

(21)申請案號：098135298

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 10 月 19 日

(51)Int. Cl. :

A61K39/395 (2006.01)

C07K16/18 (2006.01)

(30)優先權：2008/10/21

美國

61/107,085

(71)申請人：多曼提斯有限公司(英國) DOMANTIS LIMITED (GB)

英國

(72)發明人：狄 威爾德 魯多夫 馬立雅 DE WILDT, RUDOLF MARIA (NL)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：33 項 圖式數：8 共 105 頁

(54)名稱

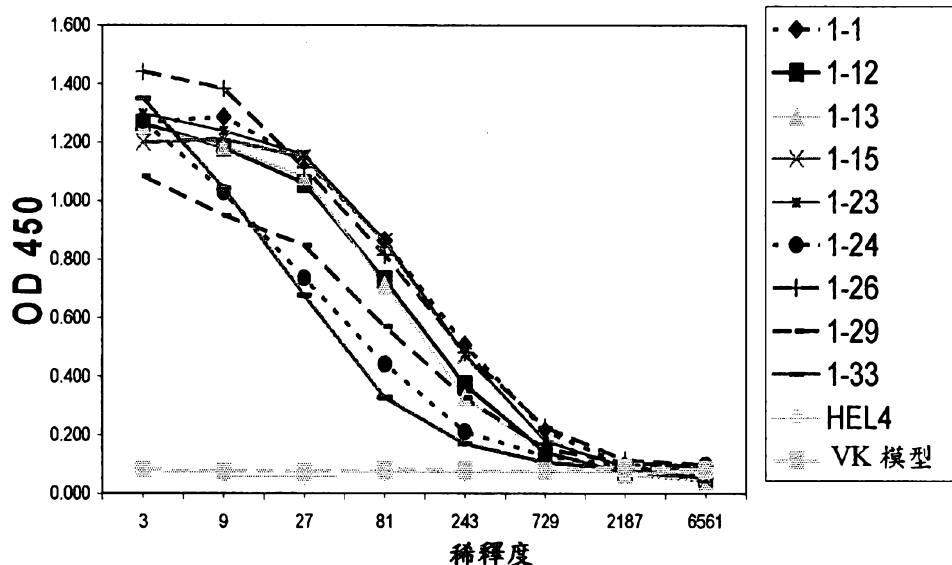
對DC-SIGN具有結合專一性之配體

LIGANDS THAT HAVE BINDING SPECIFICITY FOR DC-SIGN

(57)摘要

本發明提供抗樹突細胞專一性 ICAM-3 抓取(grabbing)非整合素(DC-SIGN；CD209)之免疫球蛋白單一可變結構域。亦闡述包含該等抗 DC-SIGN 免疫球蛋白單一可變結構域之多肽、配體及組合物，以及編碼該等免疫球蛋白之核酸及表現載體及宿主細胞。本發明另關於包含該等 DC-SIGN 結合劑之用途、調配物、組合物及裝置。

抗DC-SIGN dAb作為噬菌體之結合



(21)申請案號：098135298

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 10 月 19 日

(51)Int. Cl. :

A61K39/395 (2006.01)

C07K16/18 (2006.01)

(30)優先權：2008/10/21

美國

61/107,085

(71)申請人：多曼提斯有限公司(英國) DOMANTIS LIMITED (GB)

英國

(72)發明人：狄 威爾德 魯多夫 馬立雅 DE WILDT, RUDOLF MARIA (NL)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：33 項 圖式數：8 共 105 頁

