(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0061582
(43) 공개일자 2023년05월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/18 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/18 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7014486(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년12월07일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2019-7019686
원출원일자(국제) 2017년12월07일
심사청구일자 2020년10월07일
(85) 번역문제출일자 2023년04월27일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2017/081818
(87) 국제공개번호 WO 2018/104444
국제공개일자 2018년06월14일
(30) 우선권주장
62/430,972 2016년12월07일 미국(US)

(71) 출원인
아블린쓰 엔.브이.
벨기에 비-9052 쯔비나아르드 테크놀로지파크 21
(72) 발명자
스탤렌스 스테파니
벨기에 8560 베벨겜 노르망디스트라아트 4
스테펜슨 소렌
벨기에 1040 에테르베크 뤼 앙투앙 고띠에 66
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 **개선된 혈청 알부민 결합성 면역글로불린 단일 가변 도메인**

(57) 요 약

본 발명은 혈청 알부민에 결합할 수 있는 아미노산 서열에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 혈청 알부민에 결합할 수 있는 면역글로불린 단일 가변 도메인, 및 특히 중쇄 면역글로불린 단일 가변 도메인에 관한 것이다. 또한 본 발명은 본원에 기술된 혈청 알부민에 결합하는 면역글로불린 단일 가변 도메인을 1 이상 포함하는 단백질, 폴리펩티드 및 다른 구조물, 화합물, 분자 또는 화학 물질에 관한 것이다.

대 표 도

Kabat 에 따른 번호 (VH)	Chothia 에 따른 번호 (VH)	Aho 번호	IMGT
11	11	12	12
14	14	15	15
41	41	48	46
42	42	49	47
87	87	101	99
89	89	103	101
108	108	144	---
110	110	146	---
112	112	148	---

출처: http://www.bioc.uzh.ch/plueckthun/antibody/Numbering/NumFrame.html

(52) CPC특허분류
C07K 2317/22 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/33 (2013.01)
C07K 2317/34 (2013.01)
C07K 2317/567 (2013.01)
C07K 2317/569 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)
C07K 2317/94 (2013.01)
C07K 2319/31 (2013.01)
(72) 발명자
모리조 에리카
벨기에 9000 헨트 쿠퓌르 레히츠 414
폰새르츠 라프
벨기에 1910 캄펜호우트 스타티온스트라아트 45
오테배르 인그리드
벨기에 9810 나자레스 그로엔스트라아트 25
세르도벨 안
벨기에 9850 네벨 비에르붐스트라아트 19

명 세 서

청구범위

청구항 1

혈청 알부민에 결합할 수 있는 면역글로불린 단일 가변 도메인(ISVD)으로서,

- 아미노산 서열 GLTFSSYAMG(서열번호 12)인 CDR1(Abm에 따름); 및

- Kabat 넘버링에 따른 위치 52a에서 R, Kabat 넘버링에 따른 위치 52에서 S, Kabat 넘버링에 따른 위치 55에서 G, Kabat 넘버링에 따른 위치 56에서 Y, Kabat 넘버링에 따른 위치 58에서 Y를 포함하는 CDR2(Abm에 따름); 및

- Kabat 넘버링에 따른 위치 97에서 Y, Kabat 넘버링에 따른 위치 98에서 W, Kabat 넘버링에 따른 위치 99에서 A, Kabat 넘버링에 따른 위치 100에서 T, Kabat 넘버링에 따른 위치 100b에서 S, Kabat 넘버링에 따른 위치 100c에서 E, Kabat 넘버링에 따른 위치 100d에서 Y를 포함하는, CDR3(Abm에 따른);

를 포함하고, 임의로 혈청 알부민은 인간 혈청 알부민인, 면역글로불린 단일 가변 도메인.

청구항 2

제1항에 있어서, Kabat 넘버링에 따른 위치 64에서 K를 더 포함하는, 면역글로불린 단일 가변 도메인.

청구항 3

제1항에 있어서, 표면 플라스몬 공명(surface plasmon resonance)을 이용하여 측정 시 100 nM 또는 50 nM 보다 양호한 친화도로 인간 혈청 알부민에 결합할 수 있는, 면역글로불린 단일 가변 도메인.

청구항 4

제1항에 있어서, 중쇄 면역글로불린 단일 가변 도메인인, 면역글로불린 단일 가변 도메인.

청구항 5

제1항에 있어서, VHH, 인간화된 VHH 또는 카멜화된(camelized) VH인 면역글로불린 단일 가변 도메인으로서, 선택적으로 상기 카멜화된 VH는 카멜화된 인간 VH인, 면역글로불린 단일 가변 도메인.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 면역글로불린 단일 가변 도메인이 6 시간 초과, 12 시간 초과, 24 시간 초과, 또는 72 시간 초과의 사람의 혈청 반감기(t1/2 베타로 표현됨)를 갖는 면역글로불린 단일 가변 도메인.

청구항 7

제1항에 있어서,

- 서열번호 15의 서열과 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%의 서열 동일성 정도를 갖거나;

- 서열번호 15의 서열과 7 개 이하, 5 개 이하, 3 개 이하, 2 개 이하 또는 1 개 이하의 아미노산 차이를 갖으며;

CDR 서열은 서열 동일성 정도 또는 아미노산 차이를 결정하기 위해 고려되지 않는, 면역글로불린 단일 가변 도메인.

청구항 8

제1항에 있어서, VHH이고 서열번호 15의 서열과 비교하여 하나 이상의 인간화 치환을 포함하는, 면역글로불린 단일 가변 도메인.

청구항 9

혈청 알부민에 결합할 수 있고, 서열번호 15 내지 77로부터 선택되는 면역글로불린 단일 가변 도메인으로서, 선택적으로 혈청 알부민은 인간 혈청 알부민인, 면역글로불린 단일 가변 도메인.

청구항 10

제1항에 따른 1 이상의 면역글로불린 단일 가변 도메인을 포함하는 폴리펩티드.

청구항 11

제10항에 있어서, 1 이상의 치료적 모이어티 또는 실체를 포함하는 폴리펩티드.

청구항 12

제10항에 있어서, 융합 단백질인 폴리펩티드.

청구항 13

제10항에 있어서, 6 시간 초과, 12 시간 초과, 24 시간 초과, 또는 72 시간 초과의 사람의 혈청 반감기(t1/2 베타로 표현됨)를 갖는 폴리펩티드.

청구항 14

제10항에 있어서,

- 상기 폴리펩티드는 C-말단 ISVD를 추가로 포함하고, 상기 C-말단 ISVD 폴리펩티드는 C-말단 신장 $(X)_n$을 포함하고, 상기 각각의 X는 천연 아미노산 잔기로부터 독립적으로 선택되는 아미노산 잔기이고, 상기 n은 1 내지 10이고/이거나;

- 상기 폴리펩티드는 N-말단 ISVD를 추가로 포함하고, 상기 N-말단 ISVD 폴리펩티드는 위치 1에 D를 함유하는, 폴리펩티드.

청구항 15

제10항에 따른 폴리펩티드를 포함하는 의약 조성물.

청구항 16

제1항에 따른 면역글로불린 단일 가변 도메인을 코딩하는 핵산.

청구항 17

제23항에 따른 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 18

제18항에 따른 숙주 세포가 폴리펩티드를 생산하거나 발현하도록 하는 조건 하에서 숙주 세포를 배양하거나 유지하는 것을 포함하는 폴리펩티드의 제조 방법으로서, 선택적으로 폴리펩티드를 분리하는 것을 추가로 포함하는 폴리펩티드의 제조 방법.

청구항 19

제11항에 있어서, 6 시간 초과, 12 시간 초과, 24 시간 초과, 또는 72 시간 초과의 사람의 혈청 반감기(t1/2 베타로 표현됨)를 갖는 폴리펩티드.

청구항 20

제1항에 있어서, 서열번호 15의 아미노산 서열의 인간 혈청 알부민에 대한 결합을 교차 차단하는, 면역글로불린 단일 가변 도메인.

청구항 21

제16항의 핵산을 포함하는 발현 벡터.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 혈청 알부민에 결합할 수 있는 아미노산 서열에 관한 것이다.

[0002] 특히, 본 발명은 혈청 알부민에 결합할 수 있는 면역글로불린 단일 가변 도메인, 및 특히 중쇄 면역글로불린 단일 가변 도메인에 관한 것이다.

[0003] 본원에 기술된 바와 같이, 본 발명에 의해 제공되는 면역글로불린 단일 가변 도메인은 바람직하게는, 인간 혈청 알부민에 (적어도) 결합(및 특히, 특이적으로 결합)할 수 있다. 더 바람직하게는, 본원에 추가로 기술된 바와 같이, 이들 면역글로불린 단일 가변 도메인은 추가로 바람직하게는, 인간 혈청 알부민과 1 이상의 다른 포유류 종 유래의 혈청 알부민 사이에서 (본원에 기술된 바와 같이) 상호 반응성이다.

[0004] 또한 본 발명은, 본원에 기술되어 있는 혈청 알부민에 결합하는 면역글로불린 단일 가변 도메인을 1 이상 포함하는 단백질, 폴리펩티드 및 다른 구조물, 화합물, 분자 또는 화학 물질에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 면역글로불린 단일 가변 도메인은 또한 일반적으로 본원에서 약어 "*ISV*" 또는 "*ISVD*"(본원에서 상호 교환적으로 사용될 것임)로 지칭될 것이다.

[0006] 본원에 기술된 혈청 알부민에 결합하는 면역글로불린 단일 가변 도메인은 본원에서 "*본 발명의 아미노산 서열*" 또는 "*본 발명의 혈청 알부민 결합제*"로 지칭될 것이다. 본원에 추가로 기술된 바와 같이, 본 발명의 알부민 결합제는 특히 (본원에 추가로 기술된 바와 같이) 나노바디일 수 있다.

[0007] 본 발명의 혈청 알부민 결합제 중 적어도 하나를 포함하는 단백질, 폴리펩티드 및 다른 구조물, 화합물, 분자 또는 화학 물질은 본원에서 "*본 발명의 화합물*" 또는 "*본 발명의 폴리펩티드*"로 지칭될 것이다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 단백질 또는 폴리펩티드이고, 특히 융합 단백질일 수 있다.

[0008] 본 발명의 다른 양태, 실시형태, 특징, 용도 및 이점은 본원의 개시내용에 기초하여 당업자에게 명백할 것이다.

[0009] 본 출원에서, 면역글로불린 중쇄 가변 도메인의 아미노산 잔기/위치는 Kabat에 따른 번호로 표시될 것이다. 편의를 위해, 도 1은 본원에서 구체적으로 언급될 아미노산 위치의 일부, 그리고 몇몇 대안적인 번호 시스템(예컨대 Aho 및 IMGT. 주석: 달리 명확하게 명시되지 않은 한, 본 명세서 및 청구범위에 있어서 Kabat 번호가 절대적이며; 다른 번호 시스템은 참조용으로만 제공됨)에 따른 그들의 번호를 열거하는 표를 제시한다.

[0010] CDR에 관해서는, 당해 기술 분야에서 널리 공지된 바와 같이, VH 또는 VHH 단편의 CDR을 정의 및 기술하기 위한 다수의 관례, 예컨대 Kabat 정의(서열 변이성에 기초하고 가장 보편적으로 사용됨) 및 Chothia 정의(구조 루프 영역의 위치를 기초로 함)가 있다. 예를 들어 http://www.bioinf.org.uk/abs/ 웹사이트를 참조한다. 본 명세서 및 청구범위의 목적상, Kabat에 따른 CDR을 또한 언급할 수 있더라도, CDR은 Abm의 정의(Oxford Molecular의 AbM 항체 모델링 소프트웨어에 기초함)에 기초하여 정의되는 것이 가장 바람직한데, 이것이 Kabat와 Chothia 정의 사이의 최적의 절충안으로 간주되기 때문이다. 다시 http://www.bioinf.org.uk/abs/ 웹사이트를 참조한다.

[0011] 따라서, 본 명세서 및 청구범위에서, 모든 CDR은, 본원에서 달리 명확하게 명시하지 않은 한, Abm 관례에 따라 정의된다.

[0012] 혈청 알부민에 결합할 수 있는 ISVD(및 특히 나노바디) 및 그의 용도는 당업계, 예를 들어 WO 2004/041865, WO 2006/122787, WO 2012/175400, WO 2015/173325 및 PCT/EP2016/077973으로부터 널리 공지되어 있으며, 상기 문헌들은 혈청 알부민 결합 ISVD와, 치료적 화합물, 모이어티 및 실체(entity)의 혈청 반감기를 연장하는 그의 용도(이들 출원에서 정의된 바와 같음)를 기술한다. 예를 들어, WO 2006/122787은 서열번호 62로서 Alb-8(본원의 서열번호 1 참조)이라 불리는 인간화된 혈청 알부민 결합 나노바디를 개시한다. WO 2012/175400은 서열번호 6으로서 Alb-23D(본원의 서열번호 2 참조)라 불리는 인간화된 혈청 알부민 결합 나노바디를 개시한다. Alb-8 및 Alb-23D와 이들의 CDR(Alb-8 및 Alb-23D에 대해 동일함)의 아미노산 서열은 하기 표 A에 각각 서열번호 1, 2 및 3 내지 8로 제시한다.

[0013] 혈청 알부민에 대한 ISVD를 개시하는 다른 몇몇 참고문헌은 WO 2003/035694, WO 2004/003019, EP 2 139 918, WO 2011/006915 및 WO 2014/111550을 포함한다.

[0014] 도 3a 및 3b는 Alb-8, Alb-23D, 서열번호 15, 그리고 서열번호 79 및 80의 기준 알부민 결합제(각각 Alb-8 및 Alb23에 기초함)의 정렬을 도시한다.

발명의 내용

[0015] 본 발명은 개선된 혈청 알부민 결합제, 및 특히, 당업계에 공지된 혈청 알부민 결합제와 비교하여 개선된 특성을 갖는 혈청 알부민 결합제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

표 A: Alb-8, Alb-23D 및 이들의 CDR

서열번호	설명	서열
1	Alb-8 (WO 2006/122787; 서열번호 62)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMS WVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTI SRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS QGTLVTVSS
2	Alb-23D (WO 2012/175400; 서열번호 6)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMS WVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS QGTLVTVSSA
3	CDR1 (Kabat)	SFGMS
4	CDR2 (Kabat)	SISGSGSDTLYADSVKG
5	CDR3 (Kabat/Abm)	GGSLSR
6	CDR1 (Abm)	GFTFRSFGMS
7	CDR2 (Abm)	SISGSGSDTL
8	CDR3 (Kabat/Abm)	GGSLSR

주석:

- 서열번호 1 및 2 는 Kabat 에 따르면 동일한 CDR 을 공유한다. 그러나, CDR 이 Abm 방식으로 정의되면, 서열번호 1 은 서열번호 2 와 상이한 CDR1 을 가지며, 서열번호 2 와 비교하여 서열번호 1 은 위치 30 에 R 대신에 S 를 갖는다.
- 서열번호 5 와 서열번호 8 은 동일하다.
- 모든 CDR 은, 달리 명시되지 않은 한, Abm 방식에 따라 정의되어 있다.

[0016]

표 B: 서열번호 15 및 이의 CDR

서열번호	설명	서열
15	T0235005D04 (야생형)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFR QAPGKERERVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNAEN TVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAARYWATGSEYEFDYWG QGTLVTVSS
9	CDR1 (Kabat)	SYAMG
10	CDR2 (Kabat)	SISRGGGYTYYADSVKG
11	CDR3 (Kabat/Abm)	ARYWATGSEYEFDY
12	CDR1 (Abm)	GLTFSSYAMG
13	CDR2 (Abm)	SISRGGGYTY
14	CDR3 (Kabat/Abm)	ARYWATGSEYEFDY
주석: - 서열번호 11 과 서열번호 14 는 동일하다. - 모든 CDR 은, 달리 명시되지 않은 한, Abm 방식에 따라 정의되어 있다.		

[0018]

[0020] 일반적으로, 본 발명에 의해 제공되는 혈청 알부민 결합 ISVD는 서열번호 15의 서열의 변이체인데,

[0021] - 이들은 서열번호 15의 서열과 동일한 CDR(또는 실질적으로 동일한 CDR)을 갖고;

[0022] - 이들은 서열번호 15의 서열과 일정한 서열 동일성 정도를 갖는다(서열 동일성 정도는 본원에서 추가로 기술되는 바와 같음).

[0023] 특히, 본 발명에 의해 제공되는 혈청 알부민 결합 ISVD는 일반적으로, 서열번호 15의 서열과 비교하여 "제한된" 수의 "아미노산 차이"(본원에 기술된 바와 같음)를 가질 것이다. 이들 아미노산 차이는 CDR에 존재할 수 있고/있거나(생성된 아미노산 서열이, 본원에 기재된 본 발명의 아미노산 서열의 추가 특성을 보유하는 한), 특히 프레임워크 영역(Kabat 및/또는 Abm에 따라 정의된 바와 같음)에 존재할 수 있다. 예를 들어 비제한적으로, 이들 아미노산 차이는 예를 들어 인간화 치환, 원하는 숙주 세포 또는 숙주 생물에서의 발현을 개선시키는 치환, 안정성 및/또는 분해 및/또는 프로테아제에 대한 내성을 개선시키는 치환, 기존 항체 및/또는 본 발명의 아미노산 서열의 서열을 최적화하기 위한 다른 돌연변이; 또는 이러한 아미노산 차이의 임의의 적합한 조합일 수 있다. 본원의 추가 개시내용을 참조한다.

[0024] 제1 양태에서, 본 발명은 인간 혈청 알부민에 결합(및 특히, 특이적으로 결합)할 수 있는 ISVD로서,

[0025] - 아미노산 서열 SYAMG(서열번호 9), 또는 서열번호 9의 아미노산 서열과 2 또는 1 개의 아미노산 차이(들)(본원에 정의된 바와 같음)를 갖는 아미노산 서열인 CDR1(Kabat에 따름); 및

[0026] - 아미노산 서열 SISRGGGYTYYADSVKG(서열번호 10), 또는 서열번호 10의 아미노산 서열과 3, 2 또는 1 개의 아미노산 차이(들)(본원에 정의된 바와 같음)를 갖는 아미노산 서열인 CDR2(Kabat에 따름); 및

[0027] - 아미노산 서열 ARYWATGSEYEFDY(서열번호 11), 또는 서열번호 10의 아미노산 서열과 3, 2 또는 1 개의 아미노산 차이(들)(본원에 정의된 바와 같음)를 갖는 아미노산 서열인 CDR3(Kabat에 따름)

[0028] 을 갖는 ISVD에 관한 것이다.

[0029] 특히, 본 발명의 이 양태에 따른 혈청 알부민 결합제는 본원에 추가로 기술된 바와 같을 수 있다(바람직하게는 같다).

[0030] 보다 구체적인 양태에서, 본 발명은 인간 혈청 알부민에 결합(및 특히, 특이적으로 결합)할 수 있는 ISVD로서,

[0031] - 아미노산 서열 SYAMG(서열번호 9)인 CDR1(Kabat에 따름); 및

[0032] - 아미노산 서열 SISRGGGYTYYADSVKG(서열번호 10)인 CDR2(Kabat에 따름); 및

[0033] - 아미노산 서열 ARYWATGSEYEFDY(서열번호 11)인 CDR3(Kabat에 따름)

[0034] 을 갖는 ISVD에 관한 것이다.

[0035] 다시, 본 발명의 이 양태에 따른 혈청 알부민 결합제는 본원에 추가로 기술된 바와 같을 수 있다(바람직하게는 같다).

[0036] 다른 양태에서, 본 발명은 인간 혈청 알부민에 결합(및 특히, 특이적으로 결합)할 수 있는 ISVD로서,

[0037] - 아미노산 서열 GLTFSSYAMG(서열번호 12), 또는 서열번호 12의 아미노산 서열과 2 또는 1 개의 아미노산 차이(들)(본원에 정의된 바와 같음)를 갖는 아미노산 서열인 CDR1(Abm에 따름); 및

[0038] - 아미노산 서열 SISRGGGYTY(서열번호 13), 또는 서열번호 13의 아미노산 서열과 3, 2 또는 1 개의 아미노산 차이(들)(본원에 정의된 바와 같음)를 갖는 아미노산 서열인 CDR2(Abm에 따름); 및

[0039] - 아미노산 서열 ARYWATGSEYEFDY(서열번호 14), 또는 서열번호 14의 아미노산 서열과 3, 2 또는 1 개의 아미노산 차이(들)(본원에 정의된 바와 같음)를 갖는 아미노산 서열인 CDR3(Abm에 따름)

[0040] 을 갖는 ISVD에 관한 것이다.

[0041] 특히, 본 발명의 이 양태에 따른 혈청 알부민 결합제는 본원에 추가로 기술된 바와 같을 수 있다(바람직하게는 같다).

[0042] 보다 구체적인 양태에서, 본 발명은 인간 혈청 알부민에 결합(및 특히, 특이적으로 결합)할 수 있는 ISVD로서,

[0043] - 아미노산 서열 GLTFSSYAMG(서열번호 12), 또는 서열번호 12의 아미노산 서열과 2 또는 1 개의 아미노산 차이(들)(본원에 정의된 바와 같음)를 갖는 아미노산 서열인 CDR1(Abm에 따름); 및

[0044] - 아미노산 서열 SISRGGGYTY(서열번호 13), 또는 서열번호 13의 아미노산 서열과 3, 2 또는 1 개의 아미노산 차이(들)(본원에 정의된 바와 같음)를 갖는 아미노산 서열인 CDR2(Abm에 따름); 및

[0045] - 아미노산 서열 ARYWATGSEYEFDY(서열번호 14), 또는 서열번호 14의 아미노산 서열과 3, 2 또는 1 개의 아미노산 차이(들)(본원에 정의된 바와 같음)를 갖는 아미노산 서열인 CDR3(Abm에 따름)

[0046] 을 갖는 ISVD에 관한 것이다.

[0047] 다시, 본 발명의 이 양태에 따른 혈청 알부민 결합제는 본원에 추가로 기술된 바와 같을 수 있다(바람직하게는 같다).

[0048] 일반적으로, 본 발명의 다양한 양태들에 따른 혈청 알부민 결합제들은 바람직하게는

[0049] - 서열번호 15의 서열과 적어도 85%, 바람직하게는 적어도 90%, 더 바람직하게는 적어도 95%의 서열 동일성 정도(여기서, CDR 및 존재할 수 있는 임의의 C-말단 신장은 서열 동일성 정도의 결정에 고려되지 않음)를 갖고/갖거나;

[0050] - 서열번호 15의 서열과 7 개 이하, 바람직하게는 5 개 이하, 예컨대 단지 3, 2 또는 1의 "아미노산 차이"(본원에 정의된 바와 같고, CDR 및 존재할 수 있는 임의의 C-말단 신장은 고려되지 않음)를 갖는다.

[0051] 본 발명의 다양한 양태들에 따른 혈청 알부민 결합제들은 일반적으로 바람직하게는, 10^{-5} ~ 10^{-12} 몰/리터 이하, 바람직하게는 10^{-7} ~ 10^{-12} 몰/리터 이하, 더 바람직하게는 10^{-8} ~ 10^{-12} 몰/리터의 해리 상수(KD)를 갖고/갖거나, ProteOn을 이용하여 측정시(실시예 1을 참조) 10^{7} M^{-1} 이상, 바람직하게는 10^{8} M^{-1} 이상, 더 바람직하게는 10^{9} M^{-1} 이상, 예컨대 10^{12} M^{-1} 이상의 결합 친화도를 갖는 인간 혈청 알부민에 결합한다. 바람직하게는, 본 발명의 혈청 알부민 결합제는, 다시 ProteOn을 이용하여 측정시(다시 실시예 1을 참조) 500 nM 미만, 바람직하게는 200 nM 미만, 더 바람직하게는 10 nM 미만, 예컨대 500 pM 미만의 친화도로, 목적의 항원에 결합할 것이다.

[0052] 본 발명의 다양한 양태들에 따른 혈청 알부민 결합제들은 바람직하게는 (인간) 혈청 알부민에 대한 결합을 위해 서열번호 15의 아미노산 서열과 경쟁하/하거나, (인간) 혈청 알부민에 대한 서열번호 15의 아미노산 서열의 결합을 "교차 차단"한다

[0053] 특히, 본 발명의 한 특정 양태에 따르면, 본 발명의 다양한 양태들에 따른 혈청 알부민 결합제들은 바람직하게는, 인간 혈청 알부민의 1차 서열 내의 아미노산 잔기의 신장의 다음의 신장: 위치 298-311(및 특히 Met298, Pro299, Ala300, Asp301, Leu302, Pro303, Ser304, Leu305, Ala306 및 Glu311 중 하나 이상); 위치 334 ~ 341(및 특히 Tyr334, Arg337, His338, Pro339 and/or Asp340 중 하나 이상) 및/또는 위치 374-381(및 특히 Phe374, Asp375, Phe 377, Lys378 및 Val381 중 하나 이상) 중 하나 이상 내에 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함하는 것으로 보이는 비선형 에피토프에 (적어도) 결합하며, 인간 혈청 알부민 중 아미노산 잔기는 문헌 [Meloun et al., FEBS Letters, 1975, 58, p. 134-137]에 주어진 번호에 따라 넘버링된다. 하기 실시예 7에 주어진 결정 구조 데이터를 참조한다.

