186]	gtgtcgtttc gatgacatct ctgactctc cagcggttct caaagttccc acatcctggt	900	
[4187]	gcggggcagg agcgcagcct tcggtatccc ctgcacagat aagtttgtcg tcttttcaca	960	
[4188]	gattgagata ttaactccac ccaacatgac tgcaaagtgt aataagacac attcctttat	1020	
[4189]	gcactggaaa atgagaagtc atttcaatcg caaatttcgc tatgagcttc agatacaaaa	1080	
[4190]	gagaatgcag cctgtaatca cagaacaggt cagagacaga acctccttcc agctactcaa	1140	
[4191]	tcctggaacg tacacagtac aaataagagc ccgggaaaga gtgtatgaat tcttgagcgc	1200	
[4192]	ctggagcacc cccagcgct tcgagtgcga ccaggaggag ggcgcaaaca cacgtgcctg	1260	
[4193]	gcggacgtcg ctgctgatcg cgctggggac gctgctggcc ctggtctgtg tcttcgtgat	1320	
[4194]	ctgcagaagg tatctggtga tgcagagact ctttccccgc atccctcaca tgaaagacct	1380	
[4195]	catcggtgac agcttccaaa acgacaagct ggtggtcttg gaggcgggca aagccggcct	1440	
[4196]	ggaggagtgt ctggtgactg aagtacaggt cgtgcagaaa acttgagact ggggttcagg	1500	
[4197]	gcttgtgggg gtctgcctca atctccctgg ccgggccagg cgcctgcaca gactggctgc	1560	
[4198]	tggacctgcg cagcgacccc aggaatggac attcctaacg ggtggtgggc atgggagatg	1620	
[4199]	cctgtgtaat ttcgtccgaa gctgccagga agaagaacag aactttgtgt gtttatttca	1680	

[4200] tgataaagtg attttttttt tttaaccca aaa 1713
 [4201] <210> 206
 [4202] <211> 378
 [4203] <212> PRT
 [4204] <213> 智人(Homo sapiens)
 [4205] <400> 206
 [4206] Met Val Leu Leu Trp Leu Thr Leu Leu Leu Ile Ala Leu Pro Cys Leu
 [4207] 1 5 10 15
 [4208] Leu Gln Thr Lys Glu Asp Pro Asn Pro Pro Ile Thr Asn Leu Arg Met
 [4209] 20 25 30
 [4210] Lys Ala Lys Ala Gln Gln Leu Thr Trp Asp Leu Asn Arg Asn Val Thr
 [4211] 35 40 45
 [4212] Asp Ile Glu Cys Val Lys Asp Ala Asp Tyr Ser Met Pro Ala Val Asn
 [4213] 50 55 60
 [4214] Asn Ser Tyr Cys Gln Phe Gly Ala Ile Ser Leu Cys Glu Val Thr Asn
 [4215] 65 70 75 80
 [4216] Tyr Thr Val Arg Val Ala Asn Pro Pro Phe Ser Thr Trp Ile Leu Phe
 [4217] 85 90 95
 [4218] Pro Glu Asn Ser Gly Lys Pro Trp Ala Gly Ala Glu Asn Leu Thr Cys
 [4219] 100 105 110
 [4220] Trp Ile His Asp Val Asp Phe Leu Ser Cys Ser Trp Ala Val Gly Pro
 [4221] 115 120 125
 [4222] Gly Ala Pro Ala Asp Val Gln Tyr Asp Leu Tyr Leu Asn Val Ala Asn
 [4223] 130 135 140
 [4224] Arg Arg Gln Gln Tyr Glu Cys Leu His Tyr Lys Thr Asp Ala Gln Gly
 [4225] 145 150 155 160
 [4226] Thr Arg Ile Gly Cys Arg Phe Asp Asp Ile Ser Arg Leu Ser Ser Gly
 [4227] 165 170 175
 [4228] Ser Gln Ser Ser His Ile Leu Val Arg Gly Arg Ser Ala Ala Phe Gly
 [4229] 180 185 190
 [4230] Ile Pro Cys Thr Asp Lys Phe Val Val Phe Ser Gln Ile Glu Ile Leu
 [4231] 195 200 205
 [4232] Thr Pro Pro Asn Met Thr Ala Lys Cys Asn Lys Thr His Ser Phe Met
 [4233] 210 215 220
 [4234] His Trp Lys Met Arg Ser His Phe Asn Arg Lys Phe Arg Tyr Glu Leu
 [4235] 225 230 235 240
 [4236] Gln Ile Gln Lys Arg Met Gln Pro Val Ile Thr Glu Gln Val Arg Asp
 [4237] 245 250 255
 [4238] Arg Thr Ser Phe Gln Leu Leu Asn Pro Gly Thr Tyr Thr Val Gln Ile
 [4239] 260 265 270
 [4240] Arg Ala Arg Glu Arg Val Tyr Glu Phe Leu Ser Ala Trp Ser Thr Pro
 [4241] 275 280 285

[4242]	Gln Arg Phe Glu Cys Asp Gln Glu Glu Gly Ala Asn Thr Arg Ala Trp	
[4243]	290	300
[4244]	Arg Thr Ser Leu Leu Ile Ala Leu Gly Thr Leu Leu Ala Leu Val Cys	
[4245]	305	320
[4246]	Val Phe Val Ile Cys Arg Arg Tyr Leu Val Met Gln Arg Leu Phe Pro	
[4247]	325	335
[4248]	Arg Ile Pro His Met Lys Asp Pro Ile Gly Asp Ser Phe Gln Asn Asp	
[4249]	340	350
[4250]	Lys Leu Val Val Trp Glu Ala Gly Lys Ala Gly Leu Glu Glu Cys Leu	
[4251]	355	365
[4252]	Val Thr Glu Val Gln Val Val Gln Lys Thr	
[4253]	370	375
[4254]	<210> 207	
[4255]	<211> 1479	
[4256]	<212> DNA	
[4257]	<213> 智人(Homo sapiens)	
[4258]	<400> 207	
[4259]	gtcaggttca tggttacgaa gctgctgacc ccaggatccc agcccgtggg agagaagggg	60
[4260]	gtctctgaca gccccacccc ctccccactg ccagatcctt attgggtctg agtttcaggg	120
[4261]	gtggggcccc agctggaggt tataaaacag ctcaatcggg gagtacaacc ttcggtttct	180
[4262]	cttcggggaa agctgcttcc agcgcacacg ggaagatata agaaacatcc taggatcagg	240
[4263]	acaccccaga tcttctcaac tggaaccacg aaggtgtttt cttccacaca gtactttgat	300
[4264]	ctccatttaa gcaggcacct ctgtcctcgc ttccggagct gcgttcccga tggctcctct	360
[4265]	ttggtcaccg ctgtcctcga tcgcccctgc ctgtctcctg caaacgaagg aaggtgggaa	420
[4266]	gccttgggca ggtgcggaga atctgacctg ctggattcat gacgtggatt tcttgagctg	480
[4267]	cagctgggag gtaggcccgg gggccccgc ggacgtccag tacgacctgt acttgaacgt	540
[4268]	tgccaacagg cgtcaacagt acgagtgtct tctactacaa acggatgctc agggaaacag	600
[4269]	tatcggtgtg cgtttcgtatg acatctctcg actctccagc ggttctcaaa gtccccacat	660
[4270]	cctggtgcgg ggcaggagcg cagccttcgg tatccctcgc acagataagt ttgtcgtctt	720
[4271]	ttcacagatt gagatattaa ctccacccaa catgactgca aagtgtata agacacattc	780
[4272]	ctttatgcac tggaaaatga gaagtcattt caatcgcaa tttcgctatg agcttcagat	840
[4273]	acaaaagaga atgcagcctg taatcacaga acaggtcaga gacagaacct ccttcagct	900
[4274]	actcaatcct ggaacgtaca cagtacaaat aagagcccgg gaaagagtgt atgaattctt	960
[4275]	gagcgctgg agcaccccc agcgttcga gtgcgaccag gaggaggcg caaacacacg	1020
[4276]	tgcttgccgg acgtcgtgc tgatcgcgtt ggggacgtg ctggccctgg tctgtgtctt	1080
[4277]	cgtgatctgc agaaggtatc tggatgatga gagactcttt ccccgcatcc ctcacatgaa	1140
[4278]	agaccccatc ggtgacagct tccaaaacga caagctggtg gtctgggagg cgggcaaagc	1200
[4279]	cggcctggag gactgtctgg tgactgaagt acaggtcgtg cagaaaactt gagactgggg	1260
[4280]	ttcagggtct gtgggggtct gcctcaatct ccctggccgg gccaggcgcc tgcacagact	1320
[4281]	ggctgctgga cctgcgcacg cagcccagga atggacattc ctaacgggtg gtgggcatgg	1380
[4282]	gagatgcctg tgtaatttcg tccgaagctg ccaggaagaa gaacagaact ttgtgtgttt	1440
[4283]	atttcatgat aaagtgtttt tttttttttt aacccaaaa	1479

[4284]	<210>	208
[4285]	<211>	300
[4286]	<212>	PRT
[4287]	<213>	智人(Homo sapiens)
[4288]	<400>	208
[4289]	Met Val Leu Leu Trp Leu Thr Leu Leu Leu Ile Ala Leu Pro Cys Leu	
[4290]	1	5 10 15
[4291]	Leu Gln Thr Lys Glu Gly Gly Lys Pro Trp Ala Gly Ala Glu Asn Leu	
[4292]	20	25 30
[4293]	Thr Cys Trp Ile His Asp Val Asp Phe Leu Ser Cys Ser Trp Ala Val	
[4294]	35	40 45
[4295]	Gly Pro Gly Ala Pro Ala Asp Val Gln Tyr Asp Leu Tyr Leu Asn Val	
[4296]	50	55 60
[4297]	Ala Asn Arg Arg Gln Gln Tyr Glu Cys Leu His Tyr Lys Thr Asp Ala	
[4298]	65	70 75 80
[4299]	Gln Gly Thr Arg Ile Gly Cys Arg Phe Asp Asp Ile Ser Arg Leu Ser	
[4300]	85	90 95
[4301]	Ser Gly Ser Gln Ser Ser His Ile Leu Val Arg Gly Arg Ser Ala Ala	
[4302]	100	105 110
[4303]	Phe Gly Ile Pro Cys Thr Asp Lys Phe Val Val Phe Ser Gln Ile Glu	
[4304]	115	120 125
[4305]	Ile Leu Thr Pro Pro Asn Met Thr Ala Lys Cys Asn Lys Thr His Ser	
[4306]	130	135 140
[4307]	Phe Met His Trp Lys Met Arg Ser His Phe Asn Arg Lys Phe Arg Tyr	
[4308]	145	150 155 160
[4309]	Glu Leu Gln Ile Gln Lys Arg Met Gln Pro Val Ile Thr Glu Gln Val	
[4310]	165	170 175
[4311]	Arg Asp Arg Thr Ser Phe Gln Leu Leu Asn Pro Gly Thr Tyr Thr Val	
[4312]	180	185 190
[4313]	Gln Ile Arg Ala Arg Glu Arg Val Tyr Glu Phe Leu Ser Ala Trp Ser	
[4314]	195	200 205
[4315]	Thr Pro Gln Arg Phe Glu Cys Asp Gln Glu Glu Gly Ala Asn Thr Arg	
[4316]	210	215 220
[4317]	Ala Trp Arg Thr Ser Leu Leu Ile Ala Leu Gly Thr Leu Leu Ala Leu	
[4318]	225	230 235 240
[4319]	Val Cys Val Phe Val Ile Cys Arg Arg Tyr Leu Val Met Gln Arg Leu	
[4320]	245	250 255
[4321]	Phe Pro Arg Ile Pro His Met Lys Asp Pro Ile Gly Asp Ser Phe Gln	
[4322]	260	265 270
[4323]	Asn Asp Lys Leu Val Val Trp Glu Ala Gly Lys Ala Gly Leu Glu Glu	
[4324]	275	280 285
[4325]	Cys Leu Val Thr Glu Val Gln Val Val Gln Lys Thr	