(54)名稱

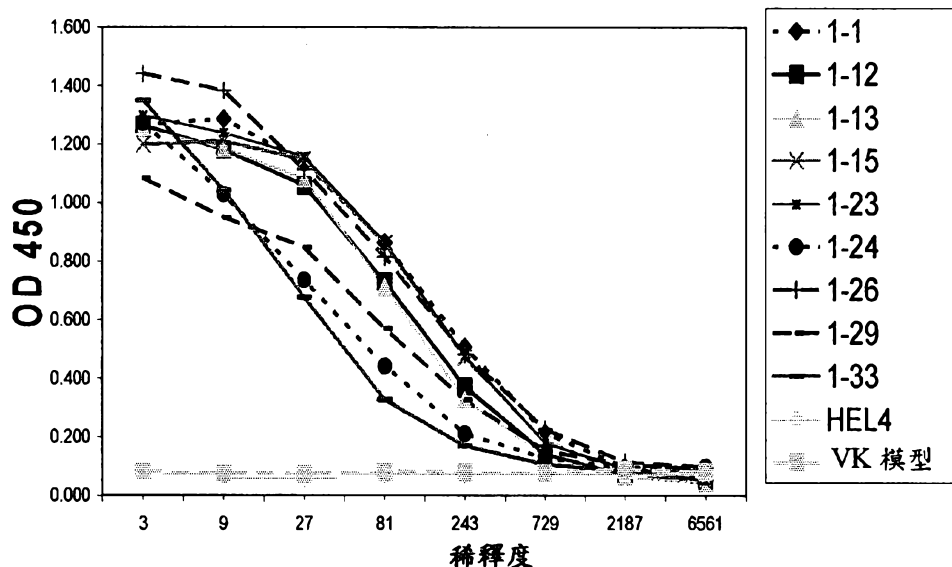
對DC-SIGN具有結合專一性之配體

LIGANDS THAT HAVE BINDING SPECIFICITY FOR DC-SIGN

(57)摘要

本發明提供抗樹突細胞專一性 ICAM-3 抓取(grabbing)非整合素(DC-SIGN；CD209)之免疫球蛋白單一可變結構域。亦闡述包含該等抗 DC-SIGN 免疫球蛋白單一可變結構域之多肽、配體及組合物，以及編碼該等免疫球蛋白之核酸及表現載體及宿主細胞。本發明另關於包含該等 DC-SIGN 結合劑之用途、調配物、組合物及裝置。

抗DC-SIGN dAb作為噬菌體之結合



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於結合DC-SIGN之藥劑。具體而言，本發明係關於結合DC-SIGN之免疫球蛋白單一可變結構域。本發明另外係關於該等DC-SIGN結合劑之用途、調配物、組合物及裝置。

【先前技術】

樹突細胞專一性ICAM-3抓取 (grabbing) 非整合素 (DC-SIGN或CD209) 係II型膜蛋白，其為甘露糖專一性鈣依賴性 (C型) 凝集素。DC-SIGN介導樹突細胞 (DC) 與T細胞之間之交互作用且與相關分子DC-SIGNR具有77%之同源性。已顯示DC-SIGN與DC-SIGNR二者可結合HIV、C型肝炎糖蛋白、伊波拉病毒 (Ebola virus) 二醇蛋白及細胞黏著蛋白ICAM-3。DC-SIGN僅在樹突細胞上表現，而DC-SIGNR存於肝臟內皮細胞、淋巴結竇及胎盤內皮細胞中。

樹突細胞 (DC) 係能活化原初與記憶性T淋巴細胞之專門抗原呈遞細胞。利用其特性已成為針對包括癌症在內之疾病的免疫治療策略之焦點。

人們已製造出結合DC-SIGN之抗體，但業內需要改良結合劑。

【發明內容】

在一態樣中，本發明提供抵抗樹突細胞專一性ICAM-3抓取非整合素 (DC-SIGN；CD209) 之免疫球蛋白單一可變結構域。

在一實施例中，如藉由表面電漿共振所測定，免疫球蛋白單一可變結構域以1至50 μM 之解離常數(K_d)結合人類DC-SIGN。

在一態樣中，本發明提供包含胺基酸序列之多肽，該胺基酸序列與圖4中所示及SEQ ID NO: 19至36中給出的以下序列中任一者之胺基酸序列具有至少70、75、80、85或90%的一致性：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32或LIP1-33。在一實施例中，一致性百分比為至少91、92、93、94、95、96、97、98或99%。在一實施例中，多肽為以下序列中之任一者：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32或LIP1-33。本發明另外提供(基本上)純淨之以下序列中之任一者：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32或LIP1-33單體。在一實施例中，以下序列中之任一者皆為至少98、99、99.5%純淨或100%純淨之單體：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32或LIP1-