[0054] 하기 실험 파트에 주어진 결정 구조 데이터에 기초하여 임의의 특정 가설 또는 메카니즘에 제한되지 않으면서, 인간 혈청 알부민 상의 이들 아미노산 잔기는 서열번호 15의 혈청 알부민 결합제가 결합하는 에피토프의 일부이며, 언급된 아미노산 상호 작용은 이 결합과 관련된 가장 중요한 상호 작용의 일부라는 것으로 가정된다. 따라서, 바람직하게는, 본 발명의 알부민 결합제는 서열 번호 15와 실질적으로 동일한, 인간 혈청 알부민 상의 아미노산 잔기 및/또는 에피토프와 결합하고, 더욱더 바람직하게는 서열번호 15와 실질적으로 동일한 아미노산 상호 작용을 공유한다. 이 목적으로, 특정하지만 비제한적인 양태에 따르면, 본 발명의 알부민 결합제는 바람직하게는 서열번호 15의 서열과 동일한 CDR을 가지거나, 서열 번호 15의 서열과 비교하여, 바람직하게는 그의 CDR 내에, 서열번호 15의 인간 혈청 알부민과 동일하거나 실질적으로 동일한 아미노산 상호 작용을 겪도록 여전히 허락하는 돌연변이(예컨대 보존적 아미노산 치환)만을 함유한다.

[0055] 하기 실시예 7에 주어진 결정 구조 데이터로부터 알 수 있는 바와 같이, 인간 혈청 알부민 상의 추정 에피토프와의 상호 작용에서 특히 중요한 역할을 하는 것으로 보이는 서열번호 15 내의 일부 아미노산 잔기는, 하기에 제시된 서열번호 15의 서열에서 볼드체/밑줄로 표시한 것들이다:

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFRQAPGKERERVVSIS
RGGGYTYYADSVKGRFTISRDNAENTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAAR**Y**W
ATGS**EY**EFDYWGQGTLVTVSS [서열번호 15]

[0056]

[0057] 결정 구조 데이터에 기초한 인간 혈청 알부민 및 서열번호 15 상의 다른 아미노산 잔기 중 일부는 그들의 결합 상호 작용 및 아미노산 잔기들 사이의 그들의 상정된 상호 작용 중 일부에 관여하는 것으로 추정되며, 이를 도 10에 나타낸다(다시 또한 실시예 7을 참조).

[0058] 본 발명의 다양한 양태에 따른 혈청 알부민 결합제는 일반적으로 바람직하게는 인간 혈청 알부민과, 다음의 포유류 종: 래트, 마우스, 토끼, 기니아 피그, 돼지, 양, 소 및 시노몰구스 원숭이 중 1종 이상, 바람직하게는 2종 이상, 보다 바람직하게는 3종 이상 내지 실질적으로 모든 종으로부터의 혈청 알부민 사이에서 상호 작용성이다. 특히, 본 발명의 다양한 양태에 따른 혈청 알부민 결합제는 인간 혈청 알부민과, 래트 혈청 알부민, 마우스 혈청 알부민 및 시노몰구스 원숭이의 혈청 알부민 중 1 개 이상, 바람직하게는 2 개 이상, 보다 바람직하게는 3 개 전부와의 사이에서 (적어도) 교차 반응성일 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명의 혈청 알부민 결합제는 Alb-11 및/또는 Alb-23D와 (실질적으로) 동일한 CDR을 갖는 혈청 알부민 결합제와 비교하여, (특히, 한편으로는 인간 혈청 알부민, 다른 한편으로는 래트 및/또는 마우스 혈청 알부민과의 사이에서) 향상된 교차 반응성을 가질 수 있다.

[0059] 참조를 위해, 도 11은 포유류의 상이한 종으로부터의 혈청 알부민의 정렬을 제공한다(출처: http://macromoleculeinsights.com/albumin.php, 도 11의 아미노산 번호는 상기 웹페이지에서 사용된 번호임). 편의상, 인간 혈청 알부민의 서열에서, 본 발명의 아미노산 서열의 추정 에피토프의 일부인 것으로 추정되는 아미노산의 신장을 강조하였다. 임의의 특정 메카니즘 또는 가설에 제한되지 않으면서, 본 발명의 아미노산 서열은, 본 발명의 아미노산 서열이 교차 반응하는 포유류 혈청 알부민의 아미노산 서열 내에 존재하는 아미노산 잔기의 해당하는 신장(내의 하나 이상의 아미노산 잔기)과 (실질적으로) 결합할 수 있는 것으로 추정된다.

[0060] 일반적으로, ProteOn을 이용하여 측정시(실시예 1을 다시 참조), 본 발명의 혈청 알부민 결합제는 인간 혈청 알부민과 500 nM 미만, 바람직하게는 200 nM 미만, 보다 바람직하게는 10 nM 미만의 친화도로 인간 혈청 알부민에 결합할 수 있고; 또한 상기 종으로부터의 혈청 알부민과 500 nM 미만, 바람직하게는 200 nM 미만, 보다 바람직하게는 10 nM 미만의 친화도로 결합할 수 있는 경우, 인간 혈청 알부민과 상기 종 중 하나로부터의 혈청 알부민 사이에서 교차 반응성인 것으로 간주 될 수 있다.

[0061] 본 발명의 다양한 양태들에 따른 혈청 알부민 결합제들은 또한 바람직하게는

[0062] - 6 시간 초과, 바람직하게는 12 시간 초과, 더 바람직하게는 24 시간 초과, 더욱더 바람직하게는 72 시간 초과, 예를 들어 약 1 주, 2 주 및 사람의 혈청 알부민의 반감기 이하(약 19 일인 것으로 추측됨)의 사람의 혈청 반감기(t1/2 베타로 표현됨)를 갖고/갖거나;

[0063] - 치료적 모이어티 또는 실체에 연결되는 경우에, 생성된 본 발명의 폴리펩티드에 6 시간 초과, 바람직하게는 12 시간 초과, 더 바람직하게는 24 시간 초과, 더욱더 바람직하게는 72 시간 초과, 예를 들어 약 1 주, 2 주 및 사람의 혈청 알부민의 반감기 이하(약 19 일인 것으로 추측됨)의 사람의 혈청 반감기(t1/2 베타로 표현됨)를 부여한다.

[0064] 인간 이외의 포유류 종에서의 반감기는 다른 요인들 중에서도 주로 상기 포유류 종으로부터의 혈청 알부민에 대한 본 발명의 알부민 결합제의 결합 특성(예컨대 친화도), 그리고 상기 종에서의 순 혈청 알부민의 반감긴에 의존한다. 본 발명의 바람직한 실시양태에 따르면, 본 발명의 혈청 알부민 결합제가 다른 포유류 종으로부터의 인간 혈청 알부민과 혈청 알부민 사이의 교차 반응성(본원에 정의된 바와 같음)인 경우, 상기 종에서 측정시 본 발명의 혈청 알부민 결합제(및/또는 상기 혈청 알부민 결합제를 포함하는 본 발명의 화합물)의 반감기는 바람직하게는 상기 종에서의 순 혈청 알부민의 반감기의 5% 이상, 예컨대 10% 이상, 보다 바람직하게는 25% 이상, 예를 들어 약 50% 내지 가능하게는 최대 100%이다.

[0065] 서열번호 15의 서열과 비교하여, 본 발명의 혈청 알부민 결합제는 또한 바람직하게는

[0066] - 하나 이상의 인간화 치환; 및/또는

[0067] - 기존 항체에 의한 결합을 감소시키는 하나 이상의 돌연변이(즉, 아미노산 치환, 결실 또는 부가, 특히 치환)

[0068] 을 (적어도) 함유하며, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 추가 돌연변이를 함유할 수 있다.

[0069] 적절한 인간화 치환(및 이의 적합한 조합)에 대해서는, 예를 들어 WO 09/138519(또는 WO 09/138519에서 인용된 선행 기술) 및 WO 08/020079(또는 WO 08/ 020079에서 인용된 선행 기술), 그리고 WO 08/020079의 표 A-3 내지 A-8(가능한 인간화 치환을 나타내는 목록)을 참조한다. 그러한 인간화 치환의 일부 바람직한 그러나 비제한적인 예는 Q108L 및 A14P 또는 이의 적합한 조합이다. 이러한 인간화 치환은 또한 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 다른 돌연변이(예컨대, 기존의 항체에 의한 결합을 감소시키는 하나 이상의 돌연변이)와 적절히 조합될 수 있다.

[0070] 기존 항체(및 그러한 돌연변이의 적절한 조합)에 의한 결합을 감소시킬 수 있는 적합한 돌연변이에 대해서는, 예를 들어 WO 2012/175741 및 WO 2015/173325, 및 또한 예를 들어 WO 2013/024059 및 WO 2016/118733를 참조한다. 상기 기술된 바와 같이, 상기 돌연변이는, ISV의 소위 C-말단 영역에 흔히 존재할 수 있는 하나 이상의 아미노산 치환, 결실 또는 부가(특히 치환)(의 적절한 조합)를 포함할 수 있다. 예를 들어, 이러한 돌연변이는 위치 11, 13, 14, 15, 40, 41, 42, 82, 82a, 82b, 83, 84, 85, 87, 88, 89, 103, 108 중 하나 이상에서의 돌연변이(특히 치환) 및/또는 C-말단 VTVSS 서열(즉, 위치 109, 110, 111, 112 및 113) 중 하나 이상의 위치에서 돌연변이를 포함할 수 있으며, 위치 11, 89, 110 및/또는 112에서의 하나 이상의 돌연변이가 특히 바람직하다. 그러한 돌연변이의 일부 바람직한 그러나 비제한적인 예는, 돌연변이 후 표시된 위치에 다음 아미노산 잔기: 11L, 11K, 11V, 14A, 14P, 41A, 41L, 41P, 41S, 41T, 42E, 42G, 87A, 87T, 89A, 89L, 89T, 108L, 110K, 110Q, 112K 및/또는 112Q(여깃 11L, 89A, 89L, 89T, 110K, 110Q, 112K 및 12Q가 특히 바람직함) 중 하나; 또는 이들 치환의 임의의 적합한 조합, 예를 들어 제한 없이 89L 또는 89T와 조합된 11V; 110V 또는 110Q와 조합된 11V; 또는 89L 및 110K 또는 110Q와 조합된 11V가 존재하도록 하는 적합한 치환(필요한 경우)이다. 기존 항체에 의한 결합을 저해하는 그러한 돌연변이는 또한 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 다른 돌연변이와(예를 들어, 하나 이상의 인간화 치환과) 적절히 조합될 수 있다.

[0071] 적절한 경우(본원에서 추가로 기술된 바와 같이, 특히 본 발명의 혈청 알부민 결합제가 본 발명의 화합물의 C-말단에 존재하고/하거나 그것이 존재하는 본 발명의 화합물의 C-말단부를 형성하는 경우), 기존의 항체의 결합을 감소시키기 위해, 본 발명의 혈청 알부민 결합제(및, 본원에서 추가로 기술된 바와 같이, 또한 본 발명의 화합물)는 C-말단 신장(예컨대 C-말단 알라닌 잔기)를 또한 포함할 수 있다. WO 2012/175741에 기재된 바와 같이, 이러한 C-말단 신장은 기존 항체에 의한 결합을 감소시킨다. 적합한 C-말단 신장은 일반적으로 본원에서 추가로 기술될 수 있고, 특히 화학식 $-(X)_n$을 가질 수 있으며, 상기 화학식에서 X는 임의의 천연 아미노산(그러나 바람직하게는 시스테인이 아님)일 수 있고, n은 1, 2, 3, 4 또는 5일 수 있다. 다시, WO 2012/175741, 또한 예를 들어 WO 2015/173325, WO 2013/024059 및 WO 2016/118733을 참조한다. 이러한 C-말단 신장부의 존재는 또한 본원에 기술된 하나 이상의 다른 돌연변이(예컨대, 하나 이상의 인간화 치환 및/또는 기존 항체에 의한 결합을 감

소시키는 하나 이상의 돌연변이)와 적절히 조합될 수 있다.

[0072] 본 발명의 혈청 알부민 결합제에 존재할 수 있는 다른 돌연변이는 예를 들어 제한 없이, 바람직한 숙주 세포 또는 숙주 생물에서 발현을 개선하는 하나 이상의 돌연변이(특히 치환), 변형 및/또는 프로테아제에 대한 내성을 개선하는 하나 이상의 돌연변이(특히 치환), 및/또는 본 발명의 아미노산 서열의 서열을 최적화하기 위한 하나 이상의 다른 돌연변이(예를 들어 제한 없이, 알부민 결합제가 이량체를 형성하는 경향을 (추가로) 감소시키는 하나 이상의 돌연변이); 또는 그러한 돌연변이의 임의의 적합한 조합을 포함한다.

[0073] 그러한 돌연변이의 일부 비제한적인 예는, (예를 들어, 위치 75-76 위치에서 SKN 모티프를 형성하도록) 돌연변이 후 지시된 위치에서 다음 아미노산 잔기: 5V, 74S, 75K, 76N 및 83R; 또는 이러한 치환의 임의의 적합한 조합 중 하나가 존재하도록 하는 적절한 치환(필요한 경우)이다. 또한, 본원에서 추가로 기술된 바와 같이, 본 발명의 혈청 알부민 결합제는 특히 위치 1에 D(즉, 서열번호 15의 서열과 비교하여 E1D 돌연변이)를 가질 수 있으며, 특히 본 발명의 혈청 알부민 결합제가 그것이 존재하는 본 발명의 화합물의 N-말단부에 존재하고/하거나 그를 형성하는 경우에 그러하다. 이러한 돌연변이는 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 다른 돌연변이(예컨대, 하나 이상의 인간화 치환 및/또는 기존 항체에 의한 결합을 감소시키는 하나 이상의 돌연변이)와 적절하게 조합될 수 있다.

[0074] 본 발명의 아미노산 서열에 존재할 수 있는 다른 돌연변이는 본원의 개시내용에 기초하여 당업자에게 명백할 것이다.

[0075] 단일 돌연변이(또는 적절한 돌연변이의 조합)가 여러 기능 또는 이점을 제공 할 수도 있다. 예를 들어 제한 없이, 인간화 Q108L 치환은 또한 기존의 항체에 의한 결합을 감소시킬 수 있다.

[0076] 본 발명의 아미노산 서열에 존재할 수 있는 아미노산 잔기(즉, 서열번호 15의 아미노산 서열과 비교한 돌연변이)의 몇몇 바람직한 비제한적인 예는(즉, 그 자체로 또는 적절한 조합으로) 다음을 포함한다: 11V(즉 L11V), 14P(즉 A14P), 47F(즉 R47F), 49A(즉 V49A), 74S(즉 A74S), 75N(즉 E75N), 83R(즉 K83R), 89L(즉 V89L), 89T(즉 V89T), 110K(예컨대 T110K) 또는 110Q(예컨대 T110Q); 그리고 적절한 경우(본원에 추가 기술되는 바와 같음), 1D(예컨대 E1D) 및/또는 본원에 기술된 바와 같은 C-말단 신장$(X)_n$(예컨대 114A). 도 4a 및 도 4b에 도시된 서열 및 돌연변이를 또한 참조한다. 예를 들어, 이러한 아미노산 잔기의 적절한 조합의 일부 바람직한 비제한적인 예(즉, 서열번호 15의 아미노산 서열과 비교하여 돌연변이)는 다음을 포함한다:

[0077] - L11V, A14P, A74S, K83R, V89L;

[0078] - L11V, A14P, R47F, A74S, K83R, V89L;

[0079] - L11V, A14P, V49A, A74S, K83R, V89L;

[0080] - L11V, A14P, A74S, E75K, K83R, V89L;

[0081] - L11V, A14P, R47F, V49A, A74S, K83R, V89L;

[0082] - L11V, A14P, R47F, V49A, A74S, K83R, V89L;

[0083] - L11V, A14P, V49A, A74S, E75K, K83R, V89L; 또는

[0084] - L11V, A14P, R47F, V49A, A74S, E75K, K83R, V89L.

[0085] 다른 적합한 조합은 본원의 개시내용에 기초하여 당업자에게 명백해질 것이다.

[0086] 본 발명의 아미노산 서열의 일부 바람직한 비제한적인 예는 도 2에 다음과 같이 제시된다 :

[0087] - C-말단 알라닌 신장이 없는 본 발명의 아미노산 서열의 예인 서열번호 15 ~ 35;

[0088] - C-말단 신장을 갖는 본 발명의 아미노산 서열의 예인 서열번호 36 ~ 56(각각의 경우, 일반적으로 바람직한 C-말단 신장인 C-말단 알라닌 신장으로 예시됨); 및

[0089] - N-말단 E1D 돌연변이를 갖는 본 발명의 아미노산 서열의 예인 서열번호 57 내지 서열번호 77.

[0090] 본원의 추가의 개시내용에 기초하여, 당업자에게 다음이 실제로 명백해질 것이다:

[0091] - C-말단 신장(예컨대 서열번호 36 ~ 56의 것)을 갖는 본 발명의 알부민 결합제는 흔히, 그들이 존재하는 본 발명의 폴리펩티드의 C-말단부(본원에 정의된 바와 같음)로서 사용되고 그에 존재함;

[0092] - E1D 돌연변이(예컨대, 서열번호 57 ~ 77의 것)를 갖는 본 발명의 알부민 결합제는 흔히 이들이 존재하는 본 발명의 폴리펩티드의 N-말단부로서 사용되고 그에 존재함;

[0093] - C-말단 신장이 없고 E1D 돌연변이(예컨대 서열번호 15 ~ 35의 것)가 없는 본 발명의 알부민 결합제는 흔히 본 발명의 폴리펩티드의 "중간" 어딘가에 존재함.

[0094] 서열번호 15 ~ 77의 아미노산 서열, 그리고 이를 포함하는 단백질, 폴리펩티드 및 다른 화합물 및 구조물(본원에 추가로 기술됨)은 본 발명의 추가 양태를 구성한다.

[0095] 추가의 양태에서, 본 발명은 서열번호 15, 서열번호 16, 서열번호 17, 서열번호 18, 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호 24, 서열번호 25, 서열번호 26, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 31, 서열번호 32, 서열번호 33, 서열번호 34, 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38, 서열번호 39, 서열번호 40, 서열번호 41, 서열번호 42, 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48 또는 서열번호 49의 아미노산 서열 중 하나, 또는 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64, 서열번호 65, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 서열번호 71, 서열번호 72, 서열번호 73, 서열번호 74, 서열번호 75, 서열번호 76 또는 서열번호 77의 아미노산 서열 중 하나인 아미노산 서열에 관한 것이며; 본 발명의 이들 아미노산 서열 각각[그리고 상기 본 발명의 아미노산 서열을 포함하는 (본원에 정의된 바와 같은) 본 발명의 폴리펩티드]은 본 발명의 추가 양태를 구성한다.

[0096] 본원에 추가로 기술된 바와 같이, 본 발명에 의해 제공된 아미노산 서열은 인간 혈청 알부민에 결합할 수 있고, 특히 (본원에 기술된 바와 같이) 특이적으로 결합할 수 있는 단백질이다. 따라서, 이들은 예를 들어 (본원에 정의된 바와 같은) 치료적 화합물, 모이어티 또는 실체에 대한 반감기의 증가를 부여하기 위해 (인간) 혈청 알부민에 대한 결합 단위 또는 결합 도메인으로서 사용될 수 있다. 치료적 화합물, 모이어티 또는 실체의 반감기를 증가시키기 위한 혈청 알부민 결합 도메인의 사용에 대해서는 예를 들어 WO 2004/041865, WO 2006/122787, EP 2 139 918, WO 2011/006915, WO 2012/175400 및/또는 WO 2014/111550를 참조한다. 본 발명의 혈청 알부민 결합제는 일반적으로 이들 참조 문헌에 기재된 혈청 알부민 결합제와 동일한 목적 및 동일한 방식으로 사용될 수 있다.

[0097] 몇몇 추가의 비제한적인 양태에서, 본 발명은 또한 하기에 관한 것이다:

[0098] - 본원에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 본 발명의 혈청 알부민 결합제을 포함하거나 그것으로 실질적으로 이루어지는 단백질, 폴리펩티드 및 다른 구조물(다시, 본원에서 "*본 발명의 화합물*" 또는 "*본 발명의 폴리펩티드*"로도 지칭됨);

[0099] - 본 발명의 혈청 알부민 결합제 및/또는 본 발명의 화합물을 발현/생성하는 방법;

[0100] - 본 발명의 혈청 알부민 결합제 및/또는 본 발명의 화합물을 발현 또는 생성할 수 있는 숙주 세포, 숙주 생물 또는 기타 (발현) 시스템;

[0101] - 본 발명의 혈청 알부민 결합제 및/또는 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물 및 제품(예컨대, 약학 조성물 및 제품);

[0102] - 본 발명의 혈청 알부민 결합제 및/또는 본 발명의 화합물을 코딩하는 뉴클레오티드 서열 및 핵산, 예컨대 (발현) 벡터;

[0103] - 본 발명의 화합물 및/또는 본 발명의 화합물의 용도, 예컨대 치료적 화합물, 모이어티 또는 실체 (혈청) 반감기를 증가시키기 위한 본 발명의 화합물의 용도, 및 본 발명의 화합물의 치료적 및/또는 예방적 용도.

[0104] 본 발명의 상기 및 추가의 양태, 실시양태, 장점, 적용 및 용도는 본원의 추가 설명으로부터 명백해질 것이다.

[0105] 본 명세서에서:

[0106] - 용어 "*면역글로불린 단일 가변 도메인*"("*ISV*" 또는 "*ISVD*"라고도 함)은 일반적으로, 다른 가변 도메인과의 상호 작용 없이(예를 들어, 종래의 4쇄 단일 클론 항체의 VH 및 VL 도메인 사이에 요구되는 VH/VL 상호 작용 없이) 기능성 항원 결합 부위를 형성할 수 있는 면역글로불린 가변 도메인(VH, VHH 또는 VL 도메인을 포함하는 중쇄 또는 경쇄 도메인일 수 있음)을 가리키기 위해 사용된다. ISVD의 예는 당업자에게 명백할 것이며, 예를 들어, 나노바디(VHH, 인간화 VHH 및/또는 카멜화된(camelized) 인간 VH와 같은 카멜화된 VH), IgNAR, 도메인, VH 도메인이거나 VH 도메인으로부터 유래된 (단일 도메인) 항체(예컨대, dAbs™), VL 도메인이거나 VL 도메인으로

부터 유래된 (단일 도메인) 항체(예컨대, dAbs™)를 포함한다. 본 명세서에서 달리 명시하지 않는 한, 중쇄 가변 도메인(예를 들어, VH 또는 VHH 도메인)에 기초하고/하거나 이로부터 유래 된 ISVD가 일반적으로 바람직하다. 가장 바람직하게는, 달리 명시하지 않는 한, ISVD는 나노바디일 것이다.

[0107] - 용어 "나노바디"는 일반적으로 WO 2008/020079 또는 WO 2009/138519에 정의된 바와 같으며, 따라서 특정 양태에서 일반적으로 VHH, 인간화된 VHH 또는 카멜화된 VH(예컨대 카멜화된 인간 VH)를 가리키거나, 일반적으로 서열 최적화된 VHH(예컨대 화학적 안정성 및/또는 용해성, 공지된 인간 프레임워크 영역과의 최대 중첩 및 최대 발현을 위해 최적화된 것)를 가리킨다. 용어 나노바디(Nanobody) 또는 나노바디들(Nanobodies)은 Ablynx N.V.의 등록 상표이므로, Nanobody® 및/또는 Nanobodies®로도 지칭될 수 있다.