[4326]	290	295	300
[4327]	<210> 209		
[4328]	<211> 107		
[4329]	<212> PRT		
[4330]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[4331]	<220>		
[4332]	<223> CRIS-7单克隆抗体VL氨基酸序列		
[4333]	<400> 209		
[4334]	Gln Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Phe Pro Gly		
[4335]	1 5 10 15		
[4336]	Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met		
[4337]	20 25 30		
[4338]	Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr		
[4339]	35 40 45		
[4340]	Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser		
[4341]	50 55 60		
[4342]	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Thr Glu		
[4343]	65 70 75 80		
[4344]	Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr		
[4345]	85 90 95		
[4346]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg		
[4347]	100 105		
[4348]	<210> 210		
[4349]	<211> 121		
[4350]	<212> PRT		
[4351]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[4352]	<220>		
[4353]	<223> CRIS-7单克隆抗体VH氨基酸序列		
[4354]	<400> 210		
[4355]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala		
[4356]	1 5 10 15		
[4357]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser		
[4358]	20 25 30		
[4359]	Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
[4360]	35 40 45		
[4361]	Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe		
[4362]	50 55 60		
[4363]	Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr		
[4364]	65 70 75 80		
[4365]	Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys		
[4366]	85 90 95		
[4367]	Ala Ser Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly		

[4368]	100	105	110
[4369]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala		
[4370]	115	120	
[4371]	<210> 211		
[4372]	<211> 106		
[4373]	<212> PRT		
[4374]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[4375]	<220>		
[4376]	<223> HuM291 VL氨基酸序列		
[4377]	<400> 211		
[4378]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[4379]	1 5 10 15		
[4380]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met		
[4381]	20 25 30		
[4382]	Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr		
[4383]	35 40 45		
[4384]	Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser		
[4385]	50 55 60		
[4386]	Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu		
[4387]	65 70 75 80		
[4388]	Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr		
[4389]	85 90 95		
[4390]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[4391]	100 105		
[4392]	<210> 212		
[4393]	<211> 120		
[4394]	<212> PRT		
[4395]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[4396]	<220>		
[4397]	<223> HuM291 VH氨基酸序列		
[4398]	<400> 212		
[4399]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[4400]	1 5 10 15		
[4401]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Ser Tyr		
[4402]	20 25 30		
[4403]	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[4404]	35 40 45		
[4405]	Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr His Tyr Asn Gln Lys Leu		
[4406]	50 55 60		
[4407]	Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr		
[4408]	65 70 75 80		
[4409]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		

[4410]	85	90	95
[4411]	Ala Arg Ser Ala Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln		
[4412]	100	105	110
[4413]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[4414]	115	120	
[4415]	<210> 213		
[4416]	<211> 15		
[4417]	<212> PRT		
[4418]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[4419]	<220>		
[4420]	<223> 肽接头		
[4421]	<400> 213		
[4422]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
[4423]	1	5	10
[4424]	<210> 214		
[4425]	<211> 25		
[4426]	<212> PRT		
[4427]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[4428]	<220>		
[4429]	<223> 肽接头		
[4430]	<220>		
[4431]	<221> MISC_FEATURE		
[4432]	<222> (6) .. (25)		
[4433]	<223> 位置6-25处的残基可能不存在		
[4434]	<400> 214		
[4435]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly		
[4436]	1	5	10
[4437]	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
[4438]	20	25	
[4439]	<210> 215		
[4440]	<211> 15		
[4441]	<212> PRT		
[4442]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[4443]	<220>		
[4444]	<223> sss(s) -hIgG1铰链		
[4445]	<400> 215		
[4446]	Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Ser		
[4447]	1	5	10
[4448]	<210> 216		
[4449]	<211> 15		
[4450]	<212> PRT		
[4451]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		

[4452]	<220>
[4453]	<223> csc(s) -hIgG1铰链
[4454]	<400> 216
[4455]	Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser
[4456]	1 5 10 15
[4457]	<210> 217
[4458]	<211> 15
[4459]	<212> PRT
[4460]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4461]	<220>
[4462]	<223> ssc(s) -hIgG1铰链
[4463]	<400> 217
[4464]	Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser
[4465]	1 5 10 15
[4466]	<210> 218
[4467]	<211> 15
[4468]	<212> PRT
[4469]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4470]	<220>
[4471]	<223> scc(s) -hIgG1铰链
[4472]	<400> 218
[4473]	Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Ser
[4474]	1 5 10 15
[4475]	<210> 219
[4476]	<211> 15
[4477]	<212> PRT
[4478]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4479]	<220>
[4480]	<223> css(s) -hIgG1铰链
[4481]	<400> 219
[4482]	Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Ser
[4483]	1 5 10 15
[4484]	<210> 220
[4485]	<211> 15
[4486]	<212> PRT
[4487]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4488]	<220>
[4489]	<223> scs(s) -hIgG1铰链
[4490]	<400> 220
[4491]	Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Ser
[4492]	1 5 10 15
[4493]	<210> 221

[4494]	<211>	15
[4495]	<212>	PRT
[4496]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4497]	<220>	
[4498]	<223>	ccc(s)-hIgG1铰链
[4499]	<400>	221
[4500]	Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser	
[4501]	1 5 10 15	
[4502]	<210>	222
[4503]	<211>	15
[4504]	<212>	PRT
[4505]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4506]	<220>	
[4507]	<223>	ccc(p)-hIgG1铰链
[4508]	<400>	222
[4509]	Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro	
[4510]	1 5 10 15	
[4511]	<210>	223
[4512]	<211>	15
[4513]	<212>	PRT
[4514]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4515]	<220>	
[4516]	<223>	sss(p)-hIgG1铰链
[4517]	<400>	223
[4518]	Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro	
[4519]	1 5 10 15	
[4520]	<210>	224
[4521]	<211>	15
[4522]	<212>	PRT
[4523]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4524]	<220>	
[4525]	<223>	csc(p)-hIgG1铰链
[4526]	<400>	224
[4527]	Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro	
[4528]	1 5 10 15	
[4529]	<210>	225
[4530]	<211>	15
[4531]	<212>	PRT
[4532]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4533]	<220>	
[4534]	<223>	ssc(p)-hIgG1铰链
[4535]	<400>	225

[4536]	Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
[4537]	1 5 10 15
[4538]	<210> 226
[4539]	<211> 15
[4540]	<212> PRT
[4541]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4542]	<220>
[4543]	<223> scc(p) -hIgG1铰链
[4544]	<400> 226
[4545]	Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
[4546]	1 5 10 15
[4547]	<210> 227
[4548]	<211> 15
[4549]	<212> PRT
[4550]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4551]	<220>
[4552]	<223> css(p) -hIgG1铰链
[4553]	<400> 227
[4554]	Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro
[4555]	1 5 10 15
[4556]	<210> 228
[4557]	<211> 15
[4558]	<212> PRT
[4559]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4560]	<220>
[4561]	<223> scs(p) -hIgG1铰链
[4562]	<400> 228
[4563]	Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro
[4564]	1 5 10 15
[4565]	<210> 229
[4566]	<211> 6
[4567]	<212> PRT
[4568]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4569]	<220>
[4570]	<223> Scppcp接头
[4571]	<400> 229
[4572]	Ser Cys Pro Pro Cys Pro
[4573]	1 5
[4574]	<210> 230
[4575]	<211> 20
[4576]	<212> PRT
[4577]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[4578]	<220>
[4579]	<223> STD1接头
[4580]	<400> 230
[4581]	Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
[4582]	1 5 10 15
[4583]	Ser Gly Asn Ser
[4584]	20
[4585]	<210> 231
[4586]	<211> 38
[4587]	<212> PRT
[4588]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4589]	<220>
[4590]	<223> STD2接头
[4591]	<400> 231
[4592]	Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
[4593]	1 5 10 15
[4594]	Ser Gly Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[4595]	20 25 30
[4596]	Gly Gly Ser Gly Asn Ser
[4597]	35
[4598]	<210> 232
[4599]	<211> 2
[4600]	<212> PRT
[4601]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4602]	<220>
[4603]	<223> H1接头
[4604]	<400> 232
[4605]	Asn Ser
[4606]	1
[4607]	<210> 233
[4608]	<211> 8
[4609]	<212> PRT
[4610]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4611]	<220>
[4612]	<223> H2接头
[4613]	<400> 233
[4614]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser
[4615]	1 5
[4616]	<210> 234
[4617]	<211> 10
[4618]	<212> PRT
[4619]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[4620]	<220>
[4621]	<223> H3接头
[4622]	<400> 234
[4623]	Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser
[4624]	1 5 10
[4625]	<210> 235
[4626]	<211> 13
[4627]	<212> PRT
[4628]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4629]	<220>
[4630]	<223> H4接头
[4631]	<400> 235
[4632]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser
[4633]	1 5 10
[4634]	<210> 236
[4635]	<211> 15
[4636]	<212> PRT
[4637]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4638]	<220>
[4639]	<223> H5接头
[4640]	<400> 236
[4641]	Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser
[4642]	1 5 10 15
[4643]	<210> 237
[4644]	<211> 18
[4645]	<212> PRT
[4646]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4647]	<220>
[4648]	<223> H6接头
[4649]	<400> 237
[4650]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[4651]	1 5 10 15
[4652]	Asn Ser
[4653]	<210> 238
[4654]	<211> 8
[4655]	<212> PRT
[4656]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4657]	<220>
[4658]	<223> H7接头
[4659]	<400> 238
[4660]	Gly Cys Pro Pro Cys Pro Asn Ser
[4661]	1 5

[4662]	<210>	239
[4663]	<211>	15
[4664]	<212>	PRT
[4665]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4666]	<220>	
[4667]	<223>	(G4S)3接头
[4668]	<400>	239
[4669]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser	
[4670]	1 5 10 15	
[4671]	<210>	240
[4672]	<211>	16
[4673]	<212>	PRT
[4674]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4675]	<220>	
[4676]	<223>	H105接头
[4677]	<400>	240
[4678]	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser	
[4679]	1 5 10 15	
[4680]	<210>	241
[4681]	<211>	20
[4682]	<212>	PRT
[4683]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4684]	<220>	
[4685]	<223>	(G4S)4接头
[4686]	<400>	241
[4687]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly	
[4688]	1 5 10 15	
[4689]	Gly Gly Gly Ser	
[4690]	20	
[4691]	<210>	242
[4692]	<211>	21
[4693]	<212>	PRT
[4694]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4695]	<220>	
[4696]	<223>	H75 (NKG2A四重突变体) 接头
[4697]	<400>	242
[4698]	Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly	
[4699]	1 5 10 15	
[4700]	His Ser Pro Asn Ser	
[4701]	20	
[4702]	<210>	243
[4703]	<211>	16

[4704]	<212>	PRT
[4705]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4706]	<220>	
[4707]	<223>	H83 (来源于NKG2A)接头
[4708]	<400>	243
[4709]	Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser	
[4710]	1	5 10 15
[4711]	<210>	244
[4712]	<211>	18
[4713]	<212>	PRT
[4714]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4715]	<220>	
[4716]	<223>	H106 (来源于NKG2A)接头
[4717]	<400>	244
[4718]	Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly	
[4719]	1	5 10 15
[4720]	His Ser	
[4721]	<210>	245
[4722]	<211>	14
[4723]	<212>	PRT
[4724]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4725]	<220>	
[4726]	<223>	H81 (来源于NKG2D)接头
[4727]	<400>	245
[4728]	Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr Ser Pro Asn Ser	
[4729]	1	5 10
[4730]	<210>	246
[4731]	<211>	20
[4732]	<212>	PRT
[4733]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4734]	<220>	
[4735]	<223>	H91 (来源于NKG2D)接头
[4736]	<400>	246
[4737]	Asn Ser Leu Ala Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr	
[4738]	1	5 10 15
[4739]	Ser Pro Asn Ser	
[4740]	20	
[4741]	<210>	247
[4742]	<211>	19
[4743]	<212>	PRT
[4744]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4745]	<220>	