33。適宜地，該等多肽結合DC-SIGN。

在一態樣中，本發明提供由核苷酸序列編碼之多肽，該核苷酸序列與圖3中所示及SEQ ID NO: 1至18中給出的以下序列中任一者之核苷酸序列具有至少60、65、70、75或80%之一致性：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32或LIP1-33。在一實施例中，一致性百分比為至少70、80、85、90、91、92、93、94、95、96、97、98或99%。適宜地，由該核苷酸序列編碼之多肽結合DC-SIGN。

在一態樣中，本發明提供抵抗樹突細胞專一性ICAM-3抓取非整合素(DC-SIGN；CD209)之免疫球蛋白單一可變結構域，其所包含胺基酸序列與以下序列中任一者之胺基酸序列具有至少70、75、80、85或90%之一致性：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32或LIP1-33。在一實施例中，一致性百分比為至少91、92、93、94、95、96、97、98或99%。

在一態樣中，本發明提供抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域，其包含與圖4中所示及SEQ ID NO: 19至36中給出的以下序列中任一者之胺基酸序列一致的胺基酸序列：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-

21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32或LIP1-33。

在一態樣中，本發明提供抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域，其包含與LIP1-29之胺基酸序列一致的胺基酸序列。在另一態樣中，本發明提供抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域，其包含與LIP1-30之胺基酸序列一致的胺基酸序列。

在一態樣中，本發明提供抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域，其所包含胺基酸序列與以下序列中任一者之胺基酸序列一致：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32或LIP1-33；或在不超過25個胺基酸位置處與以下序列中任一者之胺基酸序列不同：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32或LIP1-33；且具有與以下序列中任一者之CDR1序列具有至少50%一致性的CDR1序列：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32或LIP1-33。在一實施例中，相差不超過24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、

13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個胺基酸位置。在一實施例中，CDR序列一致性為至少55、60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98或99%。

在一態樣中，本發明提供抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域，其所包含胺基酸序列與以下序列中任一者之胺基酸序列一致：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32、LIP1-33；或在不超過25個胺基酸位置處與以下序列中任一者之胺基酸序列不同：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32、LIP1-33；且具有與以下序列中任一者之CDR2序列具有至少50%一致性的CDR2序列：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32、LIP1-33。在一實施例中，相差不超過24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個胺基酸位置。在一實施例中，CDR序列一致性為至少55、60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98或99%。

在一態樣中，本發明提供抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域，其所包含胺基酸序列與以下序列中任一者之胺

基 酸 序 列 一 致：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32、LIP1-33；或在不超過25個胺基酸位置處與以下序列中任一者之胺基酸序列不同：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32、LIP1-33；且且具有與以下序列中任一者之CDR3序列具有至少50%一致性的CDR3序列：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32、LIP1-33。在一實施例中，相差不超過24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個胺基酸位置。在一實施例中，CDR序列一致性為至少55、60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98或99%。

在一態樣中，本發明提供抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域，其所包含胺基酸序列與以下序列中任一者之胺基酸序列一致：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32、LIP1-33；或在不超過25個胺基酸位置處與以下序列中任一者之胺基酸序列不同：LIP1-12、

LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32、LIP1-33；且具有與以下序列中任一者之CDR1序列具有至少50%一致性的CDR1序列：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32、LIP1-33；且具有與以下序列中任一者之CDR2序列具有至少50%一致性的CDR2序列：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32、LIP1-33。在一實施例中，相差不超過24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個胺基酸位置。在一實施例中，CDR序列一致性為至少55、60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98或99%。

在一態樣中，本發明提供抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域，其所包含胺基酸序列與以下序列中任一者之胺基酸序列一致：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32、LIP1-33；或在不超過25個胺基酸位置處與以下序列中任一者之胺基酸序列不同：LIP1-12、

LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32、LIP1-33；且具有與以下序列中任一者之CDR1序列具有至少50%一致性的CDR1序列：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32、LIP1-33；且具有與以下序列中任一者之CDR3序列具有至少50%一致性的CDR3序列：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32、LIP1-33。在一實施例中，相差不超過24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個胺基酸位置。在一實施例中，CDR序列一致性為至少55、60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98或99%。

在一態樣中，本發明提供抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域，其所包含胺基酸序列與以下序列中任一者之胺基酸序列一致：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32、LIP1-33；或在不超過25個胺基酸位置處與以下序列中任一者之胺基酸序列不同：LIP1-12、

LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32、LIP1-33；且具有與以下序列中任一者之CDR2序列具有至少50%一致性的CDR2序列：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32、LIP1-33；且具有與以下序列中任一者之CDR3序列具有至少50%一致性的CDR3序列：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32、LIP1-33。在一實施例中，相差不超過24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個胺基酸位置。在一實施例中，CDR序列一致性為至少55、60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98或99%。

在一態樣中，本發明提供抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域，其所包含胺基酸序列與以下序列中任一者之胺基酸序列一致：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32、LIP1-33；或在不超過25個胺基酸位置處與以下序列中任一者之胺基酸序列不同：LIP1-12、

LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32、LIP1-33；且具有與以下序列中任一者之CDR1序列具有至少50%一致性的CDR1序列：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32、LIP1-33；且具有與以下序列中任一者之CDR2序列具有至少50%一致性的CDR2序列：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32、LIP1-33；且具有與以下序列中任一者之CDR3序列具有至少50%一致性的CDR3序列：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32、LIP1-33。在一實施例中，相差不超過24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個胺基酸位置。在一實施例中，CDR序列一致性為至少55、60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98或99%。

在一態樣中，本發明提供抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域，其包含來自以下序列中任一者之CDR3序列：

LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32或LIP1-33；或與以下序列中任一者之CDR3序列具有至少50%一致性之CDR3序列：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32、LIP1-33。在一實施例中，相差不超過14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個胺基酸位置。在一實施例中，CDR序列一致性為至少55、60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98或99%。在一實施例中，抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域包含來自以下序列中任一者之CDR3序列：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32或LIP1-33。

在另一態樣中，本發明提供抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域，其包含以下序列中任一者之CDR1、CDR2、及/或CDR3序列(例如CDR1、CDR2、CDR3、CDR1及2、CDR1及3、CDR2及3、或CDR1、2及3)：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32、LIP1-33。

在一實施例中，任一本發明抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域之CDR序列1、2或3展示於圖5、6或8中。在本發明任一態樣之一實施例中，抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域結合DC-SIGN。

在一實施例中，本發明任一態樣之抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域專一性結合DC-SIGN而非DC-SIGNR。

在一實施例中，本發明任一態樣之抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域以低親和力結合DC-SIGN。在一實施例中，本發明抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域與DC-SIGN之親和力為1 μ M或更高。

在另一態樣中，本發明提供對DC-SIGN具有結合專一性且可抑制具有以下序列中任一者之胺基酸序列之抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域與DC-SIGN結合之配體：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32或LIP1-33。

在本發明另一態樣中提供抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域，該免疫球蛋白單一可變結構域具有以下序列中任一者(即SEQ ID NO: 19至36中之任一者)之結合專一性：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32或LIP1-33。

在一實施例中，本發明多肽或抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域之胺基酸序列可在N或C末端包含額外胺基酸以促進該多肽或單一可變結構域之表現及/或利用。在一實施例中，多肽或抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域可在SEQ ID NO: 19至36中任一者給出的胺基酸序列之N末端包含胺基酸ST。在另一實施例中，多肽或抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域可包含諸如聚組胺酸標籤(His標籤)等標籤序列。在一實施例中，多肽或抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域可在C末端包含His標籤。

在一態樣中，本發明提供由核苷酸序列編碼之多肽，該核苷酸序列與圖3中所示及SEQ ID NO: 1至18中給出的以下序列中任一者之核苷酸序列具有至少80%一致性：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32或LIP1-33，且其中該多肽包含與以下序列中任一者之胺基酸序列具有至少90%一致性之胺基酸序列：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32或LIP1-33。在一實施例中，該核苷酸序列之一致性百分比為至少80、85、90、91、92、93、94、95、96、97、98或99%。在一實施例中，該胺基酸序列之一致性百分比為至少91、92、93、94、95、96、97、98或99%或100%。舉例而言，

核苷酸序列可為以下序列中任一者之核苷酸序列的密碼子優化形式：LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32或LIP1-33。序列之密碼子優化為業內已知。在一實施例中，優化核苷酸序列在細菌(例如大腸桿菌(*E. coli*)或假單胞菌屬(*Pseudomonas*))，例如螢光假單胞菌(*P. fluorescens*))、哺乳動物(例如CHO)或酵母宿主細胞(例如畢赤酵母屬(*Pichia*)或酵母屬(*Saccharomyces*))，例如畢赤酵母(*P. pastoris*)或釀酒酵母(*S. cerevisiae*))中之表現。