[0108] - 일반적으로, 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 본원에 언급된 ISVD, 나노바디, 폴리펩티드, 단백질 및 다른 화합물 및 구조물은 사람(및/또는 임의로 온혈 동물, 특히 포유류)에서의 질환 또는 장애의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 것이다. 따라서, 일반적으로, 본원에 기술된 ISVD, 나노바디, 폴리펩티드, 단백질 및 다른 화합물 및 구조물은 바람직하게는 (생물학적) 약물로서 또는 다른 약학적으로 또는 치료학적으로 활성인 부분으로서 사용되거나 적절히 그의 일부일 수 있고/있거나 약학 제품 또는 조성물의 일부일 수 있다. 이러한 약물, 화합물 또는 생성물은 바람직하게는, 이러한 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상의 예방 또는 치료를 위해, 또는 예를 들어 임상 시험의 일부로서 인간에게 투여하기에 적합하다. 본원에서 추가로 기술된 바와 같이, 이러한 목적을 위해, 이러한 약물 또는 화합물은 본 발명에 의해 제공되는 ISVD 이외의 다른 모이어티, 실체 또는 결합 단위를 함유할 수 있다(본원에 기술된 바와 같이, 예를 들어 하나 이상의 다른 추가의 치료적 모이어티 및/또는 ISVD 기반 또는 나노바디 기반의 생물약학의 약동학적 또는 약력학적 특성, 예컨대 반감기에 영향을 미치는 하나 이상의 다른 모이어티를 포함할 수 있음). 이러한 추가의 치료적 모이어티 또는 다른 모이어티의 적절한 예는 당업자에게 명백할 것이며, 예를 들어 일반적으로 임의의 치료적으로 활성인 단백질, 폴리펩티드 또는 다른 결합 도메인 또는 결합 단위, 그리고 WO 2009/138159의 149~152 페이지에 기재된 것과 같은 변형을 포함할 수 있다. ISVD 기반의 생물학적 또는 나노바디 기반의 생물학적 모이어티는 바람직하게는 치료적이거나 치료적 용도(예방 및 진단을 포함함)로 의도된 것이며, 이 목적을 위해 바람직하게는 치료적으로 관련된 표적(예컨대 RANK-L, vWF, IgE, RSV, CXCR4, IL-23 또는 다른 인터루킨 등)에 대해 1 이상의 ISDV를 함유하는 것이 바람직하다. 그러한 ISVD 기반 또는 나노바디 기반의 생물학의 일부 특정한, 그러나 비제한적인 예에 대해서는, 실시예 8 내지 18을 참조하고, 예를 들어 Ablynx N.V.의 다양한 출원(예를 들어 제한 없이 WO 2004/062551 , WO 2006/122825, WO 2008/020079 및 WO 2009/068627), 그리고 예를 들어(제한 없이) WO 2006/038027, WO 2006/059108, WO 2007/063308, WO 2007/063311 , WO 2007/066016 및 WO 2007/085814를 참조한다. 또한, 본원에서 추가로 기술된 바와 같이, 추가의 모이어티는 (인간) 혈청 알부민과 같은 (인간) 혈청 단백질에 대해 본원에 기재된 바와 같은 ISVD 또는 나노바디일 수 있으며, 이러한 ISVD 또는 나노바디는 특히 본원에 기재된 TNF 결합제의 반감기를 연장을 위한/연장하기 위한 것에서 치료적 용도를 찾아볼 수 있다. 예를 들어, 반감기 연장을 위한 혈청-알부민 결합 나노바디의 사용을 일반적으로 기술하는 WO 2004/041865, WO 2006/122787 및 WO 2012/175400을 참고할 수 있다. 또한, 본 명세서에서 달리 언급하지 않는 한, 본원에서 언급된 모든 용어는 WO 2009/138519(또는 WO 2009/138519에서 인용된 선행 기술) 또는 WO 2008/020079(또는 WO 2008/020079에서 인용된 선행 기술)에 제시된 의미를 갖는다. 또한, 방법 또는 기술이 본원에 구체적으로 기술되지 않은 경우, WO 2009/138519(또는 WO 2009/138519에서 인용된 선행 기술) 또는 WO 2008/020079(또는 WO 2008/020079에서 인용된 선행 기술)에 기술된 바와 같이 수행될 수 있다. 또한, 본원에 기술된 바와 같이, 임의의 ISVD 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 임의의 약학 제품 또는 조성물은, 약학 제품 또는 조성물(즉, 의도된 약학적 형태에 따름), 및/또는 예를 들어 치료용으로 의도된 하나 이상의 다른 화합물 또는 활성 성분(예콘대 조합물을 제공하기 위한 것)에서의 용도를 위해 자체 공지된 하나 이상의 추가 성분을 포함할 수 있다.

[0109] 또한, 본 명세서 또는 청구범위에서 사용될 때, 하기의 용어들은 WO 2009/138519의 62-75 페이지에 제시된 바와 동일한 의미를 갖고/갖거나, 적용 가능한 경우 그에 기재된 방식으로 결정될 수 있다: "작용제", "길항제", "역작용제", "비극성의 비하전된 아미노산 잔기", "극성의 비하전된 아미노산 잔기", "극성의 하전된 아미노산 잔기", "서열 동일성", "정확히 동일함" 및 "아미노산 차이"(두 아미노산 서여릐 서열 비교를 가리키는 경우), "도메인", "결합 도메인", "항원 결정 인자", "에피토프", "반대" 또는 "유도된 반대"(항원), "특이성" 및 "반감기". 또한, 용어 "조절하는" 및 "조절하기 위한", "상호 작용 부위", "~에 특이적인", "교차 차단", "교차 차단된" 및 "교차 차단하는" 및 "pH와 실질적으로 무관한"은 또한 Ablynx N.V.의 WO 2010/130832의 74-79 페이지에 정의된 바와 같다(및/또는 그에 기재된 바와 같이 결정될 수 있다). 또한, 본 발명의 구조물, 화합물, 단백질 또는 폴리펩티드를 언급할 때, "1가", "2가"(또는 "다가"), "이중 특이적"(또는 "다중 특이적"), 및 "이중

파라토프적"(또는 "다중 파라토프적")과 같은 용어는 WO 2009/138519, WO 2010/130832 또는 WO 2008/020079에 주어진 의미를 가질 수 있다.

[0110] 본원에서 언급된 ISVD, 나노바디, ISVD 기반 생물학적, 나노바디 기반 생물학적 또는 임의의 다른 아미노산 서열, 화합물 또는 폴리펩티드와 관련하여 본원에서 사용된 "반감기"라는 용어는 일반적으로 WO 2008/020079의 57 페이지의 단락 o)에 정의된 바와 같고, 그에 언급된 바와 같이, 아미노산 서열, 화합물 또는 폴리펩티드의 혈청 농도가 생체 내에서, 예를 들어 서열 또는 화합물의 분해 및/또는 자연 기작에 의한 서열 또는 화합물의 제거 또는 격리로 인해 50% 감소되는데 걸리는 시간을 가리킨다. 본 발명의 아미노산 서열, 화합물 또는 폴리펩티드의 생체내 반감기는 약물 동력학 분석과 같은 그 자체로 공지된 임의의 방식으로 결정될 수 있다. 적합한 기술은 당업자에게 명백할 것이며, 예를 들어 WO2002/080079의 57 페이지의 단락 o)에 일반적으로 기술된 바와 같을 수 있다. 또한, WO 2008/020079의 57 페이지 단락 o)에서 언급된 바와 같이, 반감기는 t1/2-알파, t1/2-베타 및 곡선 하 면적(AUC)과 같은 파라미터를 사용하여 표현할 수 있다. 이와 관련하여, 용어 "반감기"는 본원에서 특히 t1/2-베타 또는 말단 반감기(여기서 t1/2-알파 및/또는 AUC 또는 둘 모두가 고려되지 않을 수 있음)를 가리킴을 주지한다. 예를 들어 하기 실험 파트, 그리고 표준 편람, 예컨대 문헌[Kenneth, A et al: Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists and Peters et al, Pharmacokinetic analysis: A Practical Approach (1996)]을 참조한다. 문헌["Pharmacokinetics", M Gibaldi & D Perron, published by Marcel Dekker, 2nd Rev. edition (1982).]도 참조할 수 있다. 유사하게, 용어 "반감기 증가" 또는 "증가된 반감기"는 WO 2008/020079의 57 페이지의 단락 o)에서 정의된 바와 같으며, t1/2-알파 및/또는 AUC 또는 양쪽 모두의 증가가 있거나 없이, 특히 t1/2-β의 증가를 지칭한다.

[0111] 용어가 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 경우, 용어는 해당 기술 분야에서 통상의 의미를 가지며, 이는 당업자에게 명백 할 것이다. 표준 편찬, 예컨대[Sambrook et al, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual" (2nd.Ed.), Vols. 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989); F. Ausubel et al, eds., "Current protocols in molecular biology", Green Publishing and Wiley Interscience, New York (1987); Lewin, "Genes II" John Wiley & Sons, New York, N.Y., (1985); Old et al., "Principles of Gene Manipulation: An Introduction to Genetic Engineering" 2nd edition, University of California Press, Berkeley, CA (1981); Roitt et al., "Immunology"(6th. Ed.), Mosby/Elsevier, Edinburgh (2001); Roitt et al., Roitt's Essential Immunology, 10th Ed. Blackwell Publishing, UK (2001); and Janeway et al., "Immunobiology"(6th Ed.), Garland Science Publishing/Churchill Livingstone, New York (2005)], 그리고 이들에 언급된 일반 배경기술을 참조할 수 있다.

[0112] 또한, 본원에 이미 명시된 바와 같이, 나노바디의 아미노산 잔기는 Kabat 등["Sequence of proteins of immunological interest", US Public Health Services, NIH Bethesda, MD, Publication No. 91]에 의해 제공된, VH에 대한 일반적인 번호에 따라 넘버링되며, 이는 논문[Riechmann and Muyldermans, J. Immunol. Methods 2000 Jun 23; 240 (1-2): 185-195]에서 Camelid로부터의 VHH 도메인에 적용된 바와 같거나, 본원에 언급된 바와 같다. 이 넘버링에 따르면, 나노바디의 FR1은 위치 1-30의 아미노산 잔기를 포함하고, 나노바디의 CDR1은 위치 31-35의 아미노산 잔기를 포함하며, 나노바디의 FR2는 위치 36-49에서 아미노산을 포함하고, 나노바디의 FR4는 위치 50-65에서 아미노산 잔기를 포함하며, CDR2 나노바디의 FR3은 위치 66-94에서 아미노산 잔기를 포함하고, 나노바디의 CDR3은 위치 95-102에서 아미노산 잔기를 포함하며, 나노바디의 FR4는 위치 103-113에서 아미노산 잔기를 포함한다. [이러한 관점에서, VH 도메인 및 VHH 도메인에 대해 당업계에 널리 공지되어있는 바와 같이, CDR 각각의 아미노산 잔기의 총 수는 가변적일 수 있으며, Kabat 넘버링에 의해 표시된 아미노산 잔기의 총 수에 대응하지 않을 수 있다(즉, Kabat 넘버링에 따른 하나 이상의 위치는 실제 서열에서 점유하지 않을 수도 있고, 실제 서열은 Kabat 넘버링에 의해 허용 된 수보다 많은 아미노산 잔기를 함유할 수 있다). 이것은 일반적으로 Kabat에 따른 넘버링이 실제 서열의 아미노산 잔기의 실제 넘버링과 일치하거나 일치하지 않을 수 있음을 의미한다. 그러나 일반적으로 Kabat의 넘버링에 따르면 CDR의 아미노산 잔기의 수에 관계없이 Kabat 넘버링에 따른 위치 1은 FR1의 시작에 상응하고 그 반대의 경우는 위치 36에 따른다. Kabat 넘버링은 FR2의 시작에 해당하며, 반대의 경우도 마찬가지이다. Kabat 넘버링에 따라 위치 66은 FR3의 시작에 해당하며, 반대의 경우도 마찬가지이다. Kabat 넘버링에 따라 위치 103은 FR4의 시작에 해당하며, 그 반대의 경우도 마찬가지이다.]

[0113] Camelids로부터의 VHH 도메인 및 나노바디에 유사한 방식으로 또한 적용될 수 있는 VH 도메인의 아미노산 잔기를 넘버링하는 다른 방법은 문헌[Chothia et al. (Nature 342, 877-883 (1989)]에 기술된 방법, 소위 "AbM 정의" 및 소위 "접촉 정의"로 기술되는 방법이다. 그러나, 본 명세서, 양태 및 도면에서, 다르게 표시되지 않는 한, Riechmann 및 Muyldermans에 의해 VHH 도메인에 적용된 Kabat에 따른 넘버링이 후속된다.

[0114] 또한, 도면, 임의의 서열목록 및 실험 파트/실시예는 단지 본 발명을 설명하기 위해 제시되며, 본원에 달리 명확하게 명시되지 않은 한, 본 발명의 범위 및/또는 첨부된 청구범위를 임의의 방식으로 제한하는 것으로 해석되거나 이해되어서는 안 된다.

[0115] 본원에 추가로 기술된 바와 같이, 본 발명의 혈청 알부민 결합제는 치료적 화합물, 모이어티 또는 실체, 예컨대 폴리펩티드, 단백질, 화합물(제한 없이, 작은 분자) 또는 치료적 실체의 반감기를 증가시키기 위해서, 모이어티, 결합 단위 또는 융합 파트너로서 유리하게 사용될 수 있다.

[0116] 따라서, 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 혈청 알부민 결합제 및 하나 이상의 다른 아미노산 서열, (결합) 도메인, 결합 단위 또는 다른 아미노산 서열을 포함하거나 실질적으로 구성되는 폴리펩티드, 단백질, 구조물, 다른 부분 또는 화학 물질을 제공한다.

[0117] 특히, 본 발명은, 직접 또는 하나 이상의 적합한 링커 또는 스페이서를 통해 결합 될 수 있는, 본 발명의 혈청 알부민 결합제 및 하나 이상(예컨대 하나 또는 둘)의 치료적 모이어티를 포함하는 폴리펩티드, 단백질, 구조물, 화합물 또는 다른 화학 물질(동일하거나 상이할 수 있으며, 예를 들어 동일한 표적 또는 상이한 표적에 대해 유도될 수 있고, 동일한 표적으로 유도되는 경우, 상기 표적의 동일하거나 상이한 에피토프, 부분, 도메인 또는 서브 유닛으로 유도될 수 있음)을 제공한다. 이러한 폴리펩티드, 단백질 또는 구조물은 예를 들어, 본원에서 추가로 기술된 융합 단백질 일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0118] 본 발명은 또한 이러한 폴리펩티드, 단백질, 구조물 또는 화합물의 치료 학적 용도 및 이러한 폴리펩티드, 단백질, 구조물 또는 화합물을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0119] 한 양태에서, 적어도 하나의 치료적 잔기는 치료적 단백질, 폴리펩티드, 화합물, 인자 또는 다른 실체를 포함하거나 실질적으로 이들로 구성된다. 바람직한 실시양태에서, 치료적 잔기는 원하는 항원 또는 표적에 대해 유도되고, 원하는 항원에 결합할 수 있으며(특히 원하는 항원에 특이적으로 결합할 수 있음)/있거나 원하는 표적과 상호 작용할 수 있다. 추가의 실시 양태에서, 하나 이상의 치료적 잔기는 치료적 단백질 또는 폴리펩티드를 포함하거나 실질적으로 이들로 구성된다. 추가의 실시양태에서, 하나 이상의 치료적 잔기는 결합 도메인 또는 결합 단위, 예를 들어 면역글로불린 또는 면역글로불린 서열(면역 글로불린의 단편을 포함하지만 이에 한정되지는 않음), 예를 들어 항체 또는 항체 단백질 A 도메인(예를 들어, Affibodies™), 텐다미스타트, 피브로넥틴, 리포칼린, CTLA-4, T-세포 수용체, 디자인된 안키린 반복체, 아비머 및 PDZ 도메인(Binz et al., Nat. Biotech 2005, Vol 23:1257), DNA 및 RNA 압타머를 포함하나 이에 한정되지는 않는 DNA 또는 RNA에 기초한 결합 모이어티(Ulrich et al., Comb Chem High Throughput Screen 2006 9(8):619-32)를 포함하거나 실질적으로 이들로 구성된다.

[0120] 또 다른 양태에서, 하나 이상의 치료적 모이어티는 항체 가변 도메인, 예를 들어 중쇄 가변 도메인 또는 경쇄 가변 도메인을 포함하거나 실질적으로 이들로 구성된다.

[0121] 바람직한 양태에서, 하나 이상의 치료적 모이어티는 적어도 하나의 면역 글로불린 단일 가변 도메인, 예를 들어 도메인 항체, 단일 도메인 항체, "dAb" 또는 나노 바디(예를 들어, VHH, 인간화된 VHH 또는 카멜화된 VH) 또는 IgNAR 도메인을 포함하거나 실질적으로 이들로 구성된다.

[0122] 특정 실시양태에서, 적어도 하나의 치료적 모이어티는 적어도 하나의 1가 나노바디 또는 2가, 다가, 이중 특이적 또는 다중 특이적 나노바디 구조물을 포함하거나 실질적으로 이들로 구성된다.

[0123] 본 발명의 혈청 알부민 결합제 및 하나 이상의 치료적 모이어티를 포함하는 폴리펩티드, (융합) 단백질, 구조물 또는 화합물은, 반감기 증가 모이어티 대신에 혈청 알부민 결합제를 갖는, 일반적으로 상기 인용된 선행 기술(예컨대 WO 04/041865, WO 06/122787, WO 2012/175400 및 WO 2015/173325; 또한 WO 2004/003019, EP 2 139 918, WO 2011/006915 및 WO 2014/111550을 참고)에 기술된 바와 같다.

[0124] 본 발명의 혈청 알부민 결합제 및 하나 이상의 치료적 모이어티를 포함하는 폴리펩티드, (융합) 단백질, 구조물 또는 화합물은, 치료적 모이어티 또는 잔기 그 자체와 비교하여, 일반적으로 및 바람직하게는 증가된 반감기(본원에 기술된 바와 같이, 바람직하게는 t1/2-베타)를 갖거나, 바람직하게는 갖는다.

[0125] 일반적으로, 본원에 기술된 화합물, 폴리펩티드, 구조물 또는 융합 단백질은 바람직하게는(즉, 본원에 기술된 바와 같이, 바람직하게는 t1/2-베타로 표현되는) 반감기가 적어도 1.5배, 바람직하게는 적어도 2배, (인간 또는 마우스 또는 시노몰구스 원숭이와 같은 적합한 동물에서 측정된 바와 같이) 상응하는 치료적 모이어티의 반감기

보다 5배 이상, 예를 들어 1 배 이상 또는 20배 이상이다.

[0126] 또한, 바람직하게는, 임의의 이러한 화합물, 폴리펩티드, 융합 단백질 또는 구조물은 해당하는 치료적 모이어티 그 자체의 반감기에 비해 1 시간 초과, 바람직하게는 2 시간 초과, 보다 바람직하게는 6 시간 초과, 예를 들어 12 시간 초과로 증가된 사람의 반감기(다시, 본원에서 기술된 바와 같이, 바람직하게는 t1/2-베타)를 갖는다.

[0127] 또한, 바람직하게는, 본 발명의 화합물 또는 폴리펩티드는 사람에서 1 시간 초과, 바람직하게는 2 시간 이상, 보다 바람직하게는 6 시간 초과, 예컨대 12 시간 초과, 예를 들어 약 1 일, 2 일, 1 주, 2 주 및 사람의 혈청 알부민의 반감기(약 19 일로 추정됨)까지의 반감기를 갖는다.

[0128] 언급한 바와 같이, 한 양태에서, 본 발명의 혈청 알부민 결합제는 도메인 항체, 단일 도메인 항체, "dAb", VHH 또는 나노바디(예컨대 VHH, 인간화된 VHH 또는 카멜화된 VH, 예컨대 카멜화된 인간 VH)와 같은 (하나 이상의) 면역글로불린 단일 가변 도메인의 반감기를 증가시키는데 사용된다.

[0129] 따라서, 본 발명의 일 실시양태는 본 발명의 혈청 알부민 결합제 및 하나 이상(1 또는 2)의 면역글로불린 단일 가변 도메인 서열을 포함하는 폴리펩티드, 구조물 또는 융합 단백질에 관한 것이며, 이것은 하나 이상의 적당한 링커 또는 스페이서를 통해 직접적으로 또는 선택적으로 도입될 수 있다. 본원에 언급된 바와 같이, 이러한 폴리펩티드, 구조물 또는 융합 단백질에 존재하는 각각의 면역글로불린 단일 가변 도메인은 독립적으로 도메인 항체, 단일 도메인 항체, "dAb" 또는 나노바디(예컨대 VHH, 인간화된 VHH 또는 카멜화된 VH, 예컨대 카멜화된 인간 VH)일 수 있고; 하나의 특정하지만 비제한적인 양태에 따르면, 이들 면역글로불린 단일 가변 도메인 중 적어도 하나(및 최대로는 전체까지)는 2 또는 3의 디설파이드 가교를 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물에 존재하는 모든 ISVD는 나노바디이다.

[0130] 본 발명의 화합물이 그의 C-말단(예를 들어, 본 발명의 혈청 알부민 결합제 또는 치료 표적에 대한 ISVD)에 ISVD를 갖는 경우, 상기 C-말단 ISVD(따라서, 본 발명의 전체 화합물)는 바람직하게는 그의 C-말단에 C-말단 신장을 갖는다. 이 C-말단 신장은 ISVD의 마지막 C-말단 아미노산 잔기에 직접 연결될 것이며, 이는 Kabat에 따라 일반적으로 위치 113의 아미노산 잔기이다(단, ISVD에는 하나 이상의 아미노산 결실이 있어 ISVD의 서열은 위치 113 이전에 끝난다). 따라서, 일반적으로, C-말단 신장부는 C-말단 ISV의 C-말단 VTVSS 서열(따라서 신장에 의해, 화합물의 C-말단 TVTSS 서열)에 직접 연결되거나, C-말단 ISVD 서열에 상응하는 C-말단 ISVD의 C-말단 서열(예를 들어, C-말단 ISVD의 상기 C-말단 서열이 T110K, T110Q, S112K 또는 S112K와 같은 일반적인 VTVSS 서열과 비교하여 하나 이상의 치환 또는 결실을 포함하는 경우)에 직접 연결될 것이다.

[0131] 또한, 본 발명의 화합물이 그의 C-말단에 본 발명의 혈청 알부민 결합제를 갖는 경우, 본 발명의 상기 혈청 알부민 결합제가 상기 C-말단 신장을 갖는다는 것이 당업자에게 명백할 것이다.

[0132] 일반적으로, 본 발명의 화합물(즉, 본 발명의 화합물의 C-말단 및/또는 본 발명의 혈청 알부민 결합제의 C-말단)에서 사용되는 임의의 C-말단 신장은 일반적으로 WO 2012/174741 또는 WO 2015/173325(예를 들어, WO 2103/024059 및 WO2016/118733를 또한 참조)에 기술된 바와 같을 수 있다. 특히, C-말단 신장은 화학식 $(X)_n$을 갖고, 여기서 n은 1 ~ 10, 바람직하게는 1 ~ 5, 예컨대 1, 2, 3, 4 또는 5(바람직하게는 1 또는 2, 예컨대 1)이며; 각각의 X는 천연 아미노산 잔기로부터 독립적으로 선택되는 (바람직하게는 천연) 아미노산 잔기(바람직하게는 하나의 양태에 따르면 임의의 시스테인 잔기를 포함하지 않음)이고, 바람직하게는 독리적으로 알라닌(A), 글리신(G), 발린(V), 류신(L) 또는 이소류신(I)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0133] 이러한 C-말단 신장 $X_{(n)}$의 몇몇 바람직한 비제한적 양태에 따르면, X 및 n은 다음과 같을 수 있다:

[0134] (a) n = 1 및 X = Ala;

[0135] (b) n = 2 및 각각의 X = Ala;

[0136] (c) n = 3 및 각각의 X = Ala;

[0137] (d) n = 2 및 1 이상의 X = Ala(나머지 아미노산 잔기(들) X는 독립적으로 임의의 천연 아미노산으로부터 선택되나, 바람직하게는 독립적으로 Val, Leu 및/또는 Ile로부터 선택됨);

[0138] (e) n = 3 및 1 이상의 X = Ala (나머지 아미노산 잔기(들) X는 독립적으로 임의의 천연 아미노산으로부터 선택되나, 바람직하게는 독립적으로 Val, Leu 및/또는 Ile로부터 선택됨);

[0139] (f) n = 3 및 2 이상의 X = Ala (나머지 아미노산 잔기(들) X는 독립적으로 임의의 천연 아미노산으로부터 선택

되나, 바람직하게는 독립적으로 Val, Leu 및/또는 Ile로부터 선택됨);

[0140] (g) n = 1 및 X = Gly;

[0141] (h) n = 2 및 각각의 X = Gly;

[0142] (i) n = 3 및 각각의 X = Gly;

[0143] (j) n = 2 및 1 이상의 X = Gly (나머지 아미노산 잔기(들) X는 독립적으로 임의의 천연 아미노산으로부터 선택되나, 바람직하게는 독립적으로 Val, Leu 및/또는 Ile로부터 선택됨);

[0144] (k) n = 3 및 1 이상의 X = Gly (나머지 아미노산 잔기(들) X는 독립적으로 임의의 천연 아미노산으로부터 선택되나, 바람직하게는 독립적으로 Val, Leu 및/또는 Ile로부터 선택됨);

[0145] (l) n = 3 및 2 이상의 X = Gly (나머지 아미노산 잔기(들) X는 독립적으로 임의의 천연 아미노산으로부터 선택되나, 바람직하게는 독립적으로 Val, Leu 및/또는 Ile로부터 선택됨);

[0146] (m) n = 2 및 각각의 X = Ala 또는 Gly;

[0147] (n) n = 3 및 각각의 X = Ala 또는 Gly;

[0148] (o) n = 3 및 1 이상의 X = Ala 또는 Gly (나머지 아미노산 잔기(들) X는 독립적으로 임의의 천연 아미노산으로부터 선택되나, 바람직하게는 독립적으로 Val, Leu 및/또는 Ile로부터 선택됨); 또는

[0149] (p) n = 3 및 2 이상의 X = Ala 또는 Gly (나머지 아미노산 잔기(들) X는 독립적으로 임의의 천연 아미노산으로부터 선택되나, 바람직하게는 독립적으로 Val, Leu 및/또는 Ile로부터 선택됨);

[0150] 여기서 양태 (a), (b), (c), (g), (h), (i), (m) 및 (n)이 특히 바람직하고, n = 1 또는 2인 양태가 바람직하며, n = 1인 양태가 특히 바람직하다.