[4746]	<223> H94接头
[4747]	<400> 247
[4748]	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[4749]	1 5 10 15
[4750]	Pro Asn Ser
[4751]	<210> 248
[4752]	<211> 19
[4753]	<212> PRT
[4754]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4755]	<220>
[4756]	<223> H111接头
[4757]	<400> 248
[4758]	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[4759]	1 5 10 15
[4760]	Pro Gly Ser
[4761]	<210> 249
[4762]	<211> 15
[4763]	<212> PRT
[4764]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4765]	<220>
[4766]	<223> H16接头
[4767]	<400> 249
[4768]	Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Leu Thr Pro Ser Ile Gly Asn Ser
[4769]	1 5 10 15
[4770]	<210> 250
[4771]	<211> 20
[4772]	<212> PRT
[4773]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4774]	<220>
[4775]	<223> H17接头
[4776]	<400> 250
[4777]	Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Leu Thr Pro Ser Ile Ser Cys Pro Pro
[4778]	1 5 10 15
[4779]	Cys Pro Asn Ser
[4780]	20
[4781]	<210> 251
[4782]	<211> 15
[4783]	<212> PRT
[4784]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4785]	<220>
[4786]	<223> H18接头
[4787]	<400> 251

[4788]	Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Gly Asn Ser
[4789]	1 5 10 15
[4790]	<210> 252
[4791]	<211> 20
[4792]	<212> PRT
[4793]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4794]	<220>
[4795]	<223> H19接头
[4796]	<400> 252
[4797]	Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Ser Cys Pro Pro
[4798]	1 5 10 15
[4799]	Cys Pro Asn Ser
[4800]	20
[4801]	<210> 253
[4802]	<211> 15
[4803]	<212> PRT
[4804]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4805]	<220>
[4806]	<223> H20接头
[4807]	<400> 253
[4808]	Leu Lys Ile Gln Glu Arg Val Ser Lys Pro Lys Ile Ser Asn Ser
[4809]	1 5 10 15
[4810]	<210> 254
[4811]	<211> 20
[4812]	<212> PRT
[4813]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4814]	<220>
[4815]	<223> H21接头
[4816]	<400> 254
[4817]	Leu Lys Ile Gln Glu Arg Val Ser Lys Pro Lys Ile Ser Cys Pro Pro
[4818]	1 5 10 15
[4819]	Cys Pro Asn Ser
[4820]	20
[4821]	<210> 255
[4822]	<211> 15
[4823]	<212> PRT
[4824]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4825]	<220>
[4826]	<223> H22接头
[4827]	<400> 255
[4828]	Leu Asn Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro His Ile Gln Asn Ser
[4829]	1 5 10 15

[4830]	<210>	256		
[4831]	<211>	21		
[4832]	<212>	PRT		
[4833]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[4834]	<220>			
[4835]	<223>	H23接头		
[4836]	<400>	256		
[4837]		Leu Asp Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro His Ile Gln Ser Cys Pro		
[4838]	1	5	10	15
[4839]		Pro Cys Pro Asn Ser		
[4840]		20		
[4841]	<210>	257		
[4842]	<211>	15		
[4843]	<212>	PRT		
[4844]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[4845]	<220>			
[4846]	<223>	H24接头		
[4847]	<400>	257		
[4848]		Arg Glu Gln Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Leu Lys Ala Asn Ser		
[4849]	1	5	10	15
[4850]	<210>	258		
[4851]	<211>	20		
[4852]	<212>	PRT		
[4853]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[4854]	<220>			
[4855]	<223>	H25接头		
[4856]	<400>	258		
[4857]		Arg Glu Gln Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Leu Lys Ala Cys Pro Pro		
[4858]	1	5	10	15
[4859]		Cys Pro Asn Ser		
[4860]		20		
[4861]	<210>	259		
[4862]	<211>	15		
[4863]	<212>	PRT		
[4864]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[4865]	<220>			
[4866]	<223>	H26接头		
[4867]	<400>	259		
[4868]		Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn Ser		
[4869]	1	5	10	15
[4870]	<210>	260		
[4871]	<211>	20		

[4872]	<212>	PRT
[4873]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4874]	<220>	
[4875]	<223>	H27接头
[4876]	<400>	260
[4877]	Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Cys Pro Pro	
[4878]	1	5 10 15
[4879]	Cys Pro Asn Ser	
[4880]		20
[4881]	<210>	261
[4882]	<211>	15
[4883]	<212>	PRT
[4884]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4885]	<220>	
[4886]	<223>	H28接头
[4887]	<400>	261
[4888]	Asp Thr Lys Gly Lys Asn Val Leu Glu Lys Ile Phe Ser Asn Ser	
[4889]	1	5 10 15
[4890]	<210>	262
[4891]	<211>	15
[4892]	<212>	PRT
[4893]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4894]	<220>	
[4895]	<223>	H30接头
[4896]	<400>	262
[4897]	Leu Pro Pro Glu Thr Gln Glu Ser Gln Glu Val Thr Leu Asn Ser	
[4898]	1	5 10 15
[4899]	<210>	263
[4900]	<211>	15
[4901]	<212>	PRT
[4902]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4903]	<220>	
[4904]	<223>	H32接头
[4905]	<400>	263
[4906]	Arg Ile His Leu Asn Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro Asn Ser	
[4907]	1	5 10 15
[4908]	<210>	264
[4909]	<211>	20
[4910]	<212>	PRT
[4911]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4912]	<220>	
[4913]	<223>	H33接头

[4914]	<400> 264
[4915]	Arg Ile His Leu Asn Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro Cys Pro Pro
[4916]	1 5 10 15
[4917]	Cys Pro Asn Ser
[4918]	20
[4919]	<210> 265
[4920]	<211> 13
[4921]	<212> PRT
[4922]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4923]	<220>
[4924]	<223> H36接头
[4925]	<400> 265
[4926]	Gly Cys Pro Pro Cys Pro Gly Gly Gly Gly Ser Asn Ser
[4927]	1 5 10
[4928]	<210> 266
[4929]	<211> 9
[4930]	<212> PRT
[4931]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4932]	<220>
[4933]	<223> H40接头
[4934]	<400> 266
[4935]	Gly Cys Pro Pro Cys Pro Ala Asn Ser
[4936]	1 5
[4937]	<210> 267
[4938]	<211> 9
[4939]	<212> PRT
[4940]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4941]	<220>
[4942]	<223> H41接头
[4943]	<400> 267
[4944]	Gly Cys Pro Pro Cys Pro Ala Asn Ser
[4945]	1 5
[4946]	<210> 268
[4947]	<211> 8
[4948]	<212> PRT
[4949]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4950]	<220>
[4951]	<223> H42接头
[4952]	<400> 268
[4953]	Gly Cys Pro Pro Cys Pro Asn Ser
[4954]	1 5
[4955]	<210> 269

[4956]	<211>	13		
[4957]	<212>	PRT		
[4958]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)		
[4959]	<220>			
[4960]	<223>	H44接头		
[4961]	<400>	269		
[4962]	Gly Gly Gly Ala Ser Cys Pro Pro Cys Pro Gly Asn Ser			
[4963]	1	5	10	
[4964]	<210>	270		
[4965]	<211>	13		
[4966]	<212>	PRT		
[4967]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)		
[4968]	<220>			
[4969]	<223>	H45接头		
[4970]	<400>	270		
[4971]	Gly Gly Gly Ala Ser Cys Pro Pro Cys Ala Gly Asn Ser			
[4972]	1	5	10	
[4973]	<210>	271		
[4974]	<211>	12		
[4975]	<212>	PRT		
[4976]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)		
[4977]	<220>			
[4978]	<223>	H46接头		
[4979]	<400>	271		
[4980]	Gly Gly Gly Ala Ser Cys Pro Pro Cys Ala Asn Ser			
[4981]	1	5	10	
[4982]	<210>	272		
[4983]	<211>	15		
[4984]	<212>	PRT		
[4985]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)		
[4986]	<220>			
[4987]	<223>	H47接头		
[4988]	<400>	272		
[4989]	Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Leu Thr Pro Ser Ile Gly Asn Ser			
[4990]	1	5	10	15
[4991]	<210>	273		
[4992]	<211>	11		
[4993]	<212>	PRT		
[4994]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)		
[4995]	<220>			
[4996]	<223>	H48接头		
[4997]	<400>	273		

[4998]	Ala Asp Phe Leu Thr Pro Ser Ile Gly Asn Ser
[4999]	1 5 10
[5000]	<210> 274
[5001]	<211> 15
[5002]	<212> PRT
[5003]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5004]	<220>
[5005]	<223> H50接头
[5006]	<400> 274
[5007]	Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Gly Asn Ser
[5008]	1 5 10 15
[5009]	<210> 275
[5010]	<211> 15
[5011]	<212> PRT
[5012]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5013]	<220>
[5014]	<223> H51接头
[5015]	<400> 275
[5016]	Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Gly Asn Ser
[5017]	1 5 10 15
[5018]	<210> 276
[5019]	<211> 11
[5020]	<212> PRT
[5021]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5022]	<220>
[5023]	<223> H52接头
[5024]	<400> 276
[5025]	Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ser
[5026]	1 5 10
[5027]	<210> 277
[5028]	<211> 16
[5029]	<212> PRT
[5030]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5031]	<220>
[5032]	<223> H53接头
[5033]	<400> 277
[5034]	Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Cys Pro Pro Cys Pro Asn Ser
[5035]	1 5 10 15
[5036]	<210> 278
[5037]	<211> 19
[5038]	<212> PRT
[5039]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[5040]	<220>
[5041]	<223> H54接头
[5042]	<400> 278
[5043]	Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Ser Cys Pro Pro Cys
[5044]	1 5 10 15
[5045]	Pro Asn Ser
[5046]	<210> 279
[5047]	<211> 15
[5048]	<212> PRT
[5049]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5050]	<220>
[5051]	<223> H55接头
[5052]	<400> 279
[5053]	Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn Ser
[5054]	1 5 10 15
[5055]	<210> 280
[5056]	<211> 12
[5057]	<212> PRT
[5058]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5059]	<220>
[5060]	<223> H56接头
[5061]	<400> 280
[5062]	Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn Ser
[5063]	1 5 10
[5064]	<210> 281
[5065]	<211> 10
[5066]	<212> PRT
[5067]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5068]	<220>
[5069]	<223> H57接头
[5070]	<400> 281
[5071]	Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro Asn Ser
[5072]	1 5 10
[5073]	<210> 282
[5074]	<211> 15
[5075]	<212> PRT
[5076]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5077]	<220>
[5078]	<223> H58接头
[5079]	<400> 282
[5080]	Lys Pro Phe Phe Thr Cys Gly Ser Ala Asp Thr Cys Pro Asn Ser
[5081]	1 5 10 15

[5082]	<210>	283
[5083]	<211>	15
[5084]	<212>	PRT
[5085]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5086]	<220>	
[5087]	<223>	H59接头
[5088]	<400>	283
[5089]	Lys Pro Phe Phe Thr Cys Gly Ser Ala Asp Thr Cys Pro Asn Ser	
[5090]	1 5 10 15	
[5091]	<210>	284
[5092]	<211>	15
[5093]	<212>	PRT
[5094]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5095]	<220>	
[5096]	<223>	H60接头
[5097]	<400>	284
[5098]	Gln Tyr Asn Cys Pro Gly Gln Tyr Thr Phe Ser Met Pro Asn Ser	
[5099]	1 5 10 15	
[5100]	<210>	285
[5101]	<211>	21
[5102]	<212>	PRT
[5103]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5104]	<220>	
[5105]	<223>	H61接头
[5106]	<400>	285
[5107]	Glu Pro Ala Phe Thr Pro Gly Pro Asn Ile Glu Leu Gln Lys Asp Ser	
[5108]	1 5 10 15	
[5109]	Asp Cys Pro Asn Ser	
[5110]	20	
[5111]	<210>	286
[5112]	<211>	21
[5113]	<212>	PRT
[5114]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5115]	<220>	
[5116]	<223>	H62接头
[5117]	<400>	286
[5118]	Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Arg Thr Gln Lys Ala Arg	
[5119]	1 5 10 15	
[5120]	His Cys Pro Asn Ser	
[5121]	20	
[5122]	<210>	287
[5123]	<211>	20

[5124]	<212>	PRT
[5125]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5126]	<220>	
[5127]	<223>	H63接头
[5128]	<400>	287
[5129]	Asn Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr	
[5130]	1	5 10 15
[5131]	Cys Pro Asn Ser	
[5132]	20	
[5133]	<210>	288
[5134]	<211>	17
[5135]	<212>	PRT
[5136]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5137]	<220>	
[5138]	<223>	H114接头
[5139]	<400>	288
[5140]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro	
[5141]	1	5 10 15
[5142]	Ser	
[5143]	<210>	289
[5144]	<211>	14
[5145]	<212>	PRT
[5146]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5147]	<220>	
[5148]	<223>	CD3-结合结构域LCDR1
[5149]	<400>	289
[5150]	Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn	
[5151]	1	5 10
[5152]	<210>	290
[5153]	<211>	14
[5154]	<212>	PRT
[5155]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5156]	<220>	
[5157]	<223>	CD3-结合结构域LCDR1
[5158]	<400>	290
[5159]	Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn	
[5160]	1	5 10
[5161]	<210>	291
[5162]	<211>	14
[5163]	<212>	PRT
[5164]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5165]	<220>	

[5166]	<223> CD3-结合结构域LCDR1
[5167]	<400> 291
[5168]	Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
[5169]	1 5 10
[5170]	<210> 292
[5171]	<211> 7
[5172]	<212> PRT
[5173]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5174]	<220>
[5175]	<223> CD3-结合结构域LCDR2
[5176]	<400> 292
[5177]	Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro
[5178]	1 5
[5179]	<210> 293
[5180]	<211> 7
[5181]	<212> PRT
[5182]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5183]	<220>
[5184]	<223> CD3-结合结构域LCDR2
[5185]	<400> 293
[5186]	Ala Thr Asp Met Arg Pro Ser
[5187]	1 5
[5188]	<210> 294
[5189]	<211> 7
[5190]	<212> PRT
[5191]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5192]	<220>
[5193]	<223> CD3-结合结构域LCDR2
[5194]	<400> 294
[5195]	Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro
[5196]	1 5
[5197]	<210> 295
[5198]	<211> 9
[5199]	<212> PRT
[5200]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5201]	<220>
[5202]	<223> CD3-结合结构域LCDR3
[5203]	<400> 295
[5204]	Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
[5205]	1 5
[5206]	<210> 296
[5207]	<211> 9

[5208] <212> PRT
[5209] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5210] <220>
[5211] <223> CD3-结合结构域LCDR3
[5212] <400> 296
[5213] Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
[5214] 1 5
[5215] <210> 297
[5216] <211> 9
[5217] <212> PRT
[5218] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5219] <220>
[5220] <223> CD3-结合结构域 LCDR3
[5221] <400> 297
[5222] Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
[5223] 1 5
[5224] <210> 298
[5225] <211> 5
[5226] <212> PRT
[5227] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5228] <220>
[5229] <223> CD3-结合结构域 HCDR1
[5230] <400> 298
[5231] Ile Tyr Ala Met Asn
[5232] 1 5
[5233] <210> 299
[5234] <211> 5
[5235] <212> PRT
[5236] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5237] <220>
[5238] <223> CD3-结合结构域HCDR1
[5239] <400> 299
[5240] Lys Tyr Ala Met Asn
[5241] 1 5
[5242] <210> 300
[5243] <211> 5
[5244] <212> PRT
[5245] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5246] <220>
[5247] <223> CD3-结合结构域HCDR1
[5248] <400> 300
[5249] Ser Tyr Ala Met Asn

[5250]	1	5		
[5251]	<210> 301			
[5252]	<211> 19			
[5253]	<212> PRT			
[5254]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[5255]	<220>			
[5256]	<223> CD3-结合结构域HCDR2			
[5257]	<400> 301			
[5258]	Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser			
[5259]	1	5	10	15
[5260]	Val Lys Ser			
[5261]	<210> 302			
[5262]	<211> 19			
[5263]	<212> PRT			
[5264]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[5265]	<220>			
[5266]	<223> CD3-结合结构域HCDR2			
[5267]	<400> 302			
[5268]	Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser			
[5269]	1	5	10	15
[5270]	Val Lys Asp			
[5271]	<210> 303			
[5272]	<211> 19			
[5273]	<212> PRT			
[5274]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[5275]	<220>			
[5276]	<223> CD3-结合结构域HCDR2			
[5277]	<400> 303			
[5278]	Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser			
[5279]	1	5	10	15
[5280]	Val Lys Gly			
[5281]	<210> 304			
[5282]	<211> 14			
[5283]	<212> PRT			
[5284]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[5285]	<220>			
[5286]	<223> CD3-结合结构域HCDR3			
[5287]	<400> 304			
[5288]	His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Phe Phe Ala Tyr			
[5289]	1	5	10	
[5290]	<210> 305			
[5291]	<211> 14			

[5292]	<212>	PRT
[5293]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5294]	<220>	
[5295]	<223>	CD3-结合结构域HCDR3
[5296]	<400>	305
[5297]	His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr	
[5298]	1	5 10
[5299]	<210>	306
[5300]	<211>	14
[5301]	<212>	PRT
[5302]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5303]	<220>	
[5304]	<223>	CD3-结合结构域HCDR3
[5305]	<400>	306
[5306]	His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Phe Trp Ala Tyr	
[5307]	1	5 10
[5308]	<210>	307
[5309]	<211>	14
[5310]	<212>	PRT
[5311]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5312]	<220>	
[5313]	<223>	I2C VL CDR1 (Kabat)
[5314]	<400>	307
[5315]	Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn	
[5316]	1	5 10
[5317]	<210>	308
[5318]	<211>	7
[5319]	<212>	PRT
[5320]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5321]	<220>	
[5322]	<223>	I2C VL CDR2 (Kabat)
[5323]	<400>	308
[5324]	Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro	
[5325]	1	5
[5326]	<210>	309
[5327]	<211>	9
[5328]	<212>	PRT
[5329]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5330]	<220>	
[5331]	<223>	I2C VL CDR3 (Kabat)
[5332]	<400>	309
[5333]	Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val	

[5334]	1	5														
[5335]	<210> 310															
[5336]	<211> 9															
[5337]	<212> PRT															
[5338]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[5339]	<220>															
[5340]	<223> I2C VL CDR1 (IMGT)															
[5341]	<400> 310															
[5342]	Thr	Gly	Ala	Val	Thr	Ser	Gly	Asn	Tyr							
[5343]	1	5														
[5344]	<210> 311															
[5345]	<211> 251															
[5346]	<212> PRT															
[5347]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[5348]	<220>															
[5349]	<223> TSC455 (抗CD3) TSC394 F87Y scFv															
[5350]	<400> 311															
[5351]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
[5352]	1	5	10	15												
[5353]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Ser	Arg	Ser
[5354]	20				25				30							
[5355]	Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
[5356]	35				40				45							
[5357]	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Ala	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
[5358]	50				55				60							
[5359]	Lys	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
[5360]	65				70				75				80			
[5361]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[5362]	85						90				95					
[5363]	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	His	Tyr	Asp	Tyr	Asn	Gly	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gly
[5364]	100						105				110					
[5365]	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
[5366]	115						120				125					
[5367]	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln
[5368]	130						135				140					
[5369]	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Thr	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val
[5370]	145				150				155				160			
[5371]	Thr	Met	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met	Asn	Trp	Tyr
[5372]	165						170				175					
[5373]	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Arg	Trp	Ile	Tyr	Asp	Ser	Ser
[5374]	180						185				190					
[5375]	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly

[5376]	195	200	205
[5377]	Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala		
[5378]	210	215	220
[5379]	Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly		
[5380]	225	230	235
[5381]	Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser		240
[5382]		245	250
[5383]	<210> 312		
[5384]	<211> 251		
[5385]	<212> PRT		
[5386]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[5387]	<220>		
[5388]	<223> TSC456 (抗CD3) TSC394 E86D F87Y scFv		
[5389]	<400> 312		
[5390]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser		
[5391]	1	5	10
[5392]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser		15
[5393]		20	25
[5394]	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		30
[5395]		35	40
[5396]	Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe		45
[5397]		50	55
[5398]	Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		60
[5399]	65	70	75
[5400]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		80
[5401]		85	90
[5402]	Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly		95
[5403]		100	105
[5404]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly		110
[5405]		115	120
[5406]	Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln		125
[5407]		130	135
[5408]	Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val		140
[5409]	145	150	155
[5410]	Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr		160
[5411]		165	170
[5412]	Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser		175
[5413]		180	185
[5414]	Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly		190
[5415]		195	200
[5416]	Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala		205
[5417]	210	215	220

[5418]	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Arg	Asn	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly
[5419]	225					230				235						240
[5420]	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Ser	Ser	Ser					
[5421]					245					250						
[5422]	<210>	313														
[5423]	<211>	247														
[5424]	<212>	PRT														
[5425]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[5426]	<220>															
[5427]	<223>	DRA222 (抗CD3) scFv														
[5428]	<400>	313														
[5429]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
[5430]	1				5				10						15	
[5431]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Arg	Ser
[5432]				20					25					30		
[5433]	Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
[5434]			35					40					45			
[5435]	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Ala	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
[5436]		50					55					60				
[5437]	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Lys	Ser	Thr	Ala	Phe
[5438]	65					70				75						80
[5439]	Leu	Gln	Met	Asp	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Gly	Val	Tyr	Phe	Cys
[5440]				85						90					95	
[5441]	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	His	Tyr	Asp	Tyr	Asn	Gly	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gly
[5442]				100						105					110	
[5443]	Gln	Gly	Thr	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
[5444]				115						120					125	
[5445]	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Gln	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln
[5446]		130						135				140				
[5447]	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Met	Thr
[5448]	145					150					155					160
[5449]	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys
[5450]				165						170					175	
[5451]	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Arg	Trp	Ile	Tyr	Asp	Ser	Ser	Lys	Leu	Ala
[5452]				180						185					190	
[5453]	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr
[5454]			195						200					205		
[5455]	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr
[5456]		210						215				220				
[5457]	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Arg	Asn	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys
[5458]	225					230					235					240
[5459]	Leu	Gln	Ile	Thr	Ser	Ser	Ser									

[5460]	245
[5461]	<210> 314
[5462]	<211> 35
[5463]	<212> PRT
[5464]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5465]	<220>
[5466]	<223> 肽接头
[5467]	<220>
[5468]	<221> MISC_FEATURE
[5469]	<222> (6) .. (35)
[5470]	<223> 位置6-35的残基可能不存在
[5471]	<400> 314
[5472]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[5473]	1 5 10 15
[5474]	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[5475]	20 25 30
[5476]	Gly Gly Ser
[5477]	35
[5478]	<210> 315
[5479]	<211> 5
[5480]	<212> PRT
[5481]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5482]	<220>
[5483]	<223> 肽接头
[5484]	<400> 315
[5485]	Gly Gly Gly Gly Ser
[5486]	1 5
[5487]	<210> 316
[5488]	<211> 22
[5489]	<212> PRT
[5490]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5491]	<220>
[5492]	<223> 肽接头
[5493]	<400> 316
[5494]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[5495]	1 5 10 15
[5496]	Gly Gly Gly Ser Pro Ser
[5497]	20