[0151] 또한, 바람직하게는, 본 발명의 혈청 알부민 결합제에 존재하는 임의의 C-말단 신장은 (상기 시스테인 잔기가 추가의 작용화, 예를 들어 페길화를 위해 사용되거나 의도되지 않는 경우) (유리) 시스테인 잔기를 함유하지 않음을 주지한다.

[0152] 유용한 C-말단 신장의 일부 구체적이지만 비제한적인 예는 A, AA, AAA, G, GG, GGG, AG, GA, AAG, AGG, AGA, GGA, GAA 또는 GAG 아미노산 서열이다.

[0153] 바람직하게는, 본 발명의 화합물이 그의 C-말단에 ISVD(예를 들어, 본 발명의 혈청 알부민 결합제 또는 치료 표적에 대한 ISVD)를 갖는 경우, (적어도) 상기 C-말단 ISVD는 바람직하게는 본원에 기재된 바와 같은 C-말단 신장에 추가로 존재하는 항체(즉, 본 발명의 혈청 알부민 결합제에 대해 본원에 기술된 바와 같이, 그리고 WO 2012/175741 및 WO 2015/173325 및 또한 예를 들어 WO 2013/024059 및 WO 2016/118733에서 더 일반적으로 기술된 바와 같이) 결합을 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 함유한다. 이와 관련하여, 본 발명의 화합물이 그의 C-말단에 본 발명의 혈청 알부민 결합제를 갖는 경우, 본 발명의 (적어도) 상기 혈청 알부민 결합제는 바람직하게는 본 발명의 혈청 알부민 결합제가 바람직하게는 그러한 돌연변이(즉, 바람직하게는 C-말단 신장 이외에) 함유할 것임이 당업자에게 명백할 것이다.

[0154] 보다 일반적으로, 본 발명의 특정 양태에 따르면, 본 발명의 화합물이 2 이상의 ISVD(예를 들어, 본 발명의 혈청 알부민 결합제 및 치료 표적에 대한 하나 이상의 ISVD)를 함유하는 경우, 바람직하게는 이들 ISVD 모두는 기존 항체에 대한 결합을 감소시키는 돌연변이(본 발명의 화합물이 그의 C-말단에 ISVD를 갖는 경우, 바람직하게는 C-말단 ISVD에 연결된 C-말단 신장 이외에)를 함유한다.

[0155] 본 발명의 화합물이 N-말단 ISVD(본 발명의 혈청 알부민 결합제 또는 치료 표적에 대해 유도된 ISVD)를 갖는 경우, 상기 N-말단 ISVD(따라서, 신장에 의해, 본 발명의 전체 화합물)는 바람직하게는 위치 1에 D를 함유한다. 이와 관련하여, 본 발명의 화합물이 N-말단에 본 발명의 혈청 알부민 결합제를 갖는 경우에, 본 발명의 혈청 알부민 결합제는 바람직하게는 위치 1에 D(예를 들어, 서열번호 15의 본 발명의 아미노산 서열에서와 비교하여 E1D 돌연변이, 예컨대 서열번호 57 ~ 77의 본 발명의 아미노산 서열에서와 같음)를 갖는다는 것이 당업자에게 다시 명백할 것이다.

[0156] 일부 추가 양태에서, 본 발명은 본 발명의 1 이상(바람직하게는 오직 하나)의 혈청 알부민 결합제 및 1 이상(예를 들어, 1, 2 또는 3)의 치료 모이어티 또는 실체를 포함하거나 실질적으로 이들로 구성되는 단백질, 폴리펩티드 또는 다른 화합물 또는 구조물에 관한 것이며(상기 단백질 알부민 결합제 및 하나 이상의 치료적 모이어티

또는 실체가 임의로 하나 이상의 적합한 링커를 통해 적절하게 결합됨), 상기 단백질, 폴리펩티드, 화합물 또는 구조물은,

[0157] - C-말단부에 ISVD를 갖는 경우, 상기 단백질, 폴리펩티드, 화합물, 구조물(의 C-말단 ISVD)은 그의 C-말단부에 C-말단 신장 $(X)_n$(본원에 추가로 기술된 바와 같음)을 갖고/갖거나;

[0158] - C-말단부에 ISVD를 갖는 경우, 적어도 상기 C-말단 ISVD는 기존의 항체의 결합을 감소시키는 하나 이상의 돌연변이(본원에 추가로 기술된 바와 같음)를 함유하고/하거나;

[0159] - N-말단부에 ISVD를 갖는 경우, 상기 단백질, 폴리펩티드, 화합물, 구조물(의 N-말단 ISVD)은 바람직하게는 위치 1에 D를 함유하고/하거나;

[0160] - 단백질, 폴리펩티드 또는 다른 화합물은 또한 N-말단부에 ISVD를 가질 수 있고, 이 경우에 상기 N-말단 ISVD 단부는 바람직하게는 위치 1에 D 또는 E1D를 갖고/갖거나;

[0161] - 바람직하게는, 상기 단백질, 폴리펩티드, 화합물, 구조물에 존재하는 실질적으로 모든 ISVD는 기존의 항체의 결합을 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 함유한다(본원에 추가로 기술되는 바와 같음).

[0162] 본 발명의 한 특정 양태에 따르면, 본 발명의 화합물에 존재하는 모든 치료적 모이어티는 ISVD(즉, 치료 표적에 대한 ISVD), 특히 중쇄 ISVD, 특히 나노바디(즉, 치료 표적에 대한 나노바디)이다.

[0163] 예를 들어 제한 없이, 본 발명의 이러한 화합물은

[0164] - 본 발명의 혈청 알부민 결합제 및 치료 표적에 대한 하나의 ISVD(및 바람직하게는 나노바디)의 한 카피; 또는

[0165] - 본 발명의 혈청 알부민 결합제 및 치료적 표적에 대한 2개의 ISVD(및 바람직하게는 2개의 나노바디)(ISVD는 동일하거나 상이할 수 있고, 동일할 때 다른 동일한 표적에 대해서도 동일할 수 있음)의 한 카피; 또는

[0166] - 치료적 표적에 대한 본 발명의 혈청 알부민 결합제 및 3개의 ISDN(및 바람직하게는 3개의 나노바디)(ISVD는 동일하거나 상이할 수 있고, 동일할 때 다른 동일한 항원에 대해 동일한 다른 단클론 항체, 표적 또는 다른 치료 표적에 대하여 유도될 수 있음)의 한 카피

[0167] 를 포함할 수 있다.

[0168] 본 발명의 구조물, 융합 단백질 또는 폴리펩티드의 일부 비제한적인 예는 다음과 같이 모식적으로 제시될 수 있으며, 여기서 "[Alb]"는 본 발명의 혈청 알부민 결합제를 나타내고, "[치료적 모이어티 1]" 및 "[치료적 모이어티 2]"는 (각각 독립적으로 면역글로불린 단일 가변 도메인일 수 있는) 치료적 모이어티를 나타내며, "-"는 적합한 링커를 나타내고(이는 선택적이며, 적절한 예는 9GS 및 35GS 링커임), N-말단은 좌측이고 C-말단은 우측이다:

[0169] [Alb] - [치료적 모이어티 1]

[0170] [치료적 모이어티 1] - [Alb]-$X_{(n)}$

[0171] [Alb] - [치료적 모이어티 1] - [치료적 모이어티 1]

[0172] [치료적 모이어티 1] - [치료적 모이어티 1] - [Alb]-$X_{(n)}$

[0173] [치료적 모이어티 1] - [Alb] - [치료적 모이어티 1]

[0174] [Alb] - [치료적 모이어티 1] - [치료적 모이어티 2]

[0175] [치료적 모이어티 1] - [치료적 모이어티 2] - [Alb]-$X_{(n)}$

[0176] [치료적 모이어티 1] - [Alb] - [치료적 모이어티 2]

[0177] 치료적 모이어티가 치료 표적에 대한 ISVD(및 바람직하게는 나노바디)인 경우, 본 발명의 바람직한 그러나 비제한적인 구조물, 융합 단백질 또는 폴리펩티드는 다음과 같이 개략적으로 나타낼 수 있으며, 여기서 "[Alb]"는 본 발명의 혈청 알부민 결합제를 나타내고, "[치료 ISVD 1]"및 "[치료 ISVD 2]"는 치료 표적에 대한 ISVD를 나타내며(ISVD는 동일하거나 상이할 수 있고, 상이할 경우 동일한 표적에 대해 동일한 표적에 대하여 유도될 수 있음), "-"는 적합한 링커를 나타내며(이는 선택적임), X(n)은 본원에 기술된 바와 같은 C-말단 신장을 나타내고, N-말단은 좌측이고 C-말단은 우측이다:

[0178] [Alb] - [치료적 ISVD 1] -$X_{(n)}$

[0179] [치료적 ISVD 1] - [Alb]-$X_{(n)}$

[0180] [Alb] - [치료적 ISVD 1] - [치료적 ISVD 1] -$X_{(n)}$

[0181] [치료적 ISVD 1] - [치료적 ISVD 1] - [Alb]-$X_{(n)}$

[0182] [치료적 ISVD 1] - [Alb] - [치료적 ISVD 1] -$X_{(n)}$

[0183] [Alb] - [치료적 ISVD 1] - [치료적 ISVD 2] -$X_{(n)}$

[0184] [치료적 ISVD 1] - [치료적 ISVD 2] - [Alb]-$X_{(n)}$

[0185] [치료적 ISVD 1] - [Alb] - [치료적 ISVD 2] -$X_{(n)}$

[0186] 따라서, 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 혈청 알부민 결합제 및 하나 이상의 다른 나노바디(동일하거나 상이한 하나 이상의 다른 나노바디와 같은)를 포함하는 다중 특이적(특히 이중 특이적) 나노바디 구조물이며, 여기서 하나 이상의 다른 나노바디는 치료, 예방 및/또는 진단 목적에 유용하거나 적합한 목적하는 표적(바람직하게는 치료 표적) 및/또는 다른 나노 표적에 대해 바람직하게 유도된다. 다시, 본 발명의 혈청 알부민 결합제 및 다른 나노바디는 직접적으로 또는 임의로 하나 이상의 적합한 링커 또는 스페이서를 통해 서로 적절하게 연결될 수 있다.

[0187] 하나 이상의 나노바디 및 이들의 조제물을 포함하는 다가 및 다중 특이적 폴리펩티드에 대한 일반적인 설명은 문헌[Conrath et al., J. Biol. Chem., Vol. 276, 10. 7346-7350, 2001; Muyldermans, Reviews in Molecular Biotechnology 74 (2001), 277-302]; 그리고 예를 들어 WO 96/34103, WO 99/23221, WO 04/041862, WO 2006/122786, WO 2008/020079, WO 2008/142164 또는 WO 2009/068627를 참조한다.

[0188] 예로서, 본 발명의 화합물의 일부 예가 안티-표적 나노바디의 대표적인 예로서 서열번호 81의 항 -HER2-나노바디를 사용하여 서열번호 82 ~ 88로 제시되며, 구성 나노바디는 본 발명의 화합물에서 상이한 위치에 있다. 서열번호 82 ~ 85의 화합물은 본 발명의 2가 이중 특이적 화합물을 예시하는 예이고, 서열번호 86 ~ 88의 화합물은 본 발명의 3가 이중 특이적 화합물을 예시하는 예이다. 각각의 경우에, 화합물은 E1D 돌연변이 및 C-말단 알라닌 잔기를 함유하고, 적절한 링커(즉, 서열번호 83의 15GS 링커 및/또는 서열번호 84 및 85-88의 35GS 링커)의 용도의 대표적이지만 비제한적인 예를 포함한다.

[0189] 본 발명의 일부 특이적인 다중 특이적 및/또는 다가의 폴리펩티드의 일부 다른 예는 본 명세서에서 언급된 Ablynx N.V.의 출원에서 찾아볼 수 있다. 특히, 반감기를 증가시키기 위한 혈청 단백질에 대한 하나 이상의 나노바디, 이를 코딩하는 핵산, 이를 포함하는 조성물, 상기 언급된 제조 및 앞서 언급된 국제 출원 WO 04/041865 및 WO 06/122787(본원에 기술된 본 발명의 혈청 알부민 결합제는 일반적으로 Alb-8에과 같은 본원에 기재된 반감기 연장 나노바디와 유사하게 사용될 수 있음)뿐만 아니라, 예를 들어 WO 04/041862, WO 2006/122786, WO 2008/020079, WO 2008/142164 또는 WO 2009/068627에 주어진 이러한 구조물의 일반적인 설명 및 특정 예를 참조한다.

[0190] 본 발명은 또한 본 발명의 알부민 결합제, 화합물 또는 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열 또는 핵산에 관한 것이다. 본 발명은 상기 뉴클레오티드 서열 또는 핵산 및 그 자체로 공지된 유전자 구조물을 위한 하나 이상의 요소를 포함하는 유전자 구조물을 추가로 포함한다. 유전자 구조물은 플라스미드 또는 벡터의 형태일 수 있다. 또한, 이러한 구조물은 일반적으로 예를 들어 WO 04/041862, WO 2006/122786, WO 2008/020079, WO 2008/142164 또는 WO 2009/068627과 같은 Ablynx N.V.의 공개된 특허 출원에 기술된 바와 같을 수 있다.

[0191] 본 발명은 또한 이러한 뉴클레오티드 서열 또는 핵산을 함유하고/하거나 본 발명의 알부민 결합제, 화합물 또는 폴리펩티드를 발현하는(또는 발현할 수 있는) 숙주 또는 숙주 세포에 관한 것이다. 또한, 이러한 숙주 세포는 일반적으로 예를 들어 WO 04/041862, WO 2006/122786, WO 2008/020079, WO 2008/142164 또는 WO 2009/068627과 같은 Ablynx N.V.의 공개된 특허 출원에 기재된 바와 같을 수 있다.

[0192] 본 발명은 또한 본 발명의 알부민 결합제, 화합물 또는 폴리펩티드를 제조하는 방법으로서, 상기 숙주 세포가 본 발명의 알부민 결합제, 화합물 또는 폴리펩티드를 생성 또는 발현시키는 조건하에 본원에 기재된 바와 같은 숙주 세포를 배양 또는 유지하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 알부민 결합제, 화합물 또는

폴리펩티드를 단리하는 단계를 추가로 포함한다. 또한, 이러한 방법은 예를 들어 WO 04/041862, WO 2006/122786, WO 2008/020079, WO 2008/142164 또는 WO 2009/068627과 같은 Ablynx N.V.의 공개된 특허 출원에 일반적으로 기재된 바와 같이 수행 될 수 있다.

[0193] 본 발명은 또한 하나 이상의 본 발명의 화합물 또는 폴리펩티드 및 임의로 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 이러한 제제, 담체, 부형제 및 희석제는 일반적으로 WO 04/041862, WO 2006/122786, WO 2008/020079, WO 2008/142164 또는 WO 2009/068627와 같은 Ablynx N.V.의 공개된 특허 출원에 기술되어 있다 .

[0194] 그러나, 본 발명의 화합물 또는 폴리펩티드는 증가된 반감기를 가지므로 바람직하게는 순환계로 투여된다. 따라서, 이들은 본 발명의 화합물 또는 폴리펩티드가 정맥내, 주사 또는 주입을 통해, 또는 임의의 다른 적절한 방법 (경구 투여, 피하 투여, 근육내 투여, 피부를 통한 투여, 비강 내 투여, 폐를 통한 투여 등을 포함)에 순환할 수 있는 임의의 적합한 방식으로 투여될 수 있다. 적합한 방법 및 투여 경로는 예를 들어 WO 04/041862, WO 2006/122786, WO 2008/020079, WO 2008/142164 또는 WO 2009/068627와 같은 Ablynx N.V.의 공개된 특허 출원의 교시내용으로부터 당업자에게 명백해질 것이다.

[0195] 따라서, 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 폴리펩티드의 사용에 의해 예방 또는 치료될 수 있는 하나 이상의 질환 또는 장애의 예방 및/또는 치료 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상에게, 약학적으로 활성인 양의 본 발명의 화합물 또는 폴리펩티드, 및/또는 이를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다. 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물 또는 폴리펩티드의 사용에 의해 예방 또는 치료될 수 있는 질환 및 장애는 일반적으로 본 발명의 화합물에 존재하는 치료적 모이어티 또는 모이어티들에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 질환 및 장애와 동일한 것이다.

[0196] 본 발명의 맥락에서, "예방 및/또는 치료"라는 용어는 질환의 예방 및/또는 치료를 포함할뿐만 아니라 일반적으로 질환의 발병을 예방하거나, 질환의 진행을 늦추거나 역전시키거나, 예방 또는 둔화시키는 것, 질환과 관련된 하나 이상의 증상의 개시, 질환과 관련된 하나 이상의 증상의 감소 및/또는 경감, 질환의 중증도 및/또는 지속 시간의 감소 및/또는 질환과 관련된 임의의 증상의 감소 및/또는 질환의 중증도 및/또는 질환과 관련된 임의의 증상의 추가 증가, 질환에 의해 야기되는 생리학적 손상의 예방, 감소 또는 역전, 및 일반적으로 치료되는 환자에게 유익한 모든 약리 작용을 포함한다.

[0197] 치료 대상은 온혈 동물일 수 있으나, 특히 포유류, 특히 인간이다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 치료될 대상은 특히 여기에 언급된 질환 및 장애를 앓고 있거나 위험에 처한 사람이다.

[0198] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 면역 치료 방법, 특히 수동 면역 요법에 관한 것으로서, 본원에 언급된 질환 및 장애를 앓고 있거나 위험이 있는 대상에게 약학적으로 활성인 양의 화합물 또는 폴리펩티드 및/또는 이를 포함하는 약학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0199] 본 발명의 화합물 또는 폴리펩티드 및/또는 이를 포함하는 조성물은 예방 또는 치료될 질환 또는 장애의 예방 및/또는 치료에 적합한 치료법에 따라 투여된다. 임상가는 일반적으로 예방 또는 치료될 질환 또는 장애, 치료될 질환의 중증도 및/또는 그의 증상의 중증도와 같은 요인에 따라 적합한 치료 요법을 결정할 수 있을 것이다. 특정 투여 경로 및 사용되는 약학적 제제 또는 조성물, 환자의 연령, 성별, 체중, 식이, 일반 상태 및 임상의에게 잘 알려진 유사한 인자에 따라 좌우된다.

[0200] 일반적으로, 치료 요법은 하나 이상의 약학적 유효량 또는 용량으로 본 발명의 하나 이상의 화합물 또는 폴리펩티드 또는 이를 포함하는 하나 이상의 조성물을 투여하는 것을 포함할 것이다. 투여될 특정 양(들) 또는 투여량은 상기 인용된 인자에 기초하여 임상의에 의해 결정될 수 있다.

[0201] 일반적으로, 본원에서 언급된 질환 및 장애의 예방 및/또는 치료를 위해, 및 치료될 특정 질환 또는 장애, 사용되는 본 발명의 화합물 또는 폴리펩티드의 효력 및/또는 반감기에 따라, 특정 투여 경로 및 사용된 특정 약학 제제 또는 조성물의 경우, 본 발명의 화합물 또는 폴리펩티드는 일반적으로 체중 1 kg당 1일 1 g ~ 0.01 ㎍, 바람직하게는 체중 1 kg당 1일 0.1 g ~ 0.1 ㎍, 체중 1 kg당 1일 약 1, 10, 100 또는 1000 ㎍으로 투여되며, 이는 연속적으로(예를 들어, 주입에 의해), 하루 동안에 단일 1일 용량으로 또는 다수 분할 용량으로 투여될 수 있다. 임상의는 일반적으로 여기에 언급된 요인에 따라 적절한 일일 투여량을 결정할 수 있다. 특정 사례에서 임상가는 상기 요인 및 전문가의 판단에 근거하여 이러한 양을 벗어나도록 선택할 수도 있다. 일반적으로, 투여될 양에 대한 일부 지침은 친화도/결합력, 효능, 생체 분포, 반감기, 및 유사한 인자의 차이를 고려하여 실질적으로 동일한 경로를 통해 투여된 동일한 표적에 대한 비교 가능한 통상적인 항체 또는 항체 단편에 대해 통상적

으로 투여되는 양으로부터 얻을 수 있다.

[0202] 또한, 본 발명의 화합물이 본 발명의 반감기 연장 혈청 알부민 결합제를 함유하기 때문에, 실질적으로 연속적으로 (예를 들어, 주입에 의해) 투여될 필요는 없으나, (숙련자에 의해 결정된) 적절한 간격으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 이들은 2일 1회, 4일 1회, 매주 1회, 2주 1회 및 경우에 따라 4주마다 또는 이보다 낮은 빈도로, 예를 들어 주사 또는 주입에 의해 (적절한 용량으로) 투여될 수 있다.

[0203] 본 발명의 한 양태는 본 발명의 하나 이상의 화합물 또는 폴리펩티드를 포함하는 약학 조성물에 관한 것으로, 상기 조성물은 매주 1회 및 4주 1회, 특히 7일 1회, 21일 1회, 예컨대 7일 1회 또는 14일 1회의 간격으로 투여된다.

[0204] 통상적으로, 상기 방법에서, 본 발명의 단일 폴리펩티드가 사용될 것이다. 그러나, 본 발명의 2 이상의 폴리펩티드를 조합하여 사용하는 것은 본 발명의 범위 내에 있다.

[0205] 본 발명의 폴리펩티드는 또한 하나 이상의 추가의 약학적 활성 화합물 또는 원리와 조합하여, 즉 상승 효과를 유도할 수도 있고 그렇지 않을 수도 있는 병용 치료법으로서 사용될 수 있다. 다시, 임상의는 상기 열거된 인자와 전문가의 판단에 근거하여 적절한 화합물 치료법뿐만 아니라 그러한 추가적인 화합물이나 원리들을 선택할 수 있을 것이다.

[0206] 특히, 본 발명의 폴리펩티드는 융합 단백질 또는 구조물로 예방 또는 치료될 수 있는 질환 및 장애의 예방 및/또는 치료를 위해 사용되거나 또는 사용될 수 있는 다른 약학적으로 활성인 화합물 또는 원리와 조합하여 사용될 수 있으며, 그 결과적으로 상승 효과가 얻어질 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다.

[0207] 본 발명에 따라 사용된 치료 요법의 효과는 임상가에게 명백한 바와 같이 관련된 질환 또는 장애에 대해 그 자체로 공지된 임의의 방식으로 측정 및/또는 추적될 수 있다. 임상가는 또한 원하는 치료 효과를 달성하기 위해, 또는 원하지 않는 부작용을 피하거나, 제한하거나 감소시키기 위해, 특정 경우 또는 경우에 따라 특정 치료 요법을 변경하거나 수정할 수 있고/있거나 한편으로는 원하는 치료 효과를 달성하고 다른 한편으로 원하지 않는 부작용을 회피, 제한 또는 감소시키는 것 사이에서 적절한 균형을 달성할 수 있다.

[0208] 일반적으로, 치료 요법은 원하는 치료 효과가 달성될 때까지 및/또는 원하는 치료 효과가 유지되는 한 계속될 것이다. 다시 이것은 임상의가 결정할 수 있다.

[0209] 본 발명의 다른 양태, 실시양태, 이점 및 적용은 본원의 추가 설명으로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0210] 이하, 다음의 비제한적인 바람직한 양태, 실시예 및 도면에 의해 본 발명을 더 기술하며, 도면에서:

- 도 1은 본원에서 구체적으로 언급될 아미노산 위치 중 일부, 그리고 몇몇 대안적인 번호 시스템(예컨대 Aho 및 IMGT)에 따른 그들의 번호를 열거하는 표이다.

- 도 2는 본원에 언급된 아미노산 서열들을 열거한다.

- 도 3a 및 3b는 서열번호 15(본 발명)의 서열과, 서열번호 1 및 서열번호 2의 선행 기술 서열 및 서열번호 79 및 80의 참조 서열(각각 서열번호 1 및 서열번호 2에 기초함)의 정렬을 도시한다.

- 도 4a는 서열번호 15 ~ 56의 정렬을 도시하고, 도 4b는 서열번호 15 및 57 ~ 77의 정렬을 도시한다.

- 도 5는 실시예 2에서 생성된 바와 같은, 서열번호 1(참조)의 혈청 알부민 결합제, 서열번호 15의 혈청 알부민 결합제(본 발명) 및 무관한 나노바디(cAblys3-Flag3His6)에 대한 경쟁적 결합을 도시한다.

- 도 6은 서열번호 15의 혈청 알부민 결합제의 존재 하에 인간 혈청 알부민과 FcRn의 결합을 나타내는 그래프이다. 인간 FcRn-인간 β2 마이크로글로불린 헤테로다이머는 CM5 칩 상에 고정화시켰다. Biacore T100 기기 상에서, 50 mM NaPO4 + 150 mM NaCl + 0.05 % Tween-20 pH 6.0 중 2 μM 나노바디의 존재 또는 부재 하에 1 μM HSA의 결합을 모니터링하였다.

- 도 7은 인간 혈청 알부민의 결정 구조 및 서열번호 15의 아미노산 서열에 대한 결정 구조를 결정/산출할 때 실시예 7에서 사용된 데이터 수집 및 처리 통계를 도시한다.

- 도 8은 인간 혈청 알부민의 결정 구조 및 서열번호 15의 아미노산 서열에 대한 결정 구조를 결정/산출할 때 실시예 7에서 사용된 정제 통계를 열거한다.