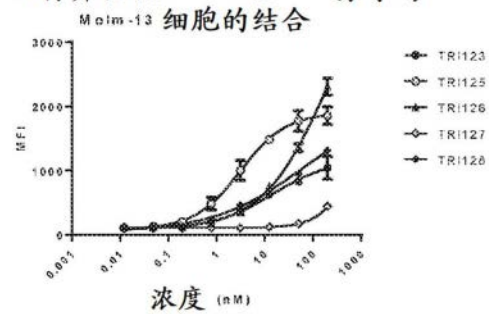
双特异性抗 CD123 x 抗 CD3 ϵ 分子与

图1A

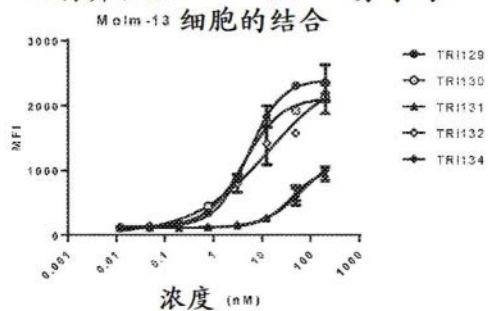
双特异性抗 CD123 x 抗 CD3 ϵ 分子与

图1B

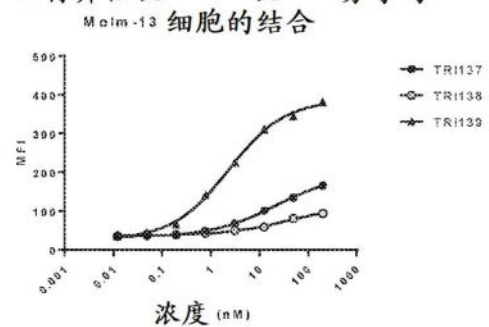
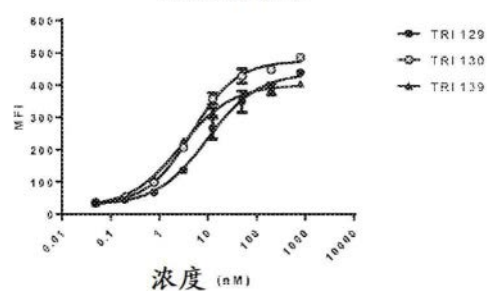
双特异性抗 CD123 x 抗 CD3 ϵ 分子与

图1C

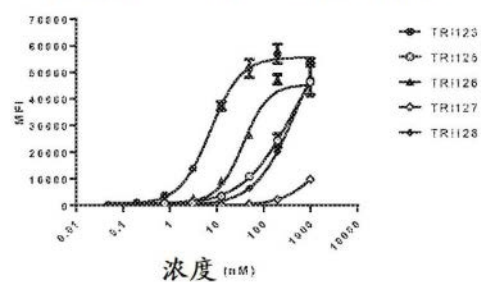
双特异性抗 CD123 x 抗 CD3 ϵ 分子与
Molm-13 细胞的结合



	TRI129	TRI130	TRI139
EC50 (nM)	9.69	4.65	2.81

图1D

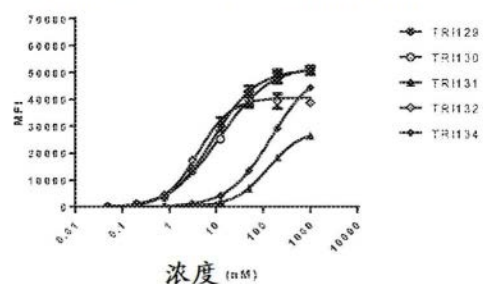
双特异性抗 CD123 x 抗 CD3 ϵ 分子与表
达食蟹猴 CD123 的 CHO 细胞的结合



	TRI123	TRI126
EC50 (nM)	7.38	37.18

图2A

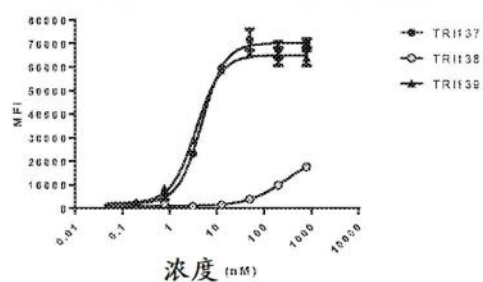
双特异性抗 CD123 x 抗 CD3 ϵ 分子与表
达食蟹猴 CD123 的 CHO 细胞的结合



	TRI129	TRI130	TRI132
EC50 (nM)	8.77	12.12	4.23

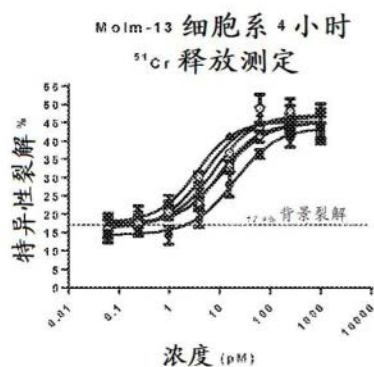
图2B

双特异性抗 CD123 x 抗 CD3 ϵ 分子与表
达食蟹猴 CD123 的 CHO 细胞的结合



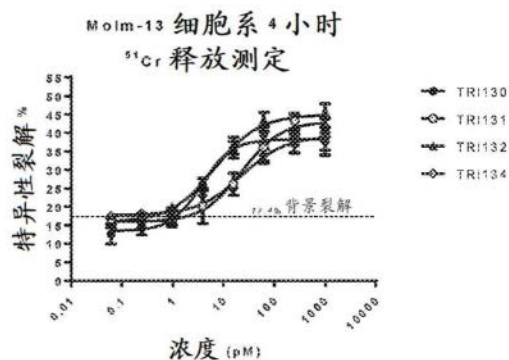
	TRI137	TRI139
EC50 (nM)	4.79	3.64

图2C



	TRI123	TRI125	TRI126	TRI127	TRI128	TRI129
EC50 (pM)	19.70	4.99	7.96	10.94	3.54	10.4

图 3A



	TRI130	TRI131	TRI132	TRI134
EC50 (pM)	3.66	22.80	6.74	22.69

图 3B

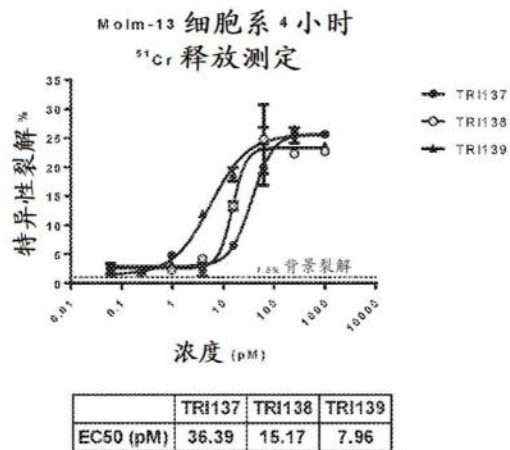


图3C

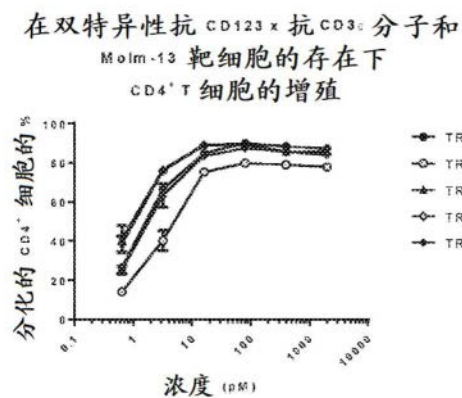


图4A

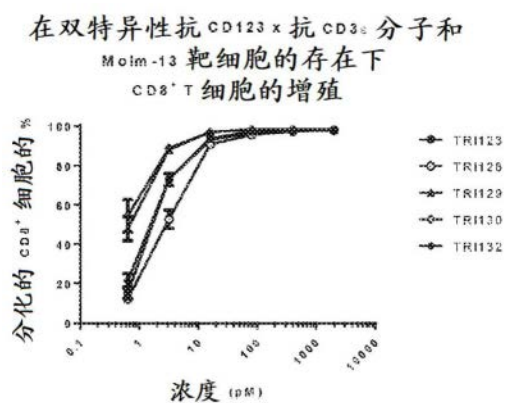
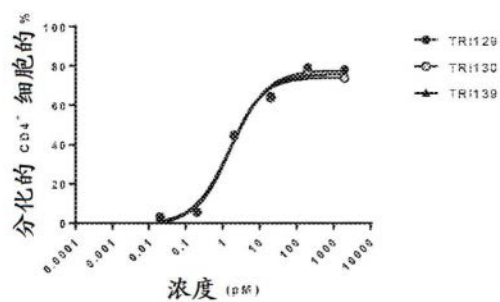


图4B

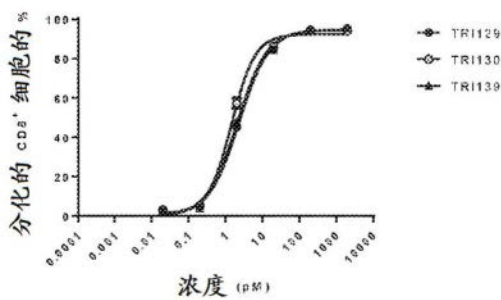
在双特异性抗 CD123 x 抗 CD3_ε 分子和
Molm-13 靶细胞的存在下
CD4⁺ T 细胞的增殖



CD4	TRI129	TRI130	TRI139
EC50 (pM)	1.65	1.53	1.54

图4C

在双特异性抗 CD123 x 抗 CD3_ε 分子和
Molm-13 靶细胞的存在下
CD8⁺ T 细胞的增殖



CD8	TRI129	TRI130	TRI139
EC50 (pM)	2.29	1.46	2.06

图4D

在双特异性抗CD123
x抗CD3 ϵ 分子和Molm-13靶
细胞的存在下CD4⁺ T细胞的活化

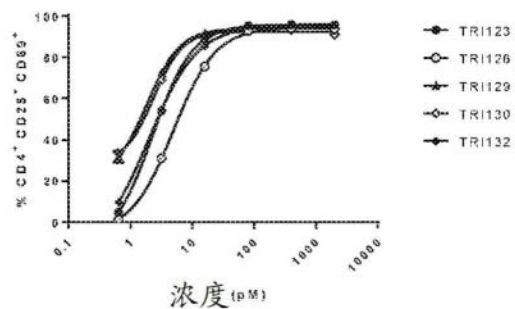


图5A

在双特异性抗CD123
x抗CD3 ϵ 分子和Molm-13靶
细胞的存在下CD8⁺ T细胞的活化

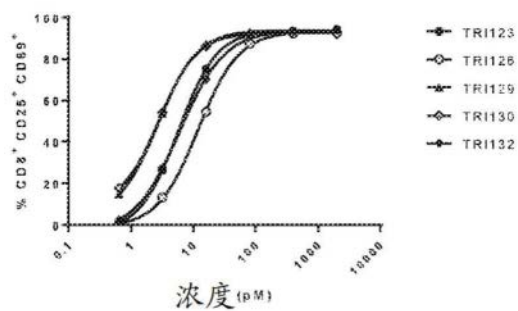
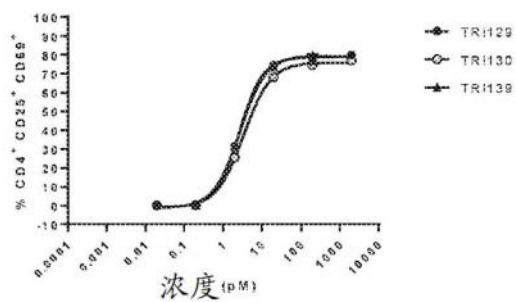


图5B

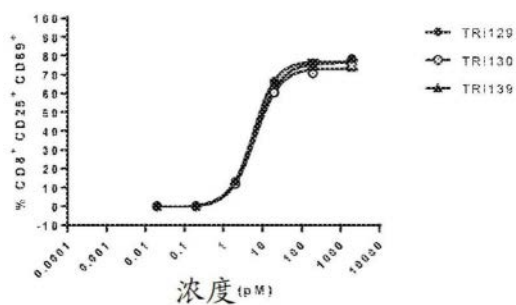
在双特异性抗CD123
x抗CD3 ϵ 分子和Molm-13靶
细胞的存在下CD4⁺ T细胞的活化