- 도 9는 실시예 5에서 결정된 바와 같이 각각 서열번호 82(본 발명), 서열번호 89(참조) 및 서열번호 90(참조)의 구조물에 대한 혈청 농도를 나타낸 그래프이다. 그래프 중 부호들은 개별 데이터 포인트를 나타내고, 라인은 평균 농도를 나타낸다.

- 도 10은 실시예 7에서 생성된 결정 구조 데이터에 기초하여 인간 혈청 알부민 및 서열번호 15 상의 가장 중요한 잔기를 도시하며, 인간 혈청 알부민과 서열번호 15 사이의 결합 상호 작용에 관여한다고 가정한다. 또한, 도 10은 이들 각각의 아미노산 잔기 간의 주요 결합 상호 작용을 도시한다.

도 11은 포유류의 상이한 종으로부터의 혈청 알부민의 정렬을 제시한다. 인간 혈청 알부민의 서열에서, 서열번호 15의 추정 에피토프(도 10 참조)의 일부인 것으로 추정되는 아미노산의 신장을 강조 표시하였다.

본 출원의 전반에 걸쳐 인용된 모든 참고문헌(문헌, 발행된 특허, 공개된 특허 출원 및 공동 계류중인 특허 출원을 포함함)의 전체 내용은 본원에 참조로, 특히 상기 언급된 교시내용을 위해 명백하게 포함된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0211] **실험 파트**

[0212] 실시예 1: 혈청 알부민에 대한 친화도

[0213] 인간(Sigma-Aldrich A3782), 시노몰구스 원숭이(내부 생성), 마우스(Albumin Bioscience 2601), 래트(Sigma-Aldrich A4538), 토끼(Sigma-Aldrich A0764), 기니피그(Gentaur GPSA62), 돼지(Sigma-Aldrich A4414), 양(Sigma-Aldrich A3264) 및 소(Sigma-Aldrich A3059) 혈청 알부민(SA)의 혈청 알부민 결합제의 친화도를, ProteOn XPR36(BioRad)를 사용하여 Surface Plasmon Resonance(SPR)을 통해 측정하였다. ProteOn Amine Coupling Kit(BioRad)를 사용하여 GLC ProteOn 칩에 아민 커플링을 통해 혈청 알부민을 고정시켰다. 서열번호 15의 혈청 알부민 결합제의 상이한 농도(300 nM, 100 nM, 33.3 nM, 11.1 nM, 3.7 nM 및 1.23 nM)를 45 μL/분으로 HBS-P + pH 7.4 완충액(GE Healthcare)에 120초 동안 주입한 후, 900초 동안 해리시켰다. 토끼, 돼지, 양 및 소 SA에 대한 서열번호 15의 혈청 알부민 결합제에 대한 결합은 관찰되지 않았거나 매우 낮았다. 인간, 시노몰구스 원숭이, 래트, 마우스 및 기니피그 SA에 대한 서열번호 15의 혈청 알부민 결합제의 친화도는 별도의 실험으로 측정된 바, 서열번호 1의 혈청 알부민 결합제(참고 문헌)의 각각의 친화도와 비교하여 높았다. 그 결과를 표 1에 나타낸다.

표 1

표 1: 상이한 종 유래의 SA 에 대한, 서열번호 15 의 혈청 알부민 결합제의 결합의 동력학적 파라미터.

[0214]

	서열번호 15			서열번호 1 (참조)		
SA	ka ($s^{-1}M^{-1}$)	kd (s^{-1})	KD (M)	ka ($s^{-1}M^{-1}$)	Kd (s^{-1})	KD (M)
인간	8.1E+05	1.5E-04	1.9E-10	4.9E+05	1.6E-03	3.3E-09
시노몰구스 원숭이	7.7E+05	9.4E-05	1.2E-10	4.6E+05	1.4E-03	3.1E-09
래트	1.0E+06	2.2E-02	2.1E-08	3.9E+05	2.6E-01	6.7E-07
마우스	1.2E+06	2.4E-03	1.9E-09	6.6E+05	3.0E-02	3.9E-08
기니피크	1.4E+06	2.1E-03	1.5E-09	9.4E+05	1.9E-02	2.0E-08

[0216] 혈액 내 알부민의 긴 반감기는 주로 (i) 큰 크기 (65 kDa)의 알부민이 사구체 여과를 제한하고 (ii) 낮은 pH(pH 6)에서 알부민이 FcRn에 결합하여 조기 엔도 좀에서 세포외 환경으로 다시 순환하여 내피 및 상피 세포의 수동적인 엔도시토시스 후 리소좀의 분해로부터 알부민을 제거한다. 알부민 결합 나노바디는 알부민 결합 및 후속

재활용을 통해 혈청 반감기가 길어지기 때문에 5.0에서 7.4 사이의 pH 범위에서 알부민과 결합을 유지해야 한다. pH 5, pH 6 및 pH 7.4에서의 HSA로부터의 서열번호 15의 혈청 알부민 결합제의 해리 속도는 참조로서 서열번호 1의 혈청 알부민 결합제를 포함하여 상기와 같이 ProteOn 기기 상에서 측정하였다. 서열번호 15의 혈청 알부민 결합제 및 서열번호 1의 혈청 알부민 결합제(참조)를 HBS-P + pH 7.4 완충액에 각각 500 nM 및 300 nM 주입하였다. 해리 완충액은 50 mM NaOAc/HOAc + 150 mM NaCl + 0.05 % Tween-20 pH 5.0, 50 mM NaOAc/HOAc + 150 mM NaCl + 0.05 % Tween-20 pH 6.0 and HBS-P+ pH 7.4였다. 해리는 2700초 동안 분석하였다. 표 2에 나타낸 데이터로부터 알 수 있는 바와 같이, 서열번호 15의 혈청 알부민 결합제에 대한 해리 속도는 5.0 내지 7.4의 pH 범위에서 현저하게 상이하지 않다.

표 2

표 2: 상이한 pH 에서의, HSA 로부터의 T023500010 의 해리 속도.

[0217]

	kd (s^{-1})	
	서열번호 15	**서열번호 1 (참조)**
pH 7.4	1.1E-04	1.3E-03
pH 6.0	6.9E-05	9.2E-04
pH 5.0	5.8E-05	1.1E-03
서열번호 15 또는 서열번호 1 은 고정화된 인간 혈청 알부민에 주사되었다. 해리는 ProteOn 기기 상에서 pH 5.0, 6.0 및 7.4 에서 모니터링되었다.		

[0219] 실시예 2: 에피토프

[0220] 에피토프 비닝은 경쟁 ELISA에서 분석하였다. 사람 혈청 알부민은 밤새 4℃에서 PBS에 125 ng/ml로 코팅하였다. PBS + 1% 카제인, [서열번호 1-cMycHis6]의 1.5 nM 혈청 알부민 결합제 및 양성 대조군으로서의 경쟁자 농도 시리즈[His6Flag3 - 서열번호 15], [His6Flag3 - 서열번호 1] 또는 음성 대조군으로서의 계란 라이소자임 결합 단일 도메인 항체 cAblys3-Flag3His6을 첨가하였다. 염소 항-cMyc(Abcam ab19234) 및 HRP-표지된 토끼 항-염소(Genway 18-511-244226) 항체에 의해, 결합된 [서열번호 1 - cMycHis6]을 검출하였다.

[0221] 결과를 도 5에 나타내었다. 서열번호 15의 혈청 알부민 결합제 및 서열번호 1의 혈청 알부민 결합제(참조)는 인간 혈청 알부민 상의 동일한 에피토프에 결합하지 않는 것으로 밝혀졌다.

[0222] 실시예 3 : SA와 FcRn 사이의 상호 작용에 대한 간섭

[0223] 알부민 결합 및 후속 재순환을 통한 긴 반감기를 유도하는 서열번호 15의 혈청 알부민 결합제에 대해서는, 알부민이 FcRn에 결합하는 것을 방해해서는 안 된다. 이것은 Biacore T100(GE Healthcare) 장비에서 SPR로 분석하였다. 인간 FcRn- 인간 β2 마이크로글로불린 헤테로다이머(Sino Biological CT009-H08H)를 표준 아민 커플링(Biacore 아민 커플링 키트)을 통해 CM5 칩 상에 고정시켰다. 50 mM NaPO4 + 150 mM NaCl + 0.05 % Tween-20 pH 6.0 중 1 μM HSA 및 2 μM 나노바디([His6Flag3 - 서열번호 15], [His6Flag3 - 서열번호 1](참조) 또는 cAblys3-Flag3His6)의 혼합물을 120 μl씩 10 μl/min으로 주입한 후 600초에서 해리시켰다. 결합 곡선은 나노바디가 없을 때 1 μM HSA의 결합 곡선과 정성 비교하였다. 도 6에서 알 수 있는 바와 같이, 서열번호 15의 혈청 알부민 결합제는 HSA와 FcRn의 결합을 간섭하지 않았다.

[0224] 실시예 4: 물리적 안정성

[0225] 서열번호 1 및 2의 혈청 알부민 결합제를 참고로 사용하여 서열번호 15의 혈청 알부민 결합제의 안정성을 평가하였다. 융점(Tm)은 시차 주사 열량계(DSC)로 측정하였다. 또한, D-PBS(5 mg/ml) 중 40℃에서 보관하기 전후에 다음의 파라미터: 탁도(OD_{500nm}), 고분자량 변이체(SE-HPLC) 함량(OD280) 및 화학적 변이체(RP-HPLC)를 측정하여 물리적 안정성을 분석하였다.

[0226] 그 결과를 표 3에 나타낸다. 모든 구조물에 대해, 40℃에서의 보관은 SE-HPLC(고분자량 변이체)의 프리 피크의 증가를 유도했으며, 이는, 서열번호 1의 혈청 알부민 결합제와 비교하여 서열번호 15 및 서열번호 2의 혈청 알부민 결합제에 있어서 명백히 낮았다.

표 3

표 3: 서열번호 15의 혈청 알부민 결합제의 물리적 안정성에 관한 요약 데이터.

	안정성 40°C 2 주			Tm (°C)
	Δ 프리 피크 SE-HPLC (%)	T=2w (OD_{500nm}) 에서의 탁도	단백질 소실	
서열번호 15	0.3	0.01	no	72.4
서열번호 1 (참조)	11.8	0.1	no	66.0
서열번호 2 (참조)	0.6	0.01	no	72.0
Tm은 DSC로 측정 하였다. 혈청 알부민 결합제는 PBS에서 5 mg/mL의 농도로 40℃에서 2주간 보관하였다. 탁도, SE-HPLC 프로필 및 단백질 함량(RP-UHPLC)은 보관 전후에 측정하였다.				

[0227]

[0229] 실시예 5: 래트에서의 서열번호 15의 혈청 알부민 결합제의 PK 프로파일

[0230] 단일 정맥 내피경 검사 후에 서열번호 15의 혈청 알부민 결합제를 포함하는 본 발명의 대표적인 화합물(서열번호 82)의 약물동태를 Sprague Dawley 래트에서 연구하고, 각각 서열번호 79 및 80의 기준 혈청 알부민 결합제를 포함하는 유사한 작 구조물(서열번호 89 및 90)과 비교하였다. 서열번호 15의 서열번호 1, 2, 79 및 80의 참조 서열과의 정렬을 도 3a 및 3b에 제시한다. 서열번호 82, 89 및 90의 구조물은 35GS 링커를 통해 대표적인 나노바디(서열번호 81의 항-HER2 나노바디)뿐만 아니라 E1D 돌연변이 및 C-말단 알라닌으로 연결된 관련 혈청 알부민 결합제를 포함하고, 피키아 파스토리스(*Pichia pastoris*)에서 생성되었다.

[0231] 2가 나노바디의 방사성 요오드화는 붕산염 완충액 0.2M pH 8.3 중 N-숙신이미딜 3-^{125}I-요오도벤조에이트(^{125}I-SIB)를 사용하여 수행하였다. 나노바디의 표지가 HSA에 대한 결합하는 것을 방해한다는 징후는 없었다. 래트에게 3.5 - 4mCi/mg 나노바디 구조물의 비활성에서 ^{125}I 표지된 구조물(그룹당 3 마리의 래트) 20μg을 투여하였다. 투여 후 5분, 1시간, 4시간, 8시간, 24시간, 48시간, 96시간, 168시간, 240시간, 336시간 및 504시간에 혈액 샘플을 채취하였다. 방사능을 각 혈액 샘플에서 측정하고, 그것을 표지된 나노바디 구조물의 비활성에 기초하여 단백질 농도로 전환하였다. 시간에 따른 방사성 표지의 감소를 계산에 고려하였다. 시간 경과에 따른 혈액내 구조물의 측정된 농도를 도 9에 나타낸다. PK 파라미터는 비구획 분석에 의해 계산하였다: 관련 데이터를 표 4에 열거한다. 서열번호 79 및 89의 참고물에 비해 래트 SA에 대한 예상되는 높은 친화도와 일치하여, 서열번호 15의 혈청 알부민 결합제에 대해 보다 높은 노출 및 감소된 클리어런스가 관찰되었다.

표 4

표 4: 래트에서의 PK 프로파일링 결과.

구조물	래트 SA 에 대한 KD (M)	PK 파라미터			
		V_{ss} (mL)	Cl (mL/h)	MRT (h)	$T_{1/2eff}$ (h)
서열번호 82 (본 발명)	2.0E-08	33	0.75	44.1	30.6
서열번호 89 (참조)	>1.0E-07	45.6	4.22	11.4	7.9
서열번호 90 (참조)	>1.0E-07	38.3	1.81	21.8	15
래트 SA에 대한 KD를 SPR에서 측정하였다. 서열번호 82(본 발명)와 서열번호 89 및 90(참조)의 구조물을, ProteOn 기기상에서 고정화된 래트 SA에 상이한 농도로 주입하였다. 결합 및 해리를 pH 7.4에서 분석하였다. PK 파라미터는 20 μg의 나노바디를 단일 정맥내 주사한 후, 시간에 따른 혈액 농도의 비구획 분석으로부터 계산하였다. V_{ss}: 정상 상태에서의 분포량; Cl: 클리어런스; MRT: 평균 잔류 시간; $T_{1/2eff}$: MRT로부터 산출된 효과적인 반감기 ($T_{1/2eff}$=ln2*MRT).					

[0232]

[0234] 실시예 6: 래트에서의 서열번호 15의 혈청 알부민 결합제의 생체내 안전성

[0235] 알부민은 빌리루빈, 지질, 이온, 당류, 대사산물과 같은 많은 천연 리간드를위한 담체 단백질이다. 치료적 화합물의 반감기 연장을 위해 서열번호 15의 혈청 알부민 결합제를 사용하기 위해서는 천연 리간드의 결합을 치환해서는 안 된다. 이것은 Crl:CD(SD) 래트의 안전성 연구에서 평가되었다. 동물에게 제1일, 제4일 및 제7일에 100 ㎎/㎏의 서열번호 82의 구조물 는 비히클(D-PBS)을 정맥내 주사하였다. 제4일, 제7일 및 제12일에 채혈하고 임상 파라미터를 측정하였다. 본 발명의 화합물은 내성이 우수하며 임의의 불리한 임상적 관찰, 음식 소비, 체중 또는 임상적 화학 변화를 일으키지 않았다.

[0236] 실시예 7: 결정 구조

[0237] 서열번호 15의 혈청 알부민 결합제와 복합체로 된 인간 혈청 알부민의 결정을 급속 동결하고, 100 K의 온도에서 측정하였다. 공결정화된 복합체에 대한 회절 데이터를 SWISS LIGHT SOURCE(Villigen, Switzerland)에서 수집하였다. 데이터 수집 및 처리 통계는 도 7 및 8에 요약한다.

[0238] 생성된 전자 밀도 지도는, 결정이 비대칭 단위에서 하나의 HSA:서열번호 15 복합체의 혈청 알부민 결합제의 복합체를 함유하고, HSA의 도메인 II에 결합하는, 서열번호 15의 혈청 알부민 결합제에 대한 모호하지 않은 결합 방식을 보여준다. 구조 모델을 제조하고 2.80 Å의 최종 해상도로 정제하였다. 상기 모델은 서열번호 15의 혈청 알부민 결합제의 잔기 Glu1 내지 Ser123, 그리고 HSA의 Lys4 내지 Leu583을 포함한다. 서열번호 15의 혈청 알부민 결합제와 HSA의 상호 작용에 관여하는 것으로 밝혀진 주요 잔기를 도 10에 열거한다(또한 도 11을 참조).

도면

도면1

Kabat에 따른 번호 (VH)	Chothia에 따른 번호 (VH)	Aho 번호	IMGT
11	11	12	12
14	14	15	15
41	41	48	46
42	42	49	47
87	87	101	99
89	89	103	101
108	108	144	---
110	110	146	---
112	112	148	---

출처: http://www.bioc.uzh.ch/plueckthun/antibody/Numbering/NumFrame.html

도면2a

서열 번호	설명	서열
1	참조	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
2	참조	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
3	CDR1 (Kabat)	SFGMS
4	CDR2 (Kabat)	SISGSGSDTLYADSVKG
5	CDR3 (Kabat/Abm)	GGSLSR
6	CDR1 (Abm)	GFTFRSFGMS
7	CDR2 (Abm)	SISGSGSDTL
8	CDR3 (Kabat/Abm)	GGSLSR
9	CDR1 (Kabat)	SYAMG
10	CDR2 (Kabat)	SISRGGGYTYYADSVKG
11	CDR3 (Kabat/Abm)	ARYWATGSEYEFDY
12	CDR1 (Abm)	GLTFSSYAMG
13	CDR2 (Abm)	SISRGGGYTY
14	CDR3 (Kabat/Abm)	ARYWATGSEYEFDY
15	본 발명	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWF RQAPGKERERVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNA ENTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVTVSS
16	본 발명	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWF RQAPGKERERVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNA ENTVYLQMNSLKPEDTALYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVTVSS
17	본 발명	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWF RQAPGKERERVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNA ENTVYLQMNSLKPEDTALYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVKVSS

도면2b

서열 번호	설명	서열
18	본 발명	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWF RQAPGKERERVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNA ENTVYLQMNSLKPEDTALYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVQVSS
19	본 발명	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFR QAPGKERERVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSEN TVYLQMNSLRPEDTALYYCAAARYWATGSEYEFDYW GQGTLVTVSS
20	본 발명	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFR QAPGKEREFVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSEN TVYLQMNSLRPEDTALYYCAAARYWATGSEYEFDYW GQGTLVTVSS
21	본 발명	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFR QAPGKERERVASISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSEN TVYLQMNSLRPEDTALYYCAAARYWATGSEYEFDYW GQGTLVTVSS
22	본 발명	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFR QAPGKERERVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSK NTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVTVSS
23	본 발명	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFR QAPGKEREFVASISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSEN TVYLQMNSLRPEDTALYYCAAARYWATGSEYEFDYW GQGTLVTVSS
24	본 발명	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFR QAPGKEREFVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSKN TVYLQMNSLRPEDTALYYCAAARYWATGSEYEFDYW GQGTLVTVSS
25	본 발명	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFR QAPGKERERVASISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSK NTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVTVSS
26	본 발명	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFR QAPGKEREFVASISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSKN TVYLQMNSLRPEDTALYYCAAARYWATGSEYEFDYW GQGTLVTVSS

도면2c

서열 번호	설명	서열
27	본 발명	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWF RQAPGKERERVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNA ENTVYLQMNSLKPEDTATYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVTVSS
28	본 발명	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFR QAPGKERERVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSEN TVYLQMNSLRPEDTATYYCAAARYWATGSEYEFDYW GQGTLVTVSS
29	본 발명	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFR QAPGKEREFVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSEN TVYLQMNSLRPEDTATYYCAAARYWATGSEYEFDYW GQGTLVTVSS
30	본 발명	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFR QAPGKERERVASISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSEN TVYLQMNSLRPEDTATYYCAAARYWATGSEYEFDYW GQGTLVTVSS
31	본 발명	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFR QAPGKERERVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSK NTVYLQMNSLRPEDTATYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVTVSS
32	본 발명	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFR QAPGKEREFVASISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSEN TVYLQMNSLRPEDTATYYCAAARYWATGSEYEFDYW GQGTLVTVSS
33	본 발명	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFR QAPGKEREFVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSKN TVYLQMNSLRPEDTATYYCAAARYWATGSEYEFDYW GQGTLVTVSS
34	본 발명	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFR QAPGKERERVASISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSK NTVYLQMNSLRPEDTATYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVTVSS
35	본 발명	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFR QAPGKEREFVASISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSKN TVYLQMNSLRPEDTATYYCAAARYWATGSEYEFDYW GQGTLVTVSS

도면2d

서열 번호	설명	서열
36	본 발명	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWF RQAPGKERERVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNA ENTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVTVSSA
37	본 발명	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWF RQAPGKERERVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNA ENTVYLQMNSLKPEDTALYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVTVSSA
38	본 발명	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWF RQAPGKERERVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNA ENTVYLQMNSLKPEDTALYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVKVSS-A
39	본 발명	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWF RQAPGKERERVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNA ENTVYLQMNSLKPEDTALYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVQVSS-A
40	본 발명	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFR QAPGKERERVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSEN TVYLQMNSLRPEDTALYYCAAARYWATGSEYEFDYW GQGTLVTVSSA
41	본 발명	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFR QAPGKEREFVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSEN TVYLQMNSLRPEDTALYYCAAARYWATGSEYEFDYW GQGTLVTVSSA
42	본 발명	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFR QAPGKERERVASISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSEN TVYLQMNSLRPEDTALYYCAAARYWATGSEYEFDYW GQGTLVTVSSA
43	본 발명	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFR QAPGKERERVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSK NTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVTVSSA
44	본 발명	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFR QAPGKEREFVASISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSEN TVYLQMNSLRPEDTALYYCAAARYWATGSEYEFDYW GQGTLVTVSSA

도면2e

서열 번호	설명	서열
45	본 발명	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFR QAPGKEREFVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSKN TVYLQMNSLRPEDTALYYCAAARYWATGSEYEFDYW GQGTLVTVSSA
46	본 발명	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFR QAPGKERERVASISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSK NTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVTVSSA
47	본 발명	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFR QAPGKEREFVASISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSKN TVYLQMNSLRPEDTALYYCAAARYWATGSEYEFDYW GQGTLVTVSSA
48	본 발명	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWF RQAPGKERERVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNA ENTVYLQMNSLKPEDTATYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVTVSSA
49	본 발명	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFR QAPGKERERVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSEN TVYLQMNSLRPEDTATYYCAAARYWATGSEYEFDYW GQGTLVTVSSA
50	본 발명	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFR QAPGKEREFVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSEN TVYLQMNSLRPEDTATYYCAAARYWATGSEYEFDYW GQGTLVTVSSA
51	본 발명	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFR QAPGKERERVASISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSEN TVYLQMNSLRPEDTATYYCAAARYWATGSEYEFDYW GQGTLVTVSSA
52	본 발명	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFR QAPGKERERVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSK NTVYLQMNSLRPEDTATYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVTVSSA
53	본 발명	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFR QAPGKEREFVASISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSEN TVYLQMNSLRPEDTATYYCAAARYWATGSEYEFDYW GQGTLVTVSSA

도면2f

서열 번호	설명	서열
54	본 발명	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFR QAPGKEREFVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSKN TVYLQMNSLRPEDTATYYCAAARYWATGSEYEFDYW GQGTLVTVSSA
55	본 발명	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFR QAPGKERERVASISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSK NTVYLQMNSLRPEDTATYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVTVSSA
56	본 발명	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFR QAPGKEREFVASISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSKN TVYLQMNSLRPEDTATYYCAAARYWATGSEYEFDYW GQGTLVTVSSA
57	본 발명	DVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWF RQAPGKERERVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNA ENTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVTVSS
58	본 발명	DVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWF RQAPGKERERVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNA ENTVYLQMNSLKPEDTALYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVTVSS
59	본 발명	DVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWF RQAPGKERERVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNA ENTVYLQMNSLKPEDTALYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVKVSS
60	본 발명	DVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWF RQAPGKERERVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNA ENTVYLQMNSLKPEDTALYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVQVSS
61	본 발명	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWF RQAPGKERERVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSE NTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVTVSS
62	본 발명	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWF RQAPGKEREFVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSE NTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVTVSS

도면2g

서열 번호	설명	서열
63	본 발명	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWF RQAPGKERERVASISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSE NTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVTVSS
64	본 발명	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWF RQAPGKERERVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNS KNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVTVSS
65	본 발명	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWF RQAPGKEREFVASISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSE NTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVTVSS
66	본 발명	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWF RQAPGKEREFVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSK NTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVTVSS
67	본 발명	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWF RQAPGKERERVASISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNS KNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVTVSS
68	본 발명	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWF RQAPGKEREFVASISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSK NTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVTVSS
69	본 발명	DVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWF RQAPGKERERVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNA ENTVYLQMNSLKPEDTATYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVTVSS
70	본 발명	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWF RQAPGKERERVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSE NTVYLQMNSLRPEDTATYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVTVSS
71	본 발명	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWF RQAPGKEREFVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSE NTVYLQMNSLRPEDTATYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVTVSS

도면2h

서열 번호	설명	서열
72	본 발명	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWF RQAPGKERERVASISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSE NTVYLQMNSLRPEDTATYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVTVSS
73	본 발명	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWF RQAPGKERERVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNS KNTVYLQMNSLRPEDTATYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVTVSS
74	본 발명	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWF RQAPGKEREFVASISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSE NTVYLQMNSLRPEDTATYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVTVSS
75	본 발명	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWF RQAPGKEREFVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSK NTVYLQMNSLRPEDTATYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVTVSS
76	본 발명	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWF RQAPGKERERVASISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNS KNTVYLQMNSLRPEDTATYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVTVSS
77	본 발명	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWF RQAPGKEREFVASISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSK NTVYLQMNSLRPEDTATYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVTVSS
78	C-말단 서열	VTVSS
79	참조	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
80	참조	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
81	항-HER2-나노바디	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYR QAPGKQRELVALISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNT VYLQMNSLKPEDTAVYYCKRFRTAAQGTDYWGQGTL VTVSS

도면2i

서열 번호	설명	서열
82	본 발명의 화합물	DVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYR QAPGKQRELVALISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNT VYLQMNSLKPEDTAVYYCKRFRTAAQGTDYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMG WFRQAPGKERERVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRD NSENTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAARYWATGSEYEF DYWGQGTLVTVSSA
83	본 발명의 화합물	DVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYR QAPGKQRELVALISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNT VYLQMNSLKPEDTAVYYCKRFRTAAQGTDYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGS LRLSCAASGLTFSSYAMGWFRQAPGKERERVVSISRGG GYTYYADSVKGRFTISRDNSENTVYLQMNSLRPEDTAL YYCAAARYWATGSEYEFDYWGQGTLVTVSSA
84	본 발명의 화합물	DVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYR QAPGKQRELVALISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNT VYLQMNSLKPEDTAVYYCKRFRTAAQGTDYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMG WFRQAPGKERERVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRD NSENTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAARYWATGSEYEF DYWGQGTLVTVSSA
85	본 발명의 화합물	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWF RQAPGKERERVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSE NTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGIT FSINTMGWYRQAPGKQRELVALISSIGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCKRFRTAAQG TDYWGQGTLVTVSSA

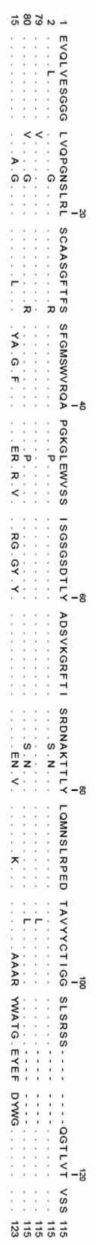
도면2j

서열 번호	설명	서열
86	본 발명의 화합물	DVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYR QAPGKQRELVALISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNT VYLQMNSLKPEDTAVYYCKRFRTAAQGTDYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMG WYRQAPGKQRELVALISSIGDTYYADSVKGRFTISRDN AKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCKRFRTAAQGTDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSS YAMGWFRQAPGKERERVVSISRGGGYTYYADSVKGRF TISRDNSENTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAARYWATGS EYEFDYWGQGTLVTVSSA
87	본 발명의 화합물	DVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYR QAPGKQRELVALISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNT VYLQMNSLKPEDTAVYYCKRFRTAAQGTDYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMG WFRQAPGKERERVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRD NSENTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAARYWATGSEYEF DYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS GITFSINTMGWYRQAPGKQRELVALISSIGDTYYADSVK GRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCKRFRTAA QGTDYWGQGTLVTVSSA
88	본 발명의 화합물	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWF RQAPGKERERVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNSE NTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAARYWATGSEYEFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGIT FSINTMGWYRQAPGKQRELVALISSIGDTYYADSVKGR FTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCKRFRTAAQG TDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAA SGITFSINTMGWYRQAPGKQRELVALISSIGDTYYADSV KGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCKRFRTA AQGTDYWGQGTLVTVSSA

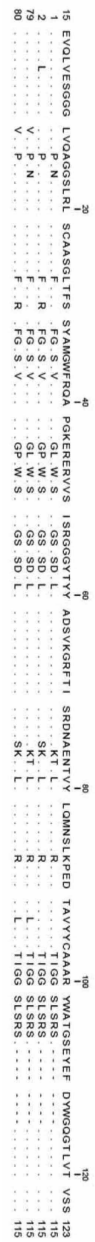
도면2k

서열 번호	설명	서열
89	참조 화합물	DVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYR QAPGKQRELVALISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNT VYLQMNSLKPEDTAVYYCKRFRTAAQGTDYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMS WVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRD NAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVT VSSA
90	참조 화합물	DVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWYR QAPGKQRELVALISSIGDTYYADSVKGRFTISRDNAKNT VYLQMNSLKPEDTAVYYCKRFRTAAQGTDYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMS WVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVT VSSA

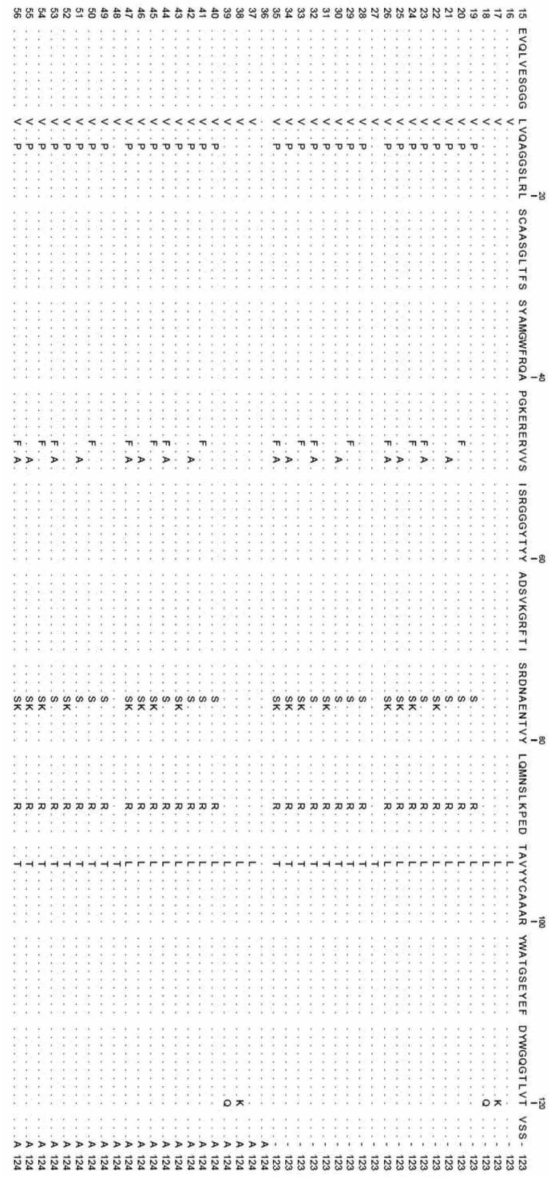
도면3a



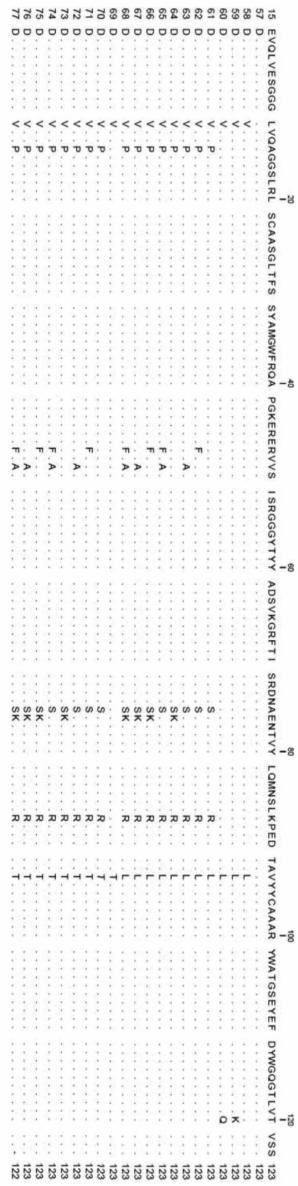
도면3b



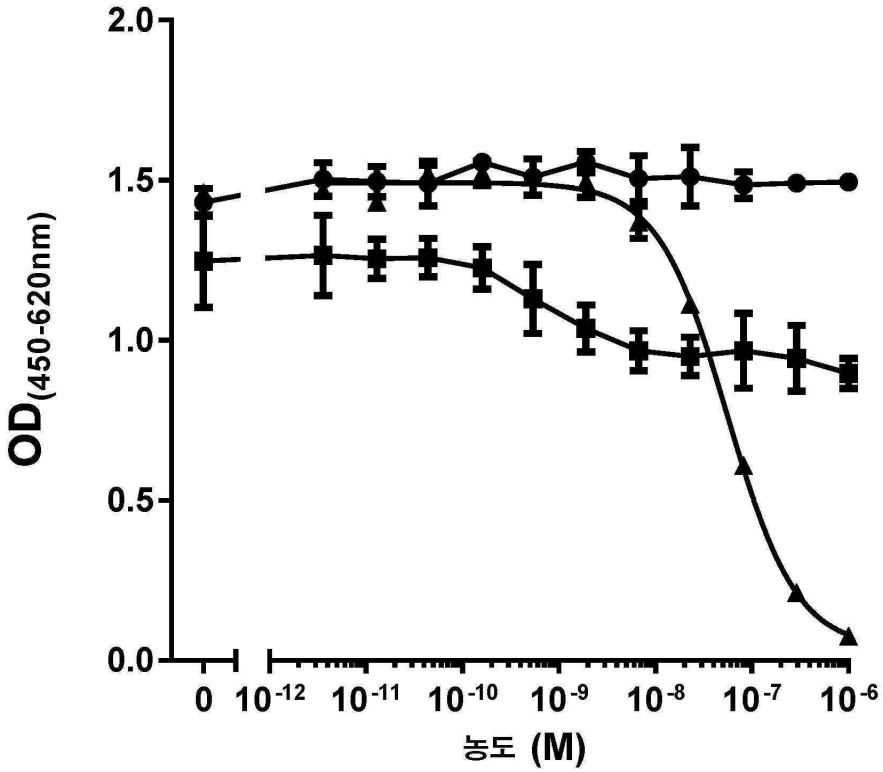
도면4a



도면4b



도면5

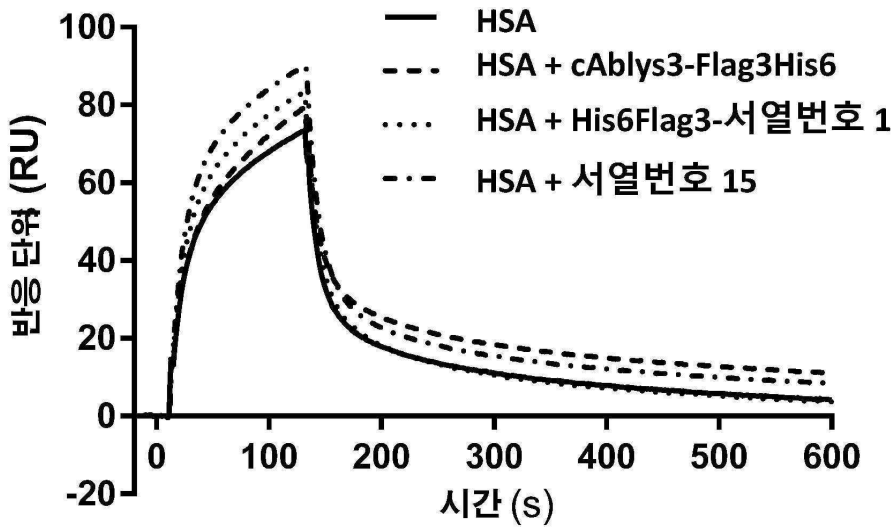


▲ = 서열번호 1 (태그됨)

■ = 서열번호 15 (태그됨)

●= cAblys3 (태그됨)

도면6



도면7

X선 공급원	PXI/X06SA (SLS[1])
파장 [Å]	1.0000
검출기	EIGER X 16M
온도 [K]	100
공간군	$P\,2_1\,2_1\,2_1$
셀 : a; b; c; [Å]	50.67; 121.58; 151.70
α; β; γ; [•]	90.0; 90.0; 90.0
해상도 [Å]	2.80 (3.05-2.80)
특이적 반사	23319 (5157)
다중도	4.2 (4.1)
완성도 [%]	97.7 (97.5)
R_{sym} [%][3]	6.0 (43.8)
R_{meas} [%][4]	6.9 (49.9)
평균(I)/sd[5]	17.57 (3.71)

[1] SWISS LIGHT SOURCE (SLS, Villigen, Switzerland)

[2] 괄호 안의 값들은 가장 높은 해상도 빈을 나타낸다.

[3] $$Rsym = \frac{\sum_h \sum_i^{n_h} \left| \hat{I}_h - I_{h,i} \right|}{\sum_h \sum_i^{n_h} I_{h,i}}$$ 여기서 $$\hat{I}_h = \frac{1}{n_h} \sum_i^{n_h} I_{h,i}$$

여기서 $I_{h,i}$는 독립적 반사로부터 산출된 h의 ith 측정의 강도 값이다.

[4] $$Rmeas = \frac{\sum_h \sqrt{\frac{n_h}{n_h - 1}} \sum_i^{n_h} \left| \hat{I}_h - I_{h,i} \right|}{\sum_h \sum_i^{n_h} I_{h,i}}$$ with $$\hat{I}_h = \frac{1}{n_h} \sum_i^{n_h} I_{h,i}$$

where $I_{h,i}$ is the intensity value of the ith measurement of h

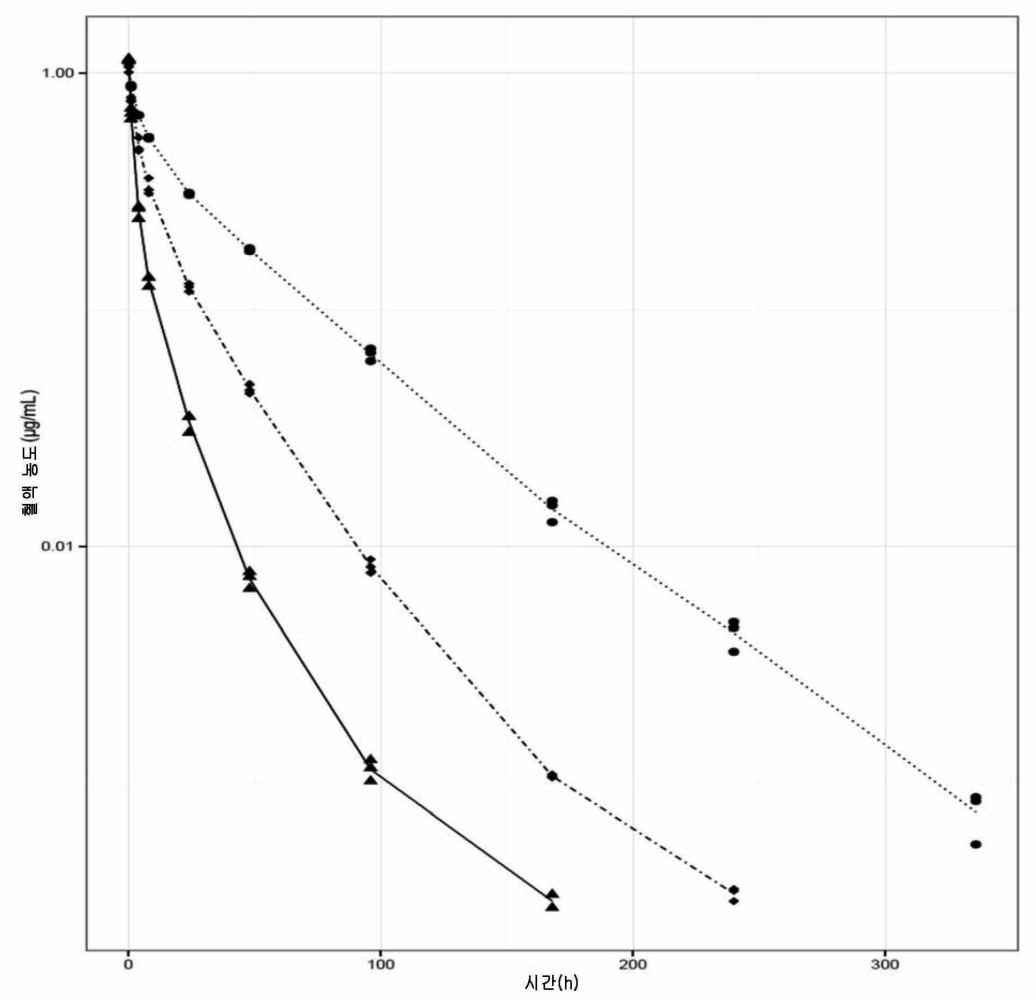
[5] calculated from independent reflections

도면8

해상도 [Å]	94.87-2.80
반사 수(작용/시험)	22643 / 676
R_{cryst} [%]	21.4
R_{free} [%][2]	27.8
총 원자 수:	
HSA	4625
나노바디	952
물	1
이상적 기하학으로부터 편차 : [3]	
결합 길이 [Å]	0.012
결합 각 [°]	1.43
결합된 B [Å^2] [4]	3.8
라마찬드란 조사구 : [5]	
가장 바람직한 영역 [%]	92.9
추가 허용 영역 [%]	7.0
관대한 허용 영역 [%]	0.2
비허용 영역 [%]	0.0

[1] 시그마 차단 없이 REFMAC5에 정의된 값.
[2] 시험 세트는 측정된 반사의 2.9 %를 함유한다.
[3] 기하학적 표적 값으로부터의 평균 제곱근 편차.
[4] MOLEMAN 로 산출됨.
[5] ProCHECK 로 산출됨.

도면9



● = 서열번호 82 (본 발명)

▲ = 서열번호 89 (참조)

◆ = 서열번호 90 (참조)

도면10

HSA 상의 아미노산 잔기	서열번호 15 중 아미노산 잔기 (*)	위치 (Kabat)		HSA 상의 아미노산 잔기	서열번호 15 중 아미노산 잔기 (*)	위치 (Kabat)
MET298	TYR101	97		ARG337	ALA103	99
PRO299	ARG53	52a		HIS338	ALA103	99
ALA300	ARG53	52a		PRO339	TYR101	97
ASP301	SER52	52		ASP340	TYR101	97
ASP301	GLY56	55		ALA443	TYR101	97
LEU302	TYR57	56		PHE374	THR104	100
PRO303	TYR57	56		PHE374	TYR108	100d
LEU305	ALA103	99		ASP375	ARG47	47
ALA306	TYR59	58		ASP375	SER106	100b
GLU311	LYS65	64		LYS378	GLU107	100c
TYR334	ALA103	99		LYS378	TYR108	100d
ARG337	TRP102	98		VAL381	TYR108	100d

(*) 주석: 서열번호 15의 서열 중 아미노산 잔기에 따른 번호. 참조 편의상, ARG53, TYR101, GLU107 및 TYR108(서열번호 15 와 인간 혈청 알부민 사이의 상호 반응에서 가장 중요한 잔기들 중 일부)은 하기 서열에서 볼드체/밑줄로 표시하였음:

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFRQAPGKERERVVSISRGGGYTYYADSVKGRFTISRDNAENTVYLQMNSLKPED
TAVYYCAAARYWATGSEYEFDYWGQGTLVTVSS [서열번호 15]

도면11a

```
마우스    MKWVTFLLLLFVSGSAFSR---GVFRREA---HKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQY 54
래트      MKWVTFLLLLFISGSAFSR---GVFRREA---HKSEIAHRFKDLGEQHFKGLVLIAFSQY 54
개        MKWVTFISLFFLFSSAYSR---GLVRREA---YKSEIAHRYNDLGEEHFRGLVLVAFSQY 54
고양이    MKWVTFISLLLLFSSAYSR---GVTRREA---HQSEIAHRFNDLGEEHFRGLVLVAFSQY 54
인간      MKWVTFISLLFLFSSAYSR---GVFRRDA---HKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQY 54
소        MKWVTFISLLLLFSSAYSR---GVFRRDT---HKSEIAHRFKDLGEEHFKGLVLIAFSQY 54
양        MKWVTFISLLLLFSSAYSR---GVFRRDT---HKSEIAHRFNDLGEENFQGLVLIAFSQY 54
돼지      MKWVTFISLLFLFSSAYSR---GVFRRDT---YKSEIAHRFKDLGEQYFKGLVLIAFSQH 54
말        MKWVTFVSLLFLFSSAYSR---GVLRRDT---HKSEIAHRFNDLGEKHFKGLVLVAFSQY 54
토끼      MKWVTFISLLFLFSSAYSR---GVFRREA---HKSEIAHRFNDVGEEHFIGLVLITFSQY 54

마우스    LQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADC 114
래트      LQKCPYEEHIKLVQEVTDFAKTCVADENAENCDKSIHTLFGDKLCAIPKLRDNYGELADC 114
개        LQQCPFEDHVKLAKEVTEFAKACAAEESGANCDKSLHTLFGDKLCTVASLRDKYGDMADC 114
고양이    LQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKGCVADQSAANCEKSLHELLGDKLCTVASLRDKYGEMADC 114
인간      LQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADC 114
소        LQQCPFDEHVKLVNELTEFAKTCVADESHAGCEKSLHTLFGDELCKVASLRETYGDMADC 114
양        LQQCPFDEHVKLVKELTEFAKTCVADESHAGCDKSLHTLFGDELCKVATLRETYGDMADC 114
돼지      LQQCPYEEHVKLVREVTEFAKTCVADESAENCDKSIHTLFGDKLCAIPSLREHYGDLADC 114
말        LQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKKCAADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRATYGELADC 114
토끼      LQKCPYEEHAKLVKEVTDLAKACVADESAANCDKSLHDIFGDKICALPSLRDTYGDVADC 114

마우스    CTKQEPERNECFLQHKDDNPSLP-PFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYF 173
래트      CAKQEPERNECFLQHKDDNPNLP-PFQRPEAEAMCTSFQENPTSFLGHYLHEVARRHPYF 173
개        CEKQEPDRNECFLAHKDDNPGFP-PLVAPEPDALCAAFQDNEQLFLGKYLYEIARRHPYF 173
고양이    CEKKEPERNECFLQHKDDNPGFG-QLVTPEADAMCTAFHENEQRFLGKYLYEIARRHPYF 173
인간      CAKQEPERNECFLQHKDDNPNLP-RLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYF 173
소        CEKQEPERNECFLSHKDDSPDLP-KLK-PDPNTLCDEFKADEKKFWGKYLYEIARRHPYF 172
양        CEKQEPERNECFLNHKDDSPDLP-KLK-PEPDTLCAEFKADEKKFWGKYLYEVARRHPYF 172
돼지      CEKEEPERNECFLQHKNDNPDIP-KLK-PDPVALCADFQEDEQKFWGKYLYEIARRHPYF 172
말        CEKQEPERNECFLTHKDDHPNLP-KLK-PEPDAQCAAFQEDPDKFLGKYLYEVARRHPYF 172
토끼      CEKKEPERNECFLHHKDDKPDLP-PFARPEADVLCKAFHDDEKAFFGHYLYEVARRHPYF 173

마우스    YAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGER 233
래트      YAPELLYYAEKYNEVLTQCCTESDKAACLTPKLDAVKEKALVAAVRQRMKCSSMQRFGER 233
개        YAPELLYYAQQYKGVFAECCQAADKAACLGPKIEALREKVLLSSAKERFKCASLQKFGDR 233
고양이    YAPELLYYAEEYKGVFTECCEAADKAACLTPKVDALREKVLASSAKERLKCASLQKFGER 233
인간      YAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGER 233
소        YAPELLYYANKYNGVFQECCQAEDKGACLLPKIETMREKVLTSSARQRLRCASIQKFGER 232
양        YAPELLYYANKYNGVFQECCQAEDKGACLLPKIDAMREKVLASSARQRLRCASIQKFGER 232
돼지      YAPELLYYAIIYKDVFSECCQAADKAACLLPKIEHLREKVLTSAAKQRLKCASIQKFGER 232
말        YGPELLFHAEEYKADFTECCPADDKLACLIPKLDALKERILLSSAKERLKCSSFQNFGER 232
토끼      YAPELLYYAQKYKAILTECCEAADKGACLTPKLDALEGKSLISAAQERLRCASIQKFGDR 233

마우스    AFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKYMCENQA 293
래트      AFKAWAVARMSQRFPNAEFAEITKLATDLTKINKECCHGDLLECADDRAELAKYMCENQA 293
개        AFKAWSVARLSQRFPKADFAEISKVVTDLTKVHKECCHGDLLECADDRADLAKYMCENQD 293
고양이    AFKAWSVARLSQKFPKAEFAEISKLVTDLAKIHKECCHGDLLECADDRADLAKYICENQD 293
인간      AFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQD 293
소        ALKAWSVARLSQKFPKAEFVEVTKLVTDLTKVHKECCHGDLLECADDRADLAKYICDNQD 292
양        ALKAWSVARLSQKFPKADFTDVTKIVTDLTKVHKECCHGDLLECADDRADLAKYICDHQD 292
돼지      AFKAWSLARLSQRFPKADFTEISKIVTDLAKVHKECCHGDLLECADDRADLAKYICENQD 292
말        AVKAWSVARLSQKFPKADFAEVSKIVTDLTKVHKECCHGDLLECADDRADLAKYICEHQD 292
토끼      AYKAWALVRLSQRFPKADFTDISKIVTDLTKVHKECCHGDLLECADDRADLAKYMCEHQE 293
```