CD4	TRI129	TRI130	TRI139
EC50 (pM)	2.63	3.40	2.71

图5C

在双特异性抗CD123
x抗CD3 ϵ 分子和Molm-13靶
细胞的存在下CD8⁺ T细胞的活化



CD8	TRI129	TRI130	TRI139
EC50 (pM)	5.79	6.50	6.36

图5D

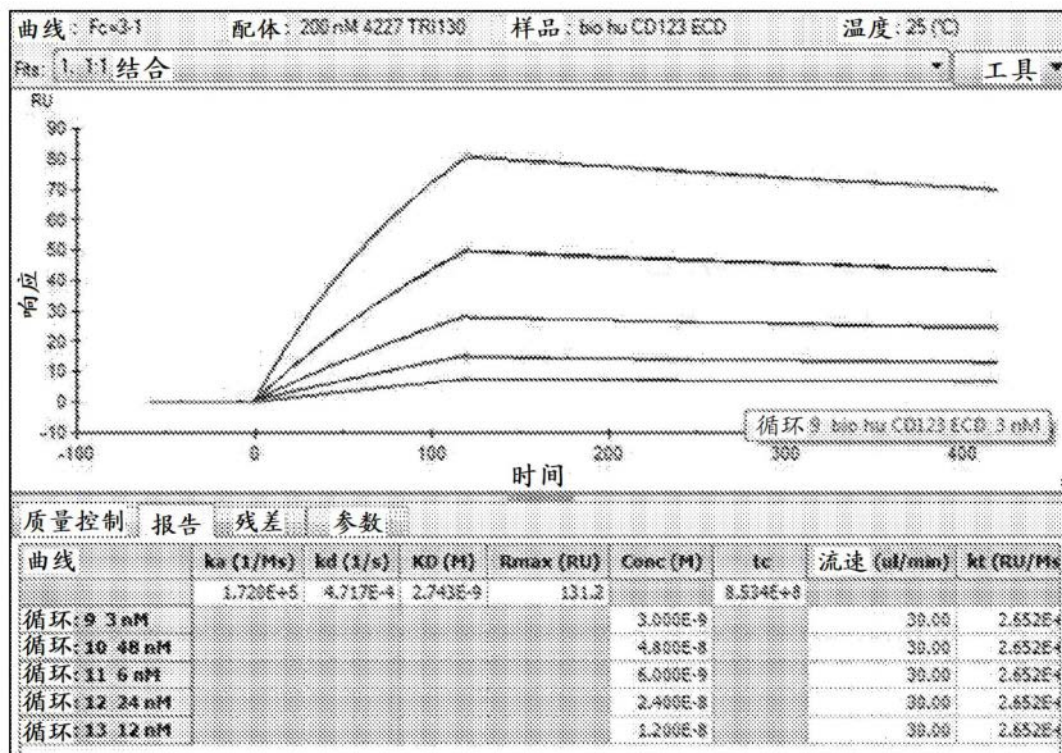


图6

浓度与时间曲线

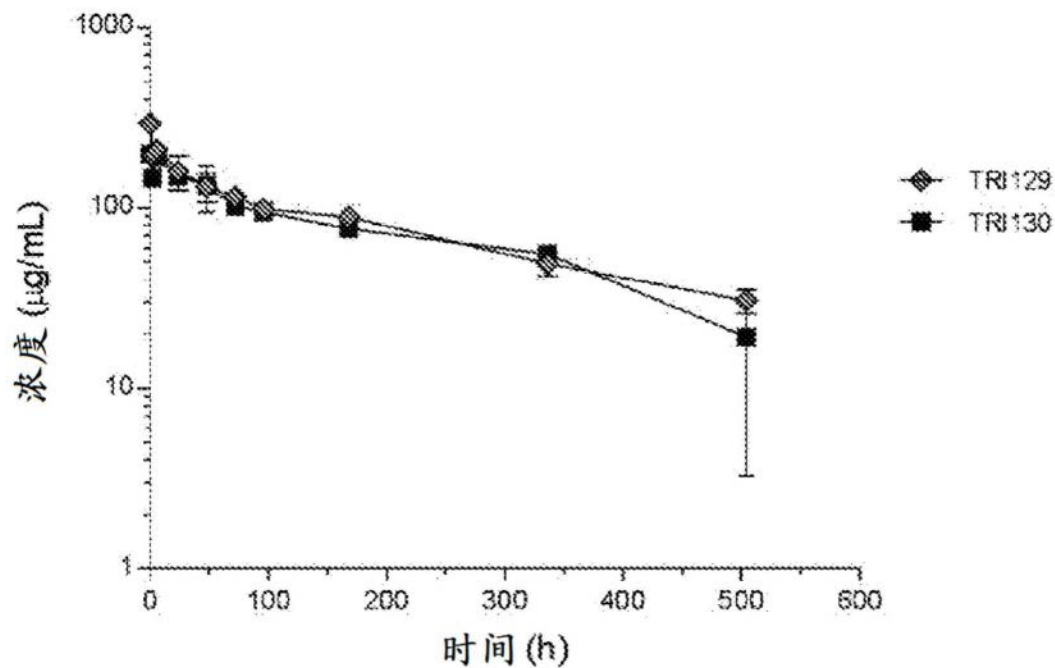
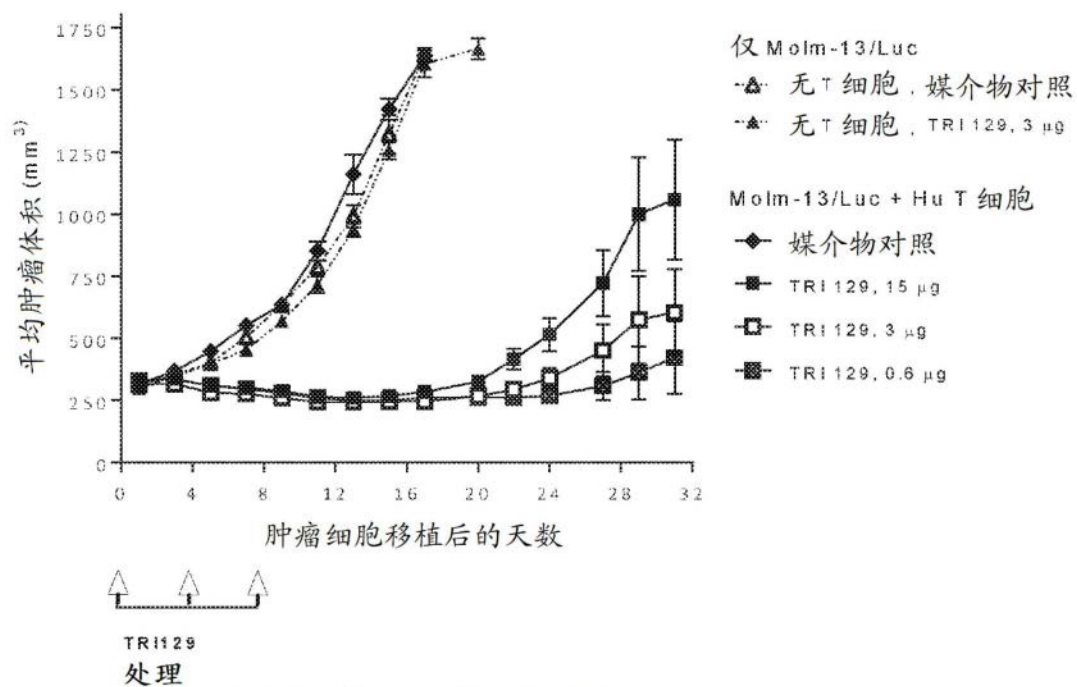


图7

NOD/SCID小鼠中MOLM-13/Luc细胞的生长



- *肿瘤体积绘制为肿瘤体积测量值的平均值 + SEM
- *最后记录的体积在终点达到后结转
- *对组绘图直到组中的所有小鼠达到终点, 或者直到研究结束

图8

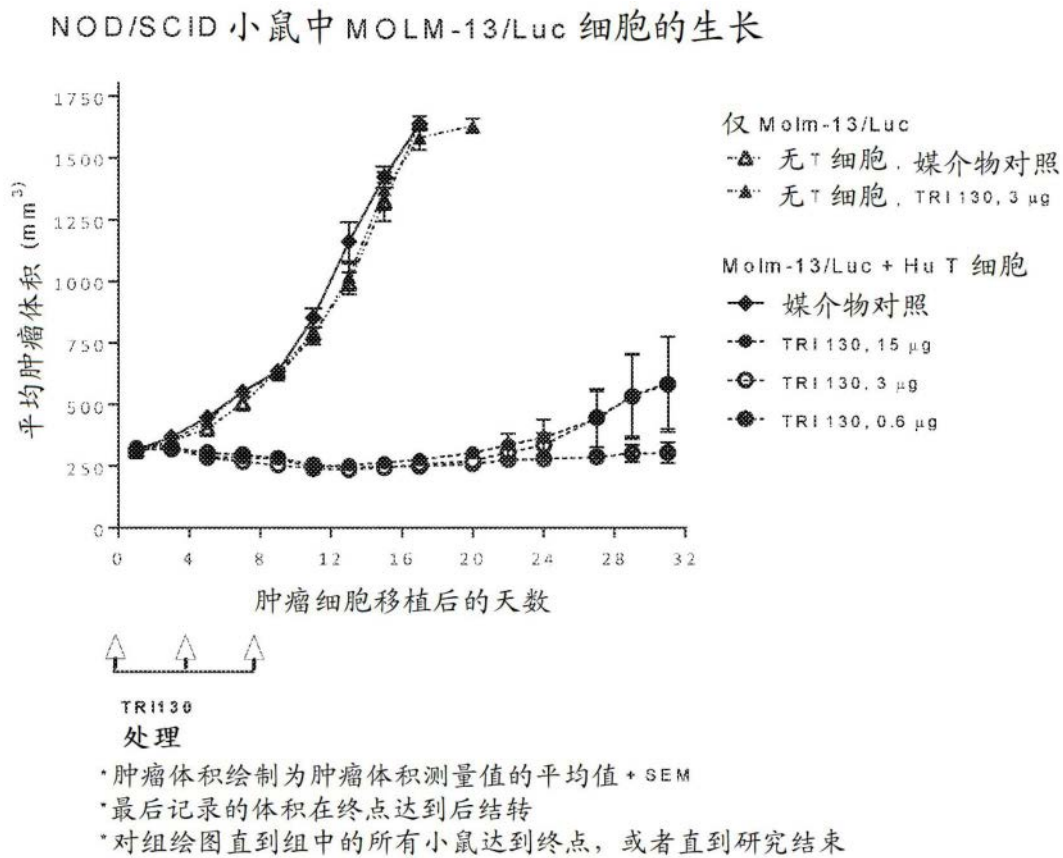


图9

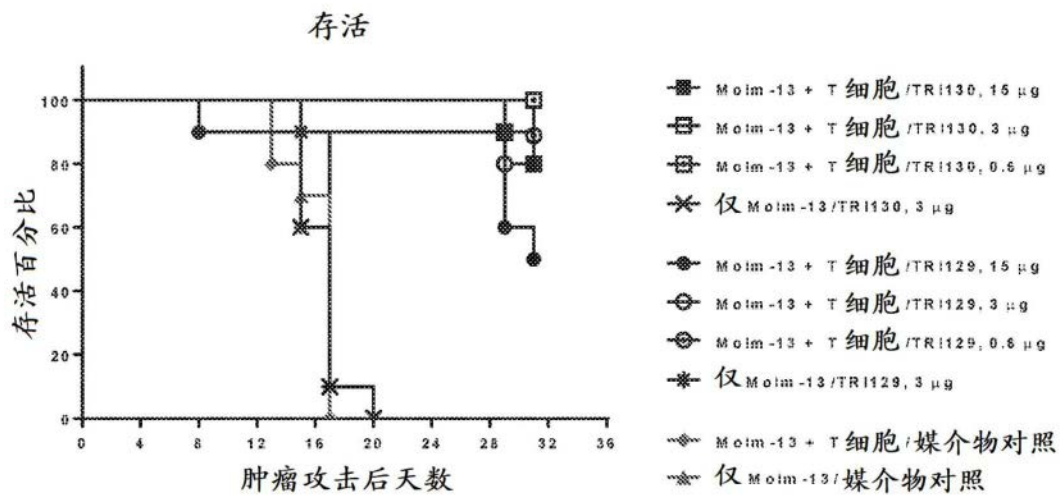


图10

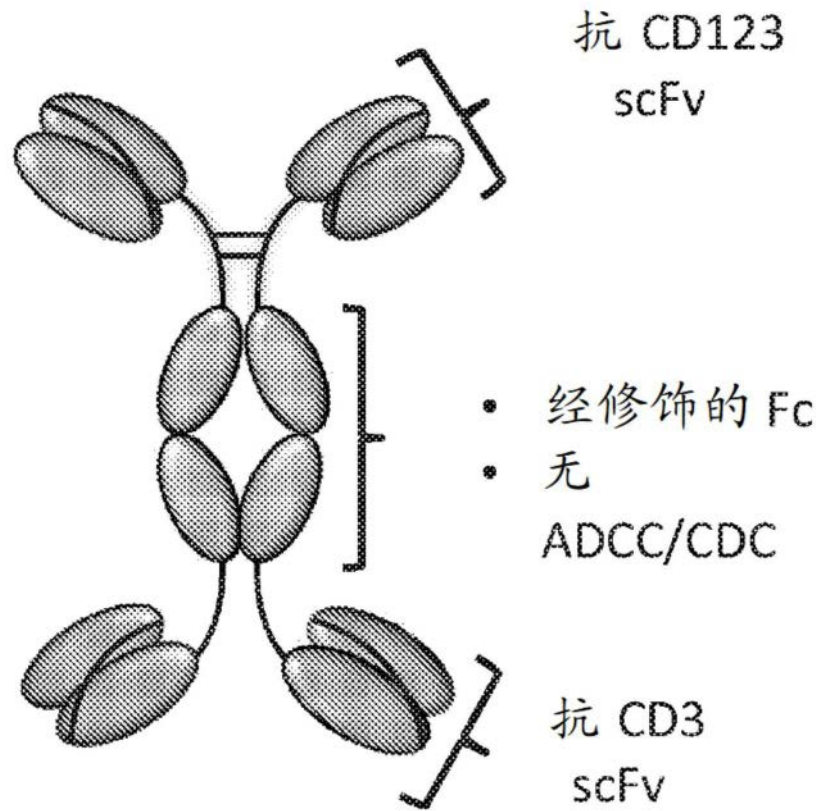


图11

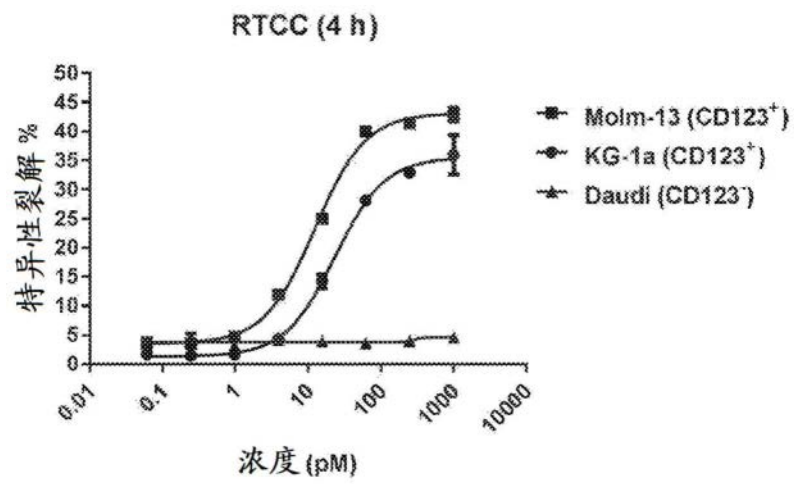


图12

处理组的 WinNonlin NCA 估计和半衰期拟合

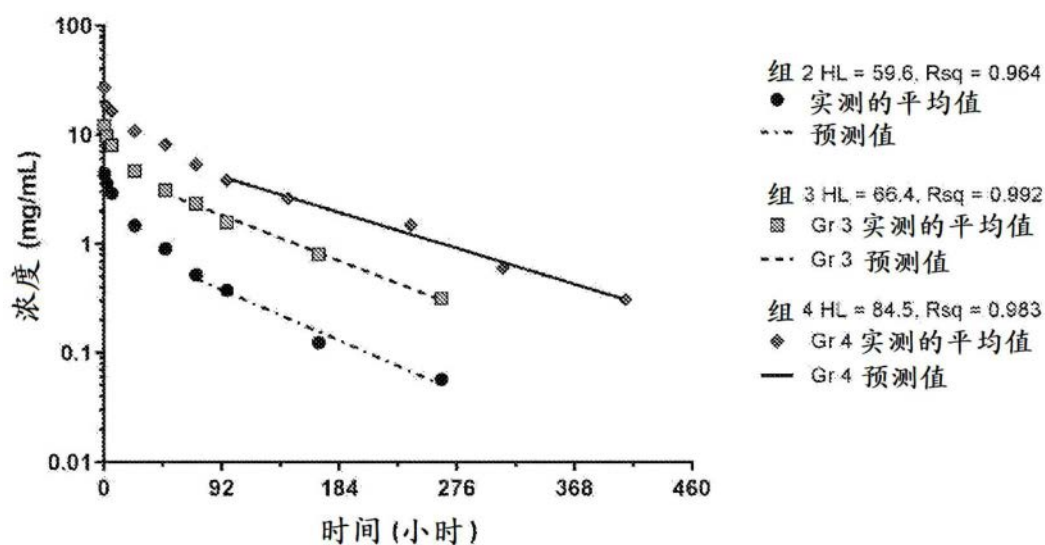


图13

食蟹猴中淋巴细胞群随时间的变化

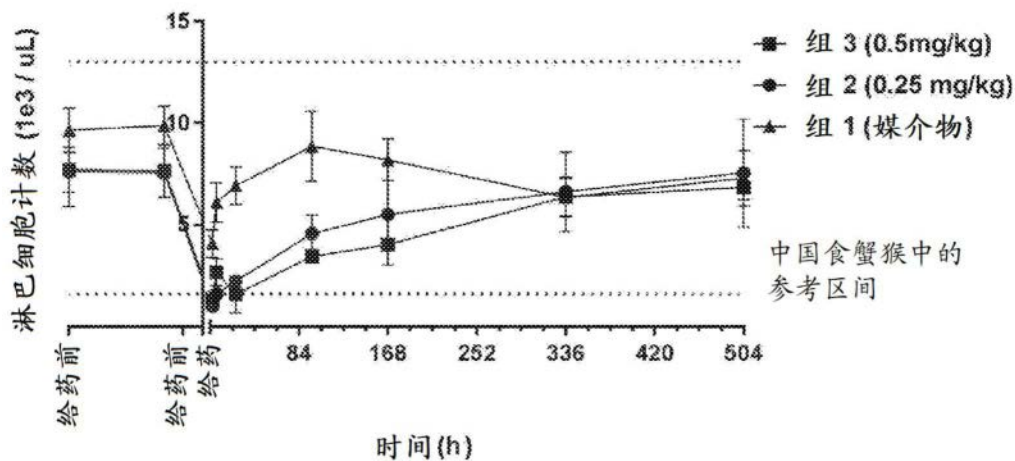
平均淋巴细胞计数
20109040 - TRI130 单次剂量

图14

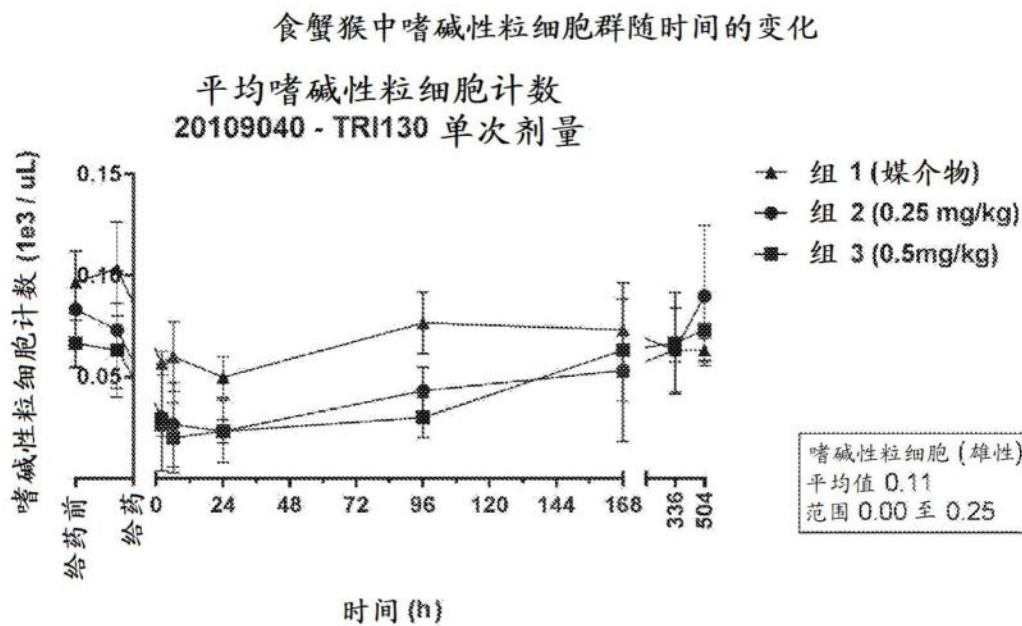


图15