도면11b

```
마우스      TISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGT 353
래트        TISSKLQACCDKPVLQKSQCLAEIEHDNIPADLPSIAADFVEDKEVCKNYAEAKDVFLGT 353
개          SISTKLKECCDKPVLEKSQCLAEVERDELPGDLPSLAADFVEDKEVCKNYQEAKDVFLGT 353
고양이      SISTKLKECCGKPVLEKSHCISEVERDELPADLPPLAVDFVEDKEVCKNYQEAKDVFLGT 353
인간        SISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGM 353
소          TISSKLKECCDKPLLEKSHCIAEVEKDAIPENLPPLTADFAEDKDVCKNYQEAKDAFLGS 352
양          ALSSKLKECCDKPVLEKSHCIAEVDKDAVPENLPPLTADFAEDKEVCKNYQEAKDVFLGS 352
돼지        TISTKLKECCDKPLLEKSHCIAEAKRDELPADLNPLEHDFVEDKEVCKNYKEAKHVFLGT 352
말          SISGKLKACCDKPLLQKSHCIAEVKEDDLPSDLPALAADFAEDKEICKHYKDAKDVFLGT 352
토끼        TISSHLKECCDKPILEKAHCIYGLHNDETPAGLPAVAEEFVEDKDVCKNYEEAKDLFLGK 353

마우스      FLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVK 413
래트        FLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEGDPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVK 413
개          FLYEYARRHPEYSVSLLLRLAKEYEATLEKCCATDDPPTCYAKVLDEFKPLVDEPQNLVK 413
고양이      FLYEYSRRHPEYSVSLLLRLAKEYEATLEKCCATDDPPACYAHVFDEFKPLVEEPHNLVK 413
인간        FLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIK 413
소          FLYEYSRRHPEYAVSVLLRLAKEYEATLEECCAKDDPHACYSTVFDKLKHLVDEPQNLIK 412
양          FLYEYSRRHPEYAVSVLLRLAKEYEATLEDCCAKEDPHACYATVFDKLKHLVDEPQNLIK 412
돼지        FLYEYSRRHPDYSVSLLLRIAKIYEATLEDCCAKEDPPACYATVFDKFQPLVDEPKNLIK 412
말          FLYEYSRRHPDYSVSLLLRIAKTYEATLEKCCAEADPPACYRTVFDQFTPLVEEPKSLVK 412
토끼        FLYEYSRRHPDYSVVLLLRLGKAYEATLKKCCATDDPHACYAKVLDEFQPLVDEPKNLVK 413

마우스      TNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCV 473
래트        TNCELYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEAQRLPCV 473
개          TNCELFEKLGEYGFQNALLVRYTKKAPQVSTPTLVEVSRKLGKVGTKCCKKPESERMSCA 473
고양이      TNCELFEKLGEYGFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRSLGKVGSKCCTHPEAERLSCA 473
인간        QNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCA 473
소          QNCDQFEKLGEYGFQNALIVRYTRKVPQVSTPTLVEVSRSLGKVGTRCCTKPESERMPCT 472
양          KNCELFEKHGEYGFQNALIVRYTRKAPQVSTPTLVEISRSLGKVGTKCCAKPESERMPCT 472
돼지        QNCELFEKLGEYGFQNALIVRYTKKVPQVSTPTLVEVARKLGLVGSRCCKRPEEERLSCA 472
말          KNCDLFEEVGEYDFQNALIVRYTKKAPQVSTPTLVEIGRTLGKVGSRCCKLPESERLPCS 472
토끼        QNCELYEQLGDYNFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEISRSLGKVGSKCCKHPEAERLPCV 473

마우스      EDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTF 533
래트        EDYLSAILNRLCVLHEKTPVSEKVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTF 533
개          EDFLSVVLNRLCVLHEKTPVSERVTKCCSESLVNRRPCFSGLEVDETYVPKEFNAETFTF 533
고양이      EDYLSVVLNRLCVLHEKTPVSERVTKCCTESLVNRRPCFSALQVDETYVPKEFSAETFTF 533
인간        EDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTF 533
소          EDYLSLILNRLCVLHEKTPVSEKVTKCCTESLVNRRPCFSALTPDETYVPKAFDEKLFTF 532
양          EDYLSLILNRLCVLHEKTPVSEKVTKCCTESLVNRRPCFSDLTLDETYVPKPFDEKFFTF 532
돼지        EDYLSLVLNRLCVLHEKTPVSEKVTKCCTESLVNRRPCFSALTPDETYKPKEFVEGTFTF 532
말          ENHLALALNRLCVLHEKTPVSEKITKCCTDSLAERRPCFSALELDEGYVPKEFKAETFTF 532
토끼        EDYLSVVLNRLCVLHEKTPVSEKVTKCCSESLVDRRPCFSALGPDETYVPKEFNAETFTF 533

마우스      HSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFS 593
래트        HSDICTLPDKEKQIKKQTALAELVKHKPKATEDQLKTVMGDFAQFVDKCCKAADKDNCFA 593
개          HADLCTLPEAEKQVKKQTALVELLKHKPKATDEQLKTVMGDFGAFVEKCCAAENKEGCFS 593
고양이      HADLCTLPEAEKQIKKQSALVELLKHKPKATEEQLKTVMGDFGSFVDKCCAAEDKEACFA 593
인간        HADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFA 593
소          HADICTLPDTEKQIKKQTALVELLKHKPKATEEQLKTVMENFVAFVDKCCAADDKEACFA 592
양          HADICTLPDTEKQIKKQTALVELLKHKPKATDEQLKTVMENFVAFVDKCCAADDKEGCFV 592
돼지        HADLCTLPEDEKQIKKQTALVELLKHKPHATEEQLRTVLGNFAAFVQKCCAAPDHEACFA 592
말          HADICTLPEDEKQIKKQSALAELVKHKPKATKEQLKTVLGNFSAFVAKCCGREDKEACFA 592
토끼        HADICTLPETERKIKKQTALVELVKHKPHATNDQLKTVVGEFTALLDKCCSAEDKEACFA 593
```

도면11c

```
마우스      TEGPNLVTRCKDTLA--- 608
래트        TEGPNLVARSKEALA--- 608
개          EEGPKLVAAAQAALV--- 608
고양이      EEGPKLVAAAQAALA--- 608
인간        EEGKKLVAASQAALGL-- 609
소          VEGPKLVVSTQTALA--- 607
양          LEGPKLVASTQAALA--- 607
돼지        VEGPKFVIEIRGILA--- 607
말          EEGPKLVASSQLALA--- 607
토끼        VEGPKLVESSKATLG--- 608
```

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Ablynx NV

<120> Improved serum albumin binders

<130> P16-017-PCT-1

<150> US 62/430,972

<151> 2016-12-07

<160> 102

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 1

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 2

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 2

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR1

<400> 3

Ser Phe Gly Met Ser
1 5

<210> 4

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR2

<400> 4

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 5

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR3

<400> 5

Gly Gly Ser Leu Ser Arg

1 5

<210> 6

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR1

<400> 6

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met Ser

1 5 10

<210> 7

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR2

<400> 7

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu

1 5 10

<210> 8

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR3

<400> 8

Gly Gly Ser Leu Ser Arg

1 5

<210> 9

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR1

<400> 9

Ser Tyr Ala Met Gly

1 5

<210> 10

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR2

<400> 10

Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 11

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR3

<400> 11

Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 12

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR1

<400> 12

Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Gly

1 5 10

<210> 13

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR2

<400> 13

Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr

1 5 10

<210> 14

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR3

<400> 14

Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 15

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 15

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val

35 40 45

Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 16

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 16

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val

35 40 45

Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 17

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 17

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val

35 40 45

Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser

115 120

<210> 18

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 18

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val

35 40 45

Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 19
<211> 123

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody Sequence
<400> 19
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45
Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 20

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 20

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 21

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 21

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 22

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 22

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val

35 40 45

Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 23

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 23

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 24

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 24

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 25

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 25

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 26

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 26

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 27

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 27

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val

35 40 45

Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 28

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 28

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val

35 40 45

Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 29

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 29

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 30

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 30

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 31

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 31

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45
Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 32

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 32

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 33

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 33

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 34

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 34

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 35

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 35

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 36

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 36

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45

Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120

<210> 37

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 37

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val

35 40 45

Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 38
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody Sequence
<400> 38
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val

35 40 45
Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 39

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 39

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45

Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 40

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 40

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val

35 40 45

Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120

<210> 41

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 41

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120

<210> 42

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 42

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120

<210> 43

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 43

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45
Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 44

<

211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 44

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120

<210> 45

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 45

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120

<210> 46

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 46

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 47

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 47

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 48

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 48

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45

Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 49

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 49

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val

35 40 45

Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120

<210> 50

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 50

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120

<210> 51

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 51

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120

<210> 52

<

211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 52

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val

35 40 45

Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120

<210> 53

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 53

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120

<210> 54

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 54

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120

<210> 55

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 55

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120

<210> 56

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 56

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 57
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody Sequence
<400> 57
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45
Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 58

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 58

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45

Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 59

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 59

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45
Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 60

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 60

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45

Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 61
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody Sequence
<400> 61
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45
Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 62

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 62

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 63

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 63

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 64

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 64

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val

35 40 45

Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 65

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 65

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 66

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 66

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 67

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 67

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 68

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 68

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 69

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 69

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45

Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 70

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 70

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45

Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 71

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 71

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 72

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 72

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 73

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 73

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45

Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 74

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 74

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 75

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 75

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 76

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 76

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 77
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody Sequence
<400> 77
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 78

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 78

Val Thr Val Ser Ser
1 5

<210> 79

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 79

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 80

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 80

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 81

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 81

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile Asn
20 25 30

Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys

85 90 95

Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 82

<211> 277

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 82

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile Asn

20 25 30

Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys

85 90 95

Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser

145 150 155 160

Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala

165 170 175

Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln

180 185 190

Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly

195 200 205

Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

210 215 220

Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

225 230 235 240

Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala

245 250 255

Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

260 265 270

Thr Val Ser Ser Ala

275

<210> 83

<211> 257

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Nanobody Sequence

<400> 83

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile Asn

20 25 30

Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys

85 90 95

Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val

130 135 140

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu

145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys

165 170 175

Glu Arg Glu Arg Val Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr

180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser

195 200 205

Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr

210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu

225 230 235 240

Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245 250 255

Ala

<210> 84

<211> 277

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 84

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile Asn
20 25 30

Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95

Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
145 150 155 160

Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
165 170 175

Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln
180 185 190

Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly
195 200 205

Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
210 215 220

Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
225 230 235 240

Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala
245 250 255
Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
260 265 270
Thr Val Ser Ser Ala
275

<210> 85
<211> 277
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody Sequence
<400> 85
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45
Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
145 150 155 160
Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu
165 170 175
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile Asn Thr Met
180 185 190
Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Leu
195 200 205

Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
210 215 220
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met
225 230 235 240
Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Arg Phe
245 250 255
Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
260 265 270

Thr Val Ser Ser Ala
275

<210> 86
<211> 430
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody Sequence
<400> 86
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
145 150 155 160
Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
165 170 175

Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln
180 185 190
Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly
195 200 205
Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
210 215 220
Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro
225 230 235 240

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln
245 250 255
Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
260 265 270
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
275 280 285
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

290 295 300

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
305 310 315 320
Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser
325 330 335
Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu
340 345 350
Arg Val Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp
355 360 365

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr
370 375 380
Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
385 390 395 400
Tyr Cys Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe
405 410 415
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
420 425 430

<210> 87
<211> 430
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody Sequence
<400> 87
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45
Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
145 150 155 160
Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
165 170 175
Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln

180 185 190
Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly
195 200 205
Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
210 215 220
Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
225 230 235 240
Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala

245 250 255
Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
260 265 270
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
275 280 285
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
290 295 300
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

305 310 315 320

Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

325 330 335

Gly Ile Thr Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro

340 345 350

Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr

355 360 365

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

370 375 380

Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp

385 390 395 400

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr

405 410 415

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

420 425 430

<210> 88

<211> 430

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody Sequence

<400> 88

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val

35 40 45

Val Ser Ile Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Glu Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val

145 150 155 160

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu

165 170 175

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile Asn Thr Met

180 185 190

Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Leu

195 200 205

Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg

210 215 220

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met

225 230 235 240

Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Arg Phe

245 250 255

Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

260 265 270

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

275 280 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

290 295 300

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

305 310 315 320

Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

325 330 335

Gly Ile Thr Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
340 345 350
Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr
355 360 365
Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
370 375 380

Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp
385 390 395 400
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr
405 410 415
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
420 425 430

<210> 89
<211> 269
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody Sequence
<400> 89
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45
Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
145 150 155 160
Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
165 170 175
Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln
180 185 190
Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly

195 200 205
Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
210 215 220
Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
225 230 235 240
Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser
245 250 255
Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

260 265

<210> 90
<211> 269
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody Sequence
<400> 90
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
145 150 155 160
Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
165 170 175

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln
180 185 190
Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly
195 200 205
Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
210 215 220
Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
225 230 235 240

Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser
245 250 255
Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
260 265

<210> 91

<211> 609

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 91

Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

Tyr Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala
20 25 30

His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu
35 40 45

Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val
50 55 60

Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp
65 70 75 80

Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp
85 90 95

Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala
100 105 110

Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln
115 120 125

His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val
130 135 140

Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys
145 150 155 160

Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro
165 170 175

Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys
180 185 190

Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu
195 200 205

Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys
210 215 220

Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val
225 230 235 240
Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser
245 250 255
Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly
260 265 270
Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile

275 280 285
Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu
290 295 300
Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp
305 310 315 320
Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser
325 330 335
Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly

340 345 350
Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val
355 360 365
Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys
370 375 380
Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu
385 390 395 400
Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys

405 410 415
Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu
420 425 430
Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val
435 440 445
Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His
450 455 460
Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val

465 470 475 480

Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg

485 490 495

Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe

500 505 510

Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala

515 520 525

Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu

530 535 540

Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys

545 550 555 560

Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala

565 570 575

Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe

580 585 590

Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly

595 600 605

Leu

<210> 92

<211> 607

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 92

Met Lys Trp Val Thr Phe Leu Leu Leu Leu Phe Val Ser Gly Ser Ala

1 5 10 15

Phe Ser Arg Gly Phe Arg Arg Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His

20 25 30

Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile

35 40 45

Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys

50 55 60

Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu
65 70 75 80
Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys
85 90 95
Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp
100 105 110

Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His
115 120 125
Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu
130 135 140
Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His
145 150 155 160
Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu
165 170 175

Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys
180 185 190
Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly Val
195 200 205
Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser
210 215 220
Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala
225 230 235 240

Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys
245 250 255
Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp
260 265 270
Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys
275 280 285
Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys
290 295 300

Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu Val Glu His Asp Thr

305 310 315 320

Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln

325 330 335

Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr

340 345 350

Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu

355 360 365

Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys

370 375 380

Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe

385 390 395 400

Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp

405 410 415

Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val

420 425 430

Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu

435 440 445

Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro

450 455 460

Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu

465 470 475 480

Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His Val

485 490 495

Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser

500 505 510

Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu

515 520 525

Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys

530 535 540

Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro

545 550 555 560

Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln
565 570 575
Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser
580 585 590
Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala
595 600 605

<210> 93
<211> 608
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus
<400> 93

Met Lys Trp Val Thr Phe Leu Leu Leu Leu Phe Ile Ser Gly Ser Ala
1 5 10 15
Phe Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala
20 25 30
His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu
35 40 45
Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Pro Tyr Glu Glu His Ile
50 55 60
Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp
65 70 75 80
Glu Asn Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Ile His Thr Leu Phe Gly Asp
85 90 95
Lys Leu Cys Ala Ile Pro Lys Leu Arg Asp Asn Tyr Gly Glu Leu Ala
100 105 110
Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln
115 120 125
His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Pro Phe Gln Arg Pro Glu Ala
130 135 140
Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Gln Glu Asn Pro Thr Ser Phe Leu Gly
145 150 155 160
His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro

165 170 175

Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Lys Tyr Asn Glu Val Leu Thr Gln Cys

180 185 190

Cys Thr Glu Ser Asp Lys Ala Ala Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Ala

195 200 205

Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ala Ala Val Arg Gln Arg Met Lys Cys

210 215 220

Ser Ser Met Gln Arg Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val

225 230 235 240

Ala Arg Met Ser Gln Arg Phe Pro Asn Ala Glu Phe Ala Glu Ile Thr

245 250 255

Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Ile Asn Lys Glu Cys Cys His Gly

260 265 270

Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met

275 280 285

Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Ala Cys Cys Asp

290 295 300

Lys Pro Val Leu Gln Lys Ser Gln Cys Leu Ala Glu Ile Glu His Asp

305 310 315 320

Asn Ile Pro Ala Asp Leu Pro Ser Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp

325 330 335

Lys Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly

340 345 350

Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser

355 360 365

Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys

370 375 380

Cys Ala Glu Gly Asp Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu

385 390 395 400

Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys

405 410 415

Glu Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu
420 425 430
Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val
435 440 445
Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu

450 455 460
Pro Glu Ala Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile
465 470 475 480
Leu Asn Arg Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu Lys
485 490 495
Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe
500 505 510
Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala

515 520 525
Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Asp Lys Glu
530 535 540
Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys
545 550 555 560
Pro Lys Ala Thr Glu Asp Gln Leu Lys Thr Val Met Gly Asp Phe Ala
565 570 575
Gln Phe Val Asp Lys Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Asn Cys Phe

580 585 590
Ala Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Ala Arg Ser Lys Glu Ala Leu Ala
595 600 605
<210> 94
<211> 607
<212> PRT
<213> Bos taurus
<400> 94
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Leu Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15
Tyr Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg Asp Thr His Lys Ser Glu Ile Ala

20 25 30

His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu His Phe Lys Gly Leu Val Leu
35 40 45
Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Asp Glu His Val
50 55 60
Lys Leu Val Asn Glu Leu Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp
65 70 75 80
Glu Ser His Ala Gly Cys Glu Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp
85 90 95

Glu Leu Cys Lys Val Ala Ser Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Asp Met Ala
100 105 110
Asp Cys Cys Glu Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Ser
115 120 125
His Lys Asp Asp Ser Pro Asp Leu Pro Lys Leu Lys Pro Asp Pro Asn
130 135 140
Thr Leu Cys Asp Glu Phe Lys Ala Asp Glu Lys Lys Phe Trp Gly Lys
145 150 155 160

Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu
165 170 175
Leu Leu Tyr Tyr Ala Asn Lys Tyr Asn Gly Val Phe Gln Glu Cys Cys
180 185 190
Gln Ala Glu Asp Lys Gly Ala Cys Leu Leu Pro Lys Ile Glu Thr Met
195 200 205
Arg Glu Lys Val Leu Thr Ser Ser Ala Arg Gln Arg Leu Arg Cys Ala
210 215 220

Ser Ile Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Leu Lys Ala Trp Ser Val Ala
225 230 235 240
Arg Leu Ser Gln Lys Phe Pro Lys Ala Glu Phe Val Glu Val Thr Lys
245 250 255
Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Lys Glu Cys Cys His Gly Asp
260 265 270

Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys
275 280 285

Asp Asn Gln Asp Thr Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Asp Lys
290 295 300
Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Lys Asp Ala
305 310 315 320
Ile Pro Glu Asn Leu Pro Pro Leu Thr Ala Asp Phe Ala Glu Asp Lys
325 330 335
Asp Val Cys Lys Asn Tyr Gln Glu Ala Lys Asp Ala Phe Leu Gly Ser
340 345 350

Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Glu Tyr Ala Val Ser Val
355 360 365
Leu Leu Arg Leu Ala Lys Glu Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Glu Cys Cys
370 375 380
Ala Lys Asp Asp Pro His Ala Cys Tyr Ser Thr Val Phe Asp Lys Leu
385 390 395 400
Lys His Leu Val Asp Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Asp
405 410 415

Gln Phe Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Leu Ile Val
420 425 430
Arg Tyr Thr Arg Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu
435 440 445
Val Ser Arg Ser Leu Gly Lys Val Gly Thr Arg Cys Cys Thr Lys Pro
450 455 460
Glu Ser Glu Arg Met Pro Cys Thr Glu Asp Tyr Leu Ser Leu Ile Leu
465 470 475 480

Asn Arg Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu Lys Val
485 490 495
Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser
500 505 510
Ala Leu Thr Pro Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Ala Phe Asp Glu Lys

515 520 525

Leu Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Pro Asp Thr Glu Lys

530 535 540

Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Leu Lys His Lys Pro

545 550 555 560

Lys Ala Thr Glu Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Glu Asn Phe Val Ala

565 570 575

Phe Val Asp Lys Cys Cys Ala Ala Asp Asp Lys Glu Ala Cys Phe Ala

580 585 590

Val Glu Gly Pro Lys Leu Val Val Ser Thr Gln Thr Ala Leu Ala

595 600 605

<210> 95

<211> 607

<212> PRT

<213> Sus scrofa

<400> 95

Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala

1 5 10 15

Tyr Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg Asp Thr Tyr Lys Ser Glu Ile Ala

20 25 30

His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Gln Tyr Phe Lys Gly Leu Val Leu

35 40 45

Ile Ala Phe Ser Gln His Leu Gln Gln Cys Pro Tyr Glu Glu His Val

50 55 60

Lys Leu Val Arg Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp

65 70 75 80

Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Ile His Thr Leu Phe Gly Asp

85 90 95

Lys Leu Cys Ala Ile Pro Ser Leu Arg Glu His Tyr Gly Asp Leu Ala

100 105 110

Asp Cys Cys Glu Lys Glu Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln

115 120 125

His Lys Asn Asp Asn Pro Asp Ile Pro Lys Leu Lys Pro Asp Pro Val

130 135 140

Ala Leu Cys Ala Asp Phe Gln Glu Asp Glu Gln Lys Phe Trp Gly Lys

145 150 155 160

Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu

165 170 175

Leu Leu Tyr Tyr Ala Ile Ile Tyr Lys Asp Val Phe Ser Glu Cys Cys

180 185 190

Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Ile Glu His Leu

195 200 205

Arg Glu Lys Val Leu Thr Ser Ala Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala

210 215 220

Ser Ile Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ser Leu Ala

225 230 235 240

Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Asp Phe Thr Glu Ile Ser Lys

245 250 255

Ile Val Thr Asp Leu Ala Lys Val His Lys Glu Cys Cys His Gly Asp

260 265 270

Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys

275 280 285

Glu Asn Gln Asp Thr Ile Ser Thr Lys Leu Lys Glu Cys Cys Asp Lys

290 295 300

Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Ala Lys Arg Asp Glu

305 310 315 320

Leu Pro Ala Asp Leu Asn Pro Leu Glu His Asp Phe Val Glu Asp Lys

325 330 335

Glu Val Cys Lys Asn Tyr Lys Glu Ala Lys His Val Phe Leu Gly Thr

340 345 350

Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu

355 360 365

Leu Leu Arg Ile Ala Lys Ile Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Asp Cys Cys

370 375 380

Ala Lys Glu Asp Pro Pro Ala Cys Tyr Ala Thr Val Phe Asp Lys Phe

385 390 395 400

Gln Pro Leu Val Asp Glu Pro Lys Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu

405 410 415

Leu Phe Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Leu Ile Val

420 425 430

Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu

435 440 445

Val Ala Arg Lys Leu Gly Leu Val Gly Ser Arg Cys Cys Lys Arg Pro

450 455 460

Glu Glu Glu Arg Leu Ser Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Leu Val Leu

465 470 475 480

Asn Arg Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu Lys Val

485 490 495

Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser

500 505 510

Ala Leu Thr Pro Asp Glu Thr Tyr Lys Pro Lys Glu Phe Val Glu Gly

515 520 525

Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Leu Cys Thr Leu Pro Glu Asp Glu Lys

530 535 540

Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Leu Lys His Lys Pro

545 550 555 560

His Ala Thr Glu Glu Gln Leu Arg Thr Val Leu Gly Asn Phe Ala Ala

565 570 575

Phe Val Gln Lys Cys Cys Ala Ala Pro Asp His Glu Ala Cys Phe Ala

580 585 590

Val Glu Gly Pro Lys Phe Val Ile Glu Ile Arg Gly Ile Leu Ala

595 600 605

<210> 96

<211> 608

<212> PRT

<213> Canis lupus

<400> 96

Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Phe Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

Tyr Ser Arg Gly Leu Val Arg Arg Glu Ala Tyr Lys Ser Glu Ile Ala
20 25 30

His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Glu His Phe Arg Gly Leu Val Leu
35 40 45

Val Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val
50 55 60

Lys Leu Ala Lys Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Ala Cys Ala Ala Glu
65 70 75 80

Glu Ser Gly Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp
85 90 95

Lys Leu Cys Thr Val Ala Ser Leu Arg Asp Lys Tyr Gly Asp Met Ala
100 105 110

Asp Cys Cys Glu Lys Gln Glu Pro Asp Arg Asn Glu Cys Phe Leu Ala
115 120 125

His Lys Asp Asp Asn Pro Gly Phe Pro Pro Leu Val Ala Pro Glu Pro
130 135 140

Asp Ala Leu Cys Ala Ala Phe Gln Asp Asn Glu Gln Leu Phe Leu Gly
145 150 155 160

Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro
165 170 175

Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Gln Gln Tyr Lys Gly Val Phe Ala Glu Cys
180 185 190

Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Gly Pro Lys Ile Glu Ala
195 200 205

Leu Arg Glu Lys Val Leu Leu Ser Ser Ala Lys Glu Arg Phe Lys Cys

210 215 220

Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Asp Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ser Val
225 230 235 240

Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Asp Phe Ala Glu Ile Ser
245 250 255

Lys Val Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Lys Glu Cys Cys His Gly
260 265 270

Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Met
275 280 285

Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Thr Lys Leu Lys Glu Cys Cys Asp
290 295 300

Lys Pro Val Leu Glu Lys Ser Gln Cys Leu Ala Glu Val Glu Arg Asp
305 310 315 320

Glu Leu Pro Gly Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp
325 330 335

Lys Glu Val Cys Lys Asn Tyr Gln Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly
340 345 350

Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Glu Tyr Ser Val Ser
355 360 365

Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Glu Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys
370 375 380

Cys Ala Thr Asp Asp Pro Pro Thr Cys Tyr Ala Lys Val Leu Asp Glu
385 390 395 400

Phe Lys Pro Leu Val Asp Glu Pro Gln Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys
405 410 415

Glu Leu Phe Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Leu Leu
420 425 430

Val Arg Tyr Thr Lys Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val
435 440 445

Glu Val Ser Arg Lys Leu Gly Lys Val Gly Thr Lys Cys Cys Lys Lys
450 455 460

Pro Glu Ser Glu Arg Met Ser Cys Ala Glu Asp Phe Leu Ser Val Val
465 470 475 480
Leu Asn Arg Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu Arg
485 490 495
Val Thr Lys Cys Cys Ser Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe
500 505 510
Ser Gly Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala
515 520 525

Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Leu Cys Thr Leu Pro Glu Ala Glu
530 535 540
Lys Gln Val Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Leu Lys His Lys
545 550 555 560
Pro Lys Ala Thr Asp Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Gly Asp Phe Gly
565 570 575
Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Ala Ala Glu Asn Lys Glu Gly Cys Phe
580 585 590

Ser Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val Ala Ala Ala Gln Ala Ala Leu Val
595 600 605

<210> 97
<211> 608
<212> PRT
<213> Felis catus
<400> 97

Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Leu Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15
Tyr Ser Arg Gly Val Thr Arg Arg Glu Ala His Gln Ser Glu Ile Ala
20 25 30
His Arg Phe Asn Asp Leu Gly Glu Glu His Phe Arg Gly Leu Val Leu
35 40 45
Val Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val
50 55 60
Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Gly Cys Val Ala Asp

65 70 75 80

Gln Ser Ala Ala Asn Cys Glu Lys Ser Leu His Glu Leu Leu Gly Asp

85 90 95

Lys Leu Cys Thr Val Ala Ser Leu Arg Asp Lys Tyr Gly Glu Met Ala

100 105 110

Asp Cys Cys Glu Lys Lys Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln

115 120 125

His Lys Asp Asp Asn Pro Gly Phe Gly Gln Leu Val Thr Pro Glu Ala

130 135 140

Asp Ala Met Cys Thr Ala Phe His Glu Asn Glu Gln Arg Phe Leu Gly

145 150 155 160

Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro

165 170 175

Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Glu Tyr Lys Gly Val Phe Thr Glu Cys

180 185 190

Cys Glu Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Thr Pro Lys Val Asp Ala

195 200 205

Leu Arg Glu Lys Val Leu Ala Ser Ser Ala Lys Glu Arg Leu Lys Cys

210 215 220

Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ser Val

225 230 235 240

Ala Arg Leu Ser Gln Lys Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Ile Ser

245 250 255

Lys Leu Val Thr Asp Leu Ala Lys Ile His Lys Glu Cys Cys His Gly

260 265 270

Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile

275 280 285

Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Thr Lys Leu Lys Glu Cys Cys Gly

290 295 300

Lys Pro Val Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ser Glu Val Glu Arg Asp

305 310 315 320

Glu Leu Pro Ala Asp Leu Pro Pro Leu Ala Val Asp Phe Val Glu Asp
325 330 335
Lys Glu Val Cys Lys Asn Tyr Gln Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly
340 345 350
Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Glu Tyr Ser Val Ser

355 360 365
Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Glu Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys
370 375 380
Cys Ala Thr Asp Asp Pro Pro Ala Cys Tyr Ala His Val Phe Asp Glu
385 390 395 400
Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro His Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys
405 410 415
Glu Leu Phe Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Leu Leu

420 425 430
Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val
435 440 445
Glu Val Ser Arg Ser Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Thr His
450 455 460
Pro Glu Ala Glu Arg Leu Ser Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val
465 470 475 480
Leu Asn Arg Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu Arg

485 490 495
Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe
500 505 510
Ser Ala Leu Gln Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Ser Ala
515 520 525
Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Leu Cys Thr Leu Pro Glu Ala Glu
530 535 540
Lys Gln Ile Lys Lys Gln Ser Ala Leu Val Glu Leu Leu Lys His Lys

545 550 555 560
Pro Lys Ala Thr Glu Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Gly Asp Phe Gly

565 570 575

Ser Phe Val Asp Lys Cys Cys Ala Ala Glu Asp Lys Glu Ala Cys Phe

580 585 590

Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val Ala Ala Ala Gln Ala Ala Leu Ala

595 600 605

<210> 98

<211> 607

<212> PRT

<213> Ovis aries

<400> 98

Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Leu Leu Phe Ser Ser Ala

1 5 10 15

Tyr Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg Asp Thr His Lys Ser Glu Ile Ala

20 25 30

His Arg Phe Asn Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Gln Gly Leu Val Leu

35 40 45

Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Asp Glu His Val

50 55 60

Lys Leu Val Lys Glu Leu Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp

65 70 75 80

Glu Ser His Ala Gly Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp

85 90 95

Glu Leu Cys Lys Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Asp Met Ala

100 105 110

Asp Cys Cys Glu Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Asn

115 120 125

His Lys Asp Asp Ser Pro Asp Leu Pro Lys Leu Lys Pro Glu Pro Asp

130 135 140

Thr Leu Cys Ala Glu Phe Lys Ala Asp Glu Lys Lys Phe Trp Gly Lys

145 150 155 160

Tyr Leu Tyr Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu

165 170 175

Leu Leu Tyr Tyr Ala Asn Lys Tyr Asn Gly Val Phe Gln Glu Cys Cys
180 185 190

Gln Ala Glu Asp Lys Gly Ala Cys Leu Leu Pro Lys Ile Asp Ala Met
195 200 205

Arg Glu Lys Val Leu Ala Ser Ser Ala Arg Gln Arg Leu Arg Cys Ala
210 215 220

Ser Ile Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Leu Lys Ala Trp Ser Val Ala
225 230 235 240

Arg Leu Ser Gln Lys Phe Pro Lys Ala Asp Phe Thr Asp Val Thr Lys
245 250 255

Ile Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Lys Glu Cys Cys His Gly Asp
260 265 270

Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys
275 280 285

Asp His Gln Asp Ala Leu Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Asp Lys
290 295 300

Pro Val Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Asp Lys Asp Ala
305 310 315 320

Val Pro Glu Asn Leu Pro Pro Leu Thr Ala Asp Phe Ala Glu Asp Lys
325 330 335

Glu Val Cys Lys Asn Tyr Gln Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Ser
340 345 350

Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Glu Tyr Ala Val Ser Val
355 360 365

Leu Leu Arg Leu Ala Lys Glu Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Asp Cys Cys
370 375 380

Ala Lys Glu Asp Pro His Ala Cys Tyr Ala Thr Val Phe Asp Lys Leu
385 390 395 400

Lys His Leu Val Asp Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Lys Asn Cys Glu
405 410 415

Leu Phe Glu Lys His Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Leu Ile Val

420 425 430

Arg Tyr Thr Arg Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu

435 440 445

Ile Ser Arg Ser Leu Gly Lys Val Gly Thr Lys Cys Cys Ala Lys Pro

450 455 460

Glu Ser Glu Arg Met Pro Cys Thr Glu Asp Tyr Leu Ser Leu Ile Leu

465 470 475 480

Asn Arg Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu Lys Val

485 490 495

Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser

500 505 510

Asp Leu Thr Leu Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Pro Phe Asp Glu Lys

515 520 525

Phe Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Pro Asp Thr Glu Lys

530 535 540

Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Leu Lys His Lys Pro

545 550 555 560

Lys Ala Thr Asp Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Glu Asn Phe Val Ala

565 570 575

Phe Val Asp Lys Cys Cys Ala Ala Asp Asp Lys Glu Gly Cys Phe Val

580 585 590

Leu Glu Gly Pro Lys Leu Val Ala Ser Thr Gln Ala Ala Leu Ala

595 600 605

<210> 99

<211> 607

<212> PRT

<213> Equus caballus

<400> 99

Met Lys Trp Val Thr Phe Val Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala

1 5 10 15

Tyr Ser Arg Gly Val Leu Arg Arg Asp Thr His Lys Ser Glu Ile Ala

20 25 30

His Arg Phe Asn Asp Leu Gly Glu Lys His Phe Lys Gly Leu Val Leu

35 40 45

Val Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val

50 55 60

Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Lys Cys Ala Ala Asp

65 70 75 80

Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp

85 90 95

Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Ala Thr Tyr Gly Glu Leu Ala

100 105 110

Asp Cys Cys Glu Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Thr

115 120 125

His Lys Asp Asp His Pro Asn Leu Pro Lys Leu Lys Pro Glu Pro Asp

130 135 140

Ala Gln Cys Ala Ala Phe Gln Glu Asp Pro Asp Lys Phe Leu Gly Lys

145 150 155 160

Tyr Leu Tyr Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Gly Pro Glu

165 170 175

Leu Leu Phe His Ala Glu Glu Tyr Lys Ala Asp Phe Thr Glu Cys Cys

180 185 190

Pro Ala Asp Asp Lys Leu Ala Cys Leu Ile Pro Lys Leu Asp Ala Leu

195 200 205

Lys Glu Arg Ile Leu Leu Ser Ser Ala Lys Glu Arg Leu Lys Cys Ser

210 215 220

Ser Phe Gln Asn Phe Gly Glu Arg Ala Val Lys Ala Trp Ser Val Ala

225 230 235 240

Arg Leu Ser Gln Lys Phe Pro Lys Ala Asp Phe Ala Glu Val Ser Lys

245 250 255

Ile Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Lys Glu Cys Cys His Gly Asp

260 265 270

Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys

275 280 285

Glu His Gln Asp Ser Ile Ser Gly Lys Leu Lys Ala Cys Cys Asp Lys

290 295 300

Pro Leu Leu Gln Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Lys Glu Asp Asp

305 310 315 320

Leu Pro Ser Asp Leu Pro Ala Leu Ala Ala Asp Phe Ala Glu Asp Lys

325 330 335

Glu Ile Cys Lys His Tyr Lys Asp Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr

340 345 350

Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu

355 360 365

Leu Leu Arg Ile Ala Lys Thr Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys

370 375 380

Ala Glu Ala Asp Pro Pro Ala Cys Tyr Arg Thr Val Phe Asp Gln Phe

385 390 395 400

Thr Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Ser Leu Val Lys Lys Asn Cys Asp

405 410 415

Leu Phe Glu Glu Val Gly Glu Tyr Asp Phe Gln Asn Ala Leu Ile Val

420 425 430

Arg Tyr Thr Lys Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu

435 440 445

Ile Gly Arg Thr Leu Gly Lys Val Gly Ser Arg Cys Cys Lys Leu Pro

450 455 460

Glu Ser Glu Arg Leu Pro Cys Ser Glu Asn His Leu Ala Leu Ala Leu

465 470 475 480

Asn Arg Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu Lys Ile

485 490 495

Thr Lys Cys Cys Thr Asp Ser Leu Ala Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser

500 505 510

Ala Leu Glu Leu Asp Glu Gly Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu

515 520 525

Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Asp Glu Lys

530 535 540

Gln Ile Lys Lys Gln Ser Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro

545 550 555 560

Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Thr Val Leu Gly Asn Phe Ser Ala

565 570 575

Phe Val Ala Lys Cys Cys Gly Arg Glu Asp Lys Glu Ala Cys Phe Ala

580 585 590

Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val Ala Ser Ser Gln Leu Ala Leu Ala

595 600 605

<210> 100

<211> 608

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 100

Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala

1 5 10 15

Tyr Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala

20 25 30

His Arg Phe Asn Asp Val Gly Glu Glu His Phe Ile Gly Leu Val Leu

35 40 45

Ile Thr Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Pro Tyr Glu Glu His Ala

50 55 60

Lys Leu Val Lys Glu Val Thr Asp Leu Ala Lys Ala Cys Val Ala Asp

65 70 75 80

Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Asp Ile Phe Gly Asp

85 90 95

Lys Ile Cys Ala Leu Pro Ser Leu Arg Asp Thr Tyr Gly Asp Val Ala

100 105 110

Asp Cys Cys Glu Lys Lys Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu His

115 120 125

His Lys Asp Asp Lys Pro Asp Leu Pro Pro Phe Ala Arg Pro Glu Ala

130 135 140

Asp Val Leu Cys Lys Ala Phe His Asp Asp Glu Lys Ala Phe Phe Gly

145 150 155 160

His Tyr Leu Tyr Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro

165 170 175

Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Gln Lys Tyr Lys Ala Ile Leu Thr Glu Cys

180 185 190

Cys Glu Ala Ala Asp Lys Gly Ala Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Ala

195 200 205

Leu Glu Gly Lys Ser Leu Ile Ser Ala Ala Gln Glu Arg Leu Arg Cys

210 215 220

Ala Ser Ile Gln Lys Phe Gly Asp Arg Ala Tyr Lys Ala Trp Ala Leu

225 230 235 240

Val Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Asp Phe Thr Asp Ile Ser

245 250 255

Lys Ile Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Lys Glu Cys Cys His Gly

260 265 270

Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Met

275 280 285

Cys Glu His Gln Glu Thr Ile Ser Ser His Leu Lys Glu Cys Cys Asp

290 295 300

Lys Pro Ile Leu Glu Lys Ala His Cys Ile Tyr Gly Leu His Asn Asp

305 310 315 320

Glu Thr Pro Ala Gly Leu Pro Ala Val Ala Glu Glu Phe Val Glu Asp

325 330 335

Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Glu Glu Ala Lys Asp Leu Phe Leu Gly

340 345 350

Lys Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val

355 360 365

Leu Leu Leu Arg Leu Gly Lys Ala Tyr Glu Ala Thr Leu Lys Lys Cys
370 375 380
Cys Ala Thr Asp Asp Pro His Ala Cys Tyr Ala Lys Val Leu Asp Glu
385 390 395 400
Phe Gln Pro Leu Val Asp Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Gln Asn Cys
405 410 415
Glu Leu Tyr Glu Gln Leu Gly Asp Tyr Asn Phe Gln Asn Ala Leu Leu
420 425 430

Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val
435 440 445
Glu Ile Ser Arg Ser Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His
450 455 460
Pro Glu Ala Glu Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val
465 470 475 480
Leu Asn Arg Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu Lys
485 490 495

Val Thr Lys Cys Cys Ser Glu Ser Leu Val Asp Arg Arg Pro Cys Phe
500 505 510
Ser Ala Leu Gly Pro Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala
515 520 525
Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Thr Glu
530 535 540
Arg Lys Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys
545 550 555 560

Pro His Ala Thr Asn Asp Gln Leu Lys Thr Val Val Gly Glu Phe Thr
565 570 575
Ala Leu Leu Asp Lys Cys Cys Ser Ala Glu Asp Lys Glu Ala Cys Phe
580 585 590
Ala Val Glu Gly Pro Lys Leu Val Glu Ser Ser Lys Ala Thr Leu Gly
595 600 605
<210> 101
<211> 615

<212> PRT

<213> Gallus gallus

<400> 101

Met Lys Trp Val Thr Leu Ile Ser Phe Ile Phe Leu Phe Ser Ser Ala

1 5 10 15

Thr Ser Arg Asn Leu Gln Arg Phe Ala Arg Asp Ala Glu His Lys Ser

20 25 30

Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Lys Glu Glu Thr Phe Lys Ala

35 40 45

Val Ala Met Ile Thr Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Arg Cys Ser Tyr Glu

50 55 60

Gly Leu Ser Lys Leu Val Lys Asp Val Val Asp Leu Ala Gln Lys Cys

65 70 75 80

Val Ala Asn Glu Asp Ala Pro Glu Cys Ser Lys Pro Leu Pro Ser Ile

85 90 95

Ile Leu Asp Glu Ile Cys Gln Val Glu Lys Leu Arg Asp Ser Tyr Gly

100 105 110

Ala Met Ala Asp Cys Cys Ser Lys Ala Asp Pro Glu Arg Asn Glu Cys

115 120 125

Phe Leu Ser Phe Lys Val Ser Gln Pro Asp Phe Val Gln Pro Tyr Gln

130 135 140

Arg Pro Ala Ser Asp Val Ile Cys Gln Glu Tyr Gln Asp Asn Arg Val

145 150 155 160

Ser Phe Leu Gly His Phe Ile Tyr Ser Val Ala Arg Arg His Pro Phe

165 170 175

Leu Tyr Ala Pro Ala Ile Leu Ser Phe Ala Val Asp Phe Glu His Ala

180 185 190

Leu Gln Ser Cys Cys Lys Glu Ser Asp Val Gly Ala Cys Leu Asp Thr

195 200 205

Lys Glu Ile Val Met Arg Glu Lys Ala Lys Gly Val Ser Val Lys Gln

210 215 220

Gln Tyr Phe Cys Gly Ile Leu Lys Gln Phe Gly Asp Arg Val Phe Gln
225 230 235 240
Ala Arg Gln Leu Ile Tyr Leu Ser Gln Lys Tyr Pro Lys Ala Pro Phe
245 250 255
Ser Glu Val Ser Lys Phe Val His Asp Ser Ile Gly Val His Lys Glu

260 265 270
Cys Cys Glu Gly Asp Met Val Glu Cys Met Asp Asp Met Ala Arg Met
275 280 285
Met Ser Asn Leu Cys Ser Gln Gln Asp Val Phe Ser Gly Lys Ile Lys
290 295 300
Asp Cys Cys Glu Lys Pro Ile Val Glu Arg Ser Gln Cys Ile Met Glu
305 310 315 320
Ala Glu Phe Asp Glu Lys Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Val Glu Lys

325 330 335
Tyr Ile Glu Asp Lys Glu Val Cys Lys Ser Phe Glu Ala Gly His Asp
340 345 350
Ala Phe Met Ala Glu Phe Val Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Glu
355 360 365
Phe Ser Ile Gln Leu Ile Met Arg Ile Ala Lys Gly Tyr Glu Ser Leu
370 375 380
Leu Glu Lys Cys Cys Lys Thr Asp Asn Pro Ala Glu Cys Tyr Ala Asn

385 390 395 400
Ala Gln Glu Gln Leu Asn Gln His Ile Lys Glu Thr Gln Asp Val Val
405 410 415
Lys Thr Asn Cys Asp Leu Leu His Asp His Gly Glu Ala Asp Phe Leu
420 425 430
Lys Ser Ile Leu Ile Arg Tyr Thr Lys Lys Met Pro Gln Val Pro Thr
435 440 445
Asp Leu Leu Leu Glu Thr Gly Lys Lys Met Thr Thr Ile Gly Thr Lys

450 455 460
Cys Cys Gln Leu Pro Glu Asp Arg Arg Met Ala Cys Ser Glu Gly Tyr

465 470 475 480

Leu Ser Ile Val Ile His Asp Thr Cys Arg Lys Gln Glu Thr Thr Pro

485 490 495

Ile Asn Asp Asn Val Ser Gln Cys Cys Ser Ser Ser Tyr Ala Asn Arg

500 505 510

Arg Pro Cys Phe Thr Ala Met Gly Val Asp Thr Lys Tyr Val Pro Pro

515 520 525

Pro Phe Asn Pro Asp Met Phe Ser Phe Asp Glu Lys Leu Cys Ser Ala

530 535 540

Pro Ala Glu Glu Arg Glu Val Gly Gln Met Lys Leu Leu Ile Asn Leu

545 550 555 560

Ile Lys Arg Lys Pro Gln Met Thr Glu Glu Gln Ile Lys Thr Ile Ala

565 570 575

Asp Gly Phe Thr Ala Met Val Asp Lys Cys Cys Lys Gln Ser Asp Ile

580 585 590

Asn Thr Cys Phe Gly Glu Glu Gly Ala Asn Leu Ile Val Gln Ser Arg

595 600 605

Ala Thr Leu Gly Ile Gly Ala

610 615

<210> 102

<211> 606

<212> PRT

<213> Xenopus laevis

<400> 102

Met Lys Trp Ile Thr Leu Ile Cys Leu Leu Ile Ser Ser Thr Leu Ile

1 5 10 15

Glu Ser Arg Ile Ile Phe Lys Arg Asp Thr Asp Val Asp His His Lys

20 25 30

His Ile Ala Asp Met Tyr Asn Leu Leu Thr Glu Arg Thr Phe Lys Gly

35 40 45

Leu Thr Leu Ala Ile Val Ser Gln Asn Leu Gln Lys Cys Ser Leu Glu

50 55 60

Glu Leu Ser Lys Leu Val Asn Glu Ile Asn Asp Phe Ala Lys Ser Cys
65 70 75 80
Thr Gly Asn Asp Lys Thr Pro Glu Cys Glu Lys Pro Ile Gly Thr Leu

85 90 95
Phe Tyr Asp Lys Leu Cys Ala Asp Pro Lys Val Gly Val Asn Tyr Glu
100 105 110
Trp Ser Lys Glu Cys Cys Ser Lys Gln Asp Pro Glu Arg Ala Gln Cys
115 120 125
Phe Arg Ala His Arg Val Phe Glu His Asn Pro Val Arg Pro Lys Pro
130 135 140
Glu Glu Thr Cys Ala Leu Phe Lys Glu His Pro Asp Asp Leu Leu Ser

145 150 155 160
Ala Phe Ile His Glu Glu Ala Arg Asn His Pro Asp Leu Tyr Pro Pro
165 170 175
Ala Val Leu Leu Leu Thr Gln Gln Tyr Gly Lys Leu Val Glu His Cys
180 185 190
Cys Glu Glu Glu Asp Lys Asp Lys Cys Phe Ala Glu Lys Met Lys Glu
195 200 205
Leu Met Lys His Ser His Ser Ile Glu Asp Lys Gln Lys His Phe Cys

210 215 220
Trp Ile Val Asn Asn Tyr Pro Glu Arg Val Ile Lys Ala Leu Asn Leu
225 230 235 240
Ala Arg Val Ser His Arg Tyr Pro Lys Pro Asp Phe Lys Leu Ala His
245 250 255
Lys Phe Thr Glu Glu Thr Thr His Phe Ile Lys Asp Cys Cys His Gly
260 265 270
Asp Met Phe Glu Cys Met Thr Glu Arg Leu Glu Leu Ser Glu His Thr

275 280 285
Cys Gln His Lys Asp Glu Leu Ser Thr Lys Leu Glu Lys Cys Cys Asn
290 295 300
Leu Pro Leu Leu Glu Arg Thr Tyr Cys Ile Val Thr Leu Glu Asn Asp

305 310 315 320

Asp Val Pro Ala Glu Leu Ser Lys Pro Ile Thr Glu Phe Thr Glu Asp

325 330 335

Pro His Val Cys Glu Lys Tyr Ala Glu Asn Lys Ser Phe Leu Glu Ile

340 345 350

Ser Pro Trp Gln Ser Gln Glu Thr Pro Glu Leu Ser Glu Gln Phe Leu

355 360 365

Leu Gln Ser Ala Lys Glu Tyr Glu Ser Leu Leu Asn Lys Cys Cys Phe

370 375 380

Ser Asp Asn Pro Pro Glu Cys Tyr Lys Asp Gly Ala Asp Arg Phe Met

385 390 395 400

Asn Glu Ala Lys Glu Arg Phe Ala Tyr Leu Lys Gln Asn Cys Asp Ile

405 410 415

Leu His Glu His Gly Glu Tyr Leu Phe Glu Asn Glu Leu Leu Ile Arg

420 425 430

Tyr Thr Lys Lys Met Pro Gln Val Ser Asp Glu Thr Leu Ile Gly Ile

435 440 445

Ala His Gln Met Ala Asp Ile Gly Glu His Cys Cys Ala Val Pro Glu

450 455 460

Asn Gln Arg Met Pro Cys Ala Glu Gly Asp Leu Thr Ile Leu Ile Gly

465 470 475 480

Lys Met Cys Glu Arg Gln Lys Lys Thr Phe Ile Asn Asn His Val Ala

485 490 495

His Cys Cys Thr Asp Ser Tyr Ser Gly Met Arg Ser Cys Phe Thr Ala

500 505 510

Leu Gly Pro Asp Glu Asp Tyr Val Pro Pro Pro Val Thr Asp Asp Thr

515 520 525

Phe His Phe Asp Asp Lys Ile Cys Thr Ala Asn Asp Lys Glu Lys Gln

530 535 540

His Ile Lys Gln Lys Phe Leu Val Lys Leu Ile Lys Val Ser Pro Lys

545 550 555 560

Leu Glu Lys Asn His Ile Asp Glu Trp Leu Leu Glu Phe Leu Lys Met
565 570 575
Val Gln Lys Cys Cys Thr Ala Asp Glu His Gln Pro Cys Phe Asp Thr
580 585 590
Glu Lys Pro Val Leu Ile Glu His Cys Gln Lys Leu His Pro
595 600 605