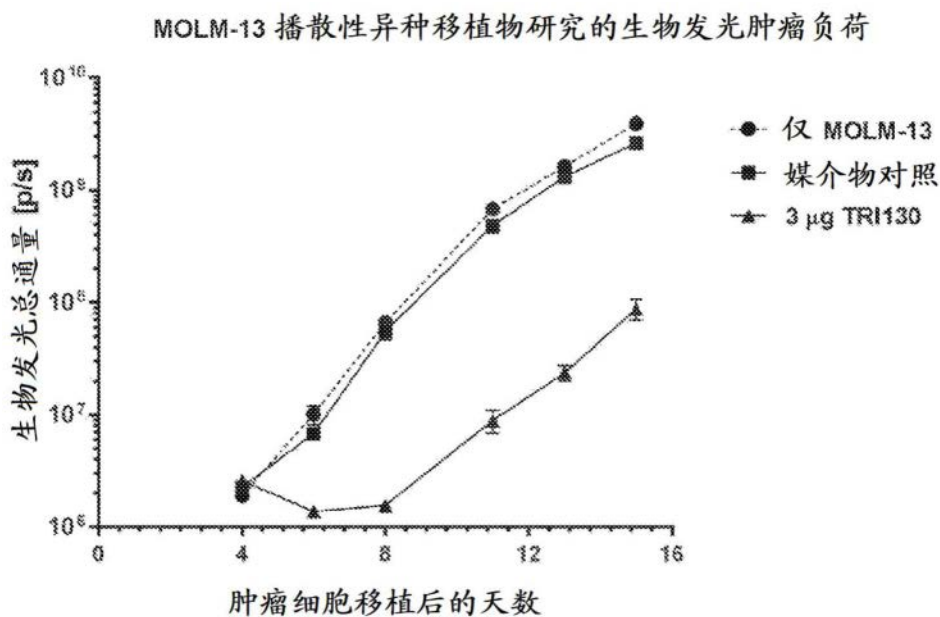


图16

第14天肿瘤负荷的生物发光图像

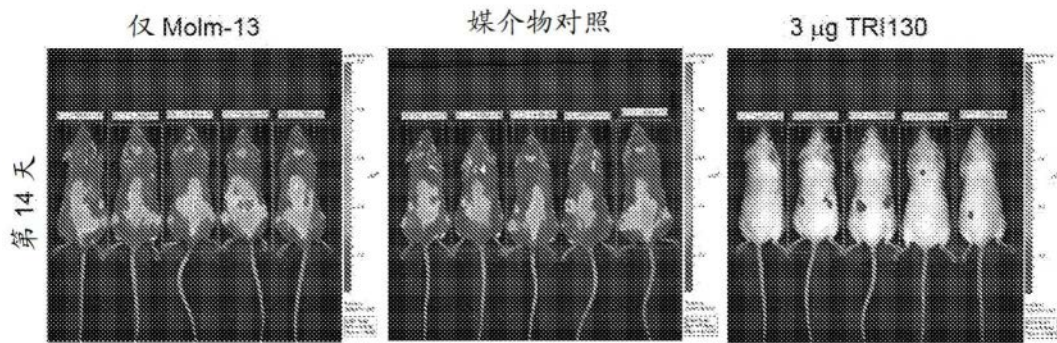


图17

利用 Molm-13 靶细胞的 TRI130 和 TRI168 诱导的 T 细胞活化

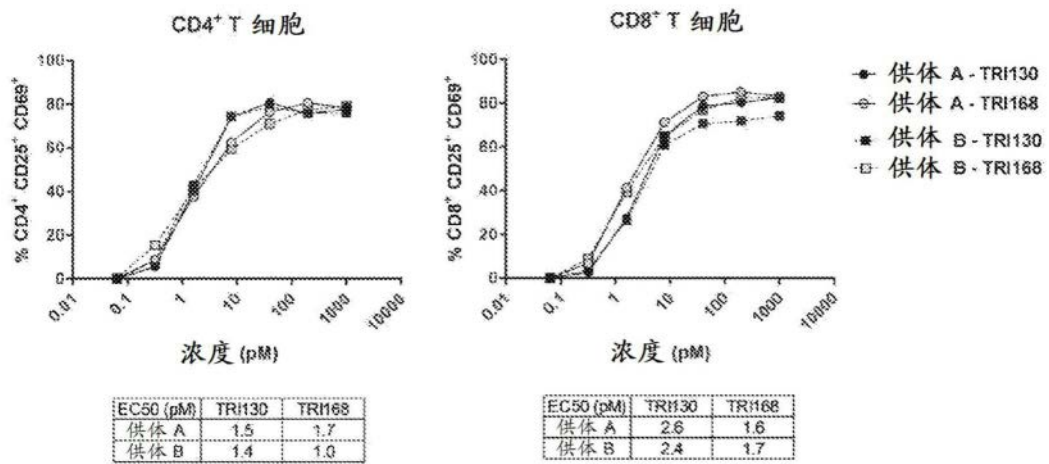


图18

TRI130 和 TRI168 诱导的 CD123⁺ Molm-13 靶细胞的 T 细胞细胞毒性

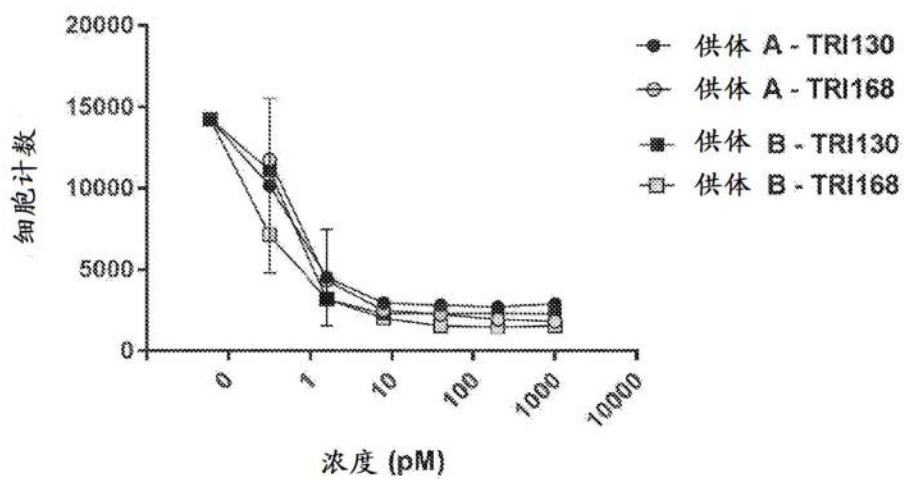


图19

利用 Molm-13 靶细胞的 TRI130 和 TRI168 诱导的 T 细胞细胞因子释放

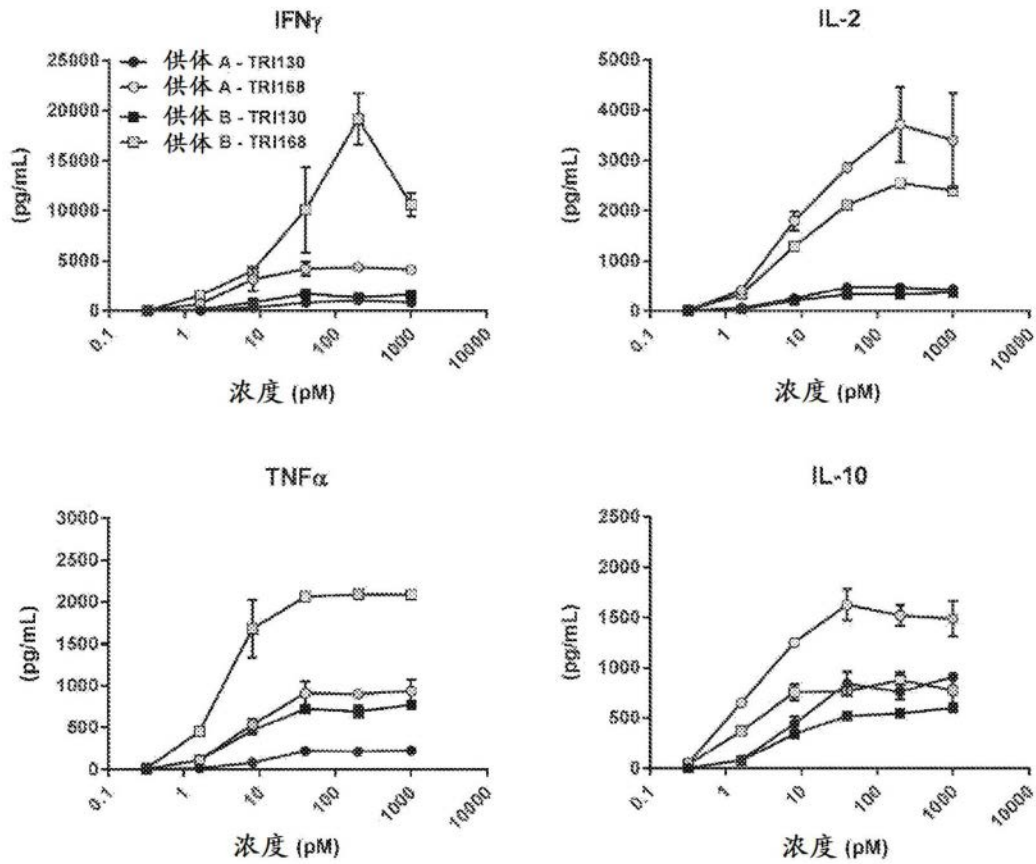


图20

PBMC 培养物中 TRI130 和 TRI168 诱导细胞因子释放

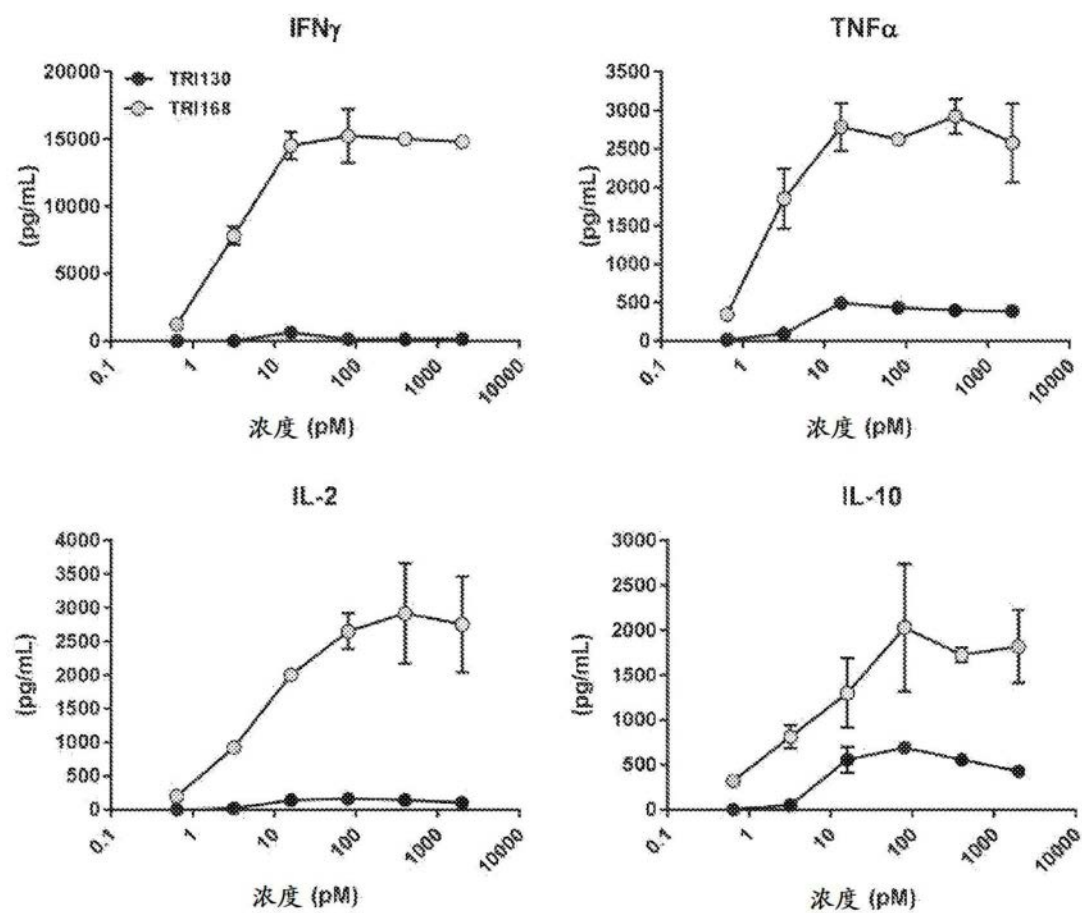


图21

与AML细胞样品一起孵育的 TRI130 的细胞毒性

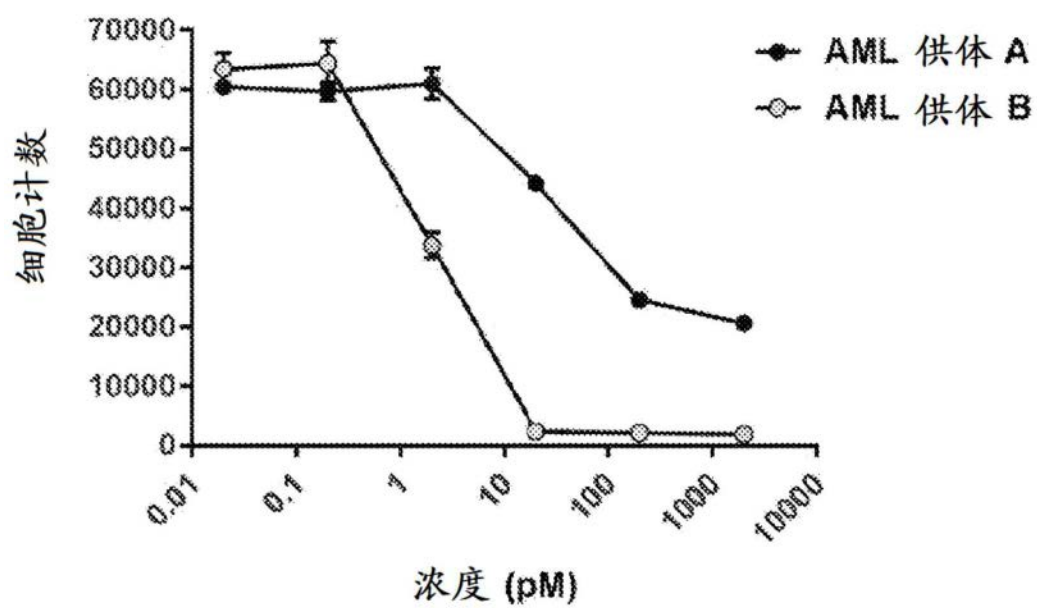


图22