在一態樣中，本發明提供包含本發明多肽之融合蛋白。

在一態樣中，本發明提供經分離或重組核酸，其編碼包含本發明任一態樣之免疫球蛋白單一可變結構域之多肽。在一態樣中，本發明提供包含核酸之載體。在一實施例中，載體係包含諸如GAS前導序列(如(例如)WO 2005/093074中所述)等前導序列之表現載體以確保在細胞上清液中之表現。在一態樣中，本發明提供包含核酸或載體之宿主細胞。在一實施例中，宿主細胞為大腸桿菌。適宜大腸桿菌菌系可為熟習此項技術者所熟知且包括(例如)HB2151細胞或BL21細胞。在一態樣中，本發明提供產生包含免疫球蛋白單一可變結構域之多肽之方法，該方法包含將宿主細胞維持在適合表現該核酸或載體之條件下，藉此產生包含免疫球蛋白單一可變結構域之多肽。該方法可另外包含多肽之純化。該方法可另外包含分離多肽、可

變結構域或結合劑及視需要產生親和力及/或ND50(50%中和劑量)相對於經分離多肽、可變結構域或結合劑經改良之變體(例如突變變體)。改良免疫球蛋白單一可變結構域結合親和力之技術為業內已知，例如用於親和力成熟之技術。

在一態樣中，本發明提供醫藥組合物，其包含本發明任一態樣之免疫球蛋白單一可變結構域、多肽或結合劑、及醫藥上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。

在一實施例中，本發明免疫球蛋白單一可變結構域包含抗體恆定結構域，例如抗體Fc，其中Fc之N末端視需要連接(視需要直接連接)可變結構域之C末端。

本發明多肽或可變結構域可為經分離的及/或重組的。

在一態樣中提供DC-SIGN結合劑，其包含本發明任一態樣之多肽或可變結構域。適宜地，「DC-SIGN結合劑」係結合DC-SIGN且包含本發明抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域之藥劑。在一實施例中，結合劑係存於載劑中之抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域。適宜地，載劑可為脂基載劑，例如膜囊或脂質體。在一實施例中，抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域載於載劑中或位於載劑上。

在一實施例中，包含存於載劑中之抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域之組合物賦予抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域延長的半衰期。

在另一態樣中，經由與另一部分融合可賦予抗DC-SIGN

免疫球蛋白單一可變結構域延長的半衰期。

本文另外闡述確定樣品中是否存在DC-SIGN或樣品中之DC-SIGN含量之診斷套組，其包含本發明多肽、免疫球蛋白可變結構域(dAb)或結合劑及使用說明(例如確定樣品中DC-SIGN之存在及/或含量的使用說明)。在某些實施例中，該套組另外包含一或多種輔助試劑，例如適宜緩衝液或適宜檢測試劑(例如結合本發明多肽或dAb或與之連接或偶合之部分的以可檢測方式標記之抗體或其抗原結合片段)。

本發明亦係關於包含固體表面之裝置，將本發明多肽、拮抗劑或dAb固定於該固體表面上，從而使經固定多肽或dAb結合DC-SIGN。可使用可固定抗體或其抗原結合片段之任何適宜固體表面，例如玻璃、塑料、碳水化合物(例如瓊脂糖珠粒)。若期望，支撐物可含有或經修飾後含有期望官能團以促進固定。裝置及/或支撐物可具有任何適宜形狀，例如薄層、杆、條帶、板、載玻片、珠粒、糰粒、圓盤、凝膠、管、球、薄片、板或碟、及諸如此類。在某些實施例中，裝置為浸漬片。在一實施例中，可使用此一裝置來純化或分離樹突細胞。

在另一態樣中提供用作藥物之組合物，其包含本發明抗DC-SIGN單一可變結構域。在一實施例中，可利用抗DC-SIGN單一可變結構域經由其與DC-SIGN之專一性結合來將化合物遞送至樹突細胞中。該遞送之一適宜用途可為產生免疫應答。具體而言，可產生抗腫瘤應答。因此，本發明

提供用於治療癌症(例如黑色素瘤)之組合物。在另一態樣中，本發明提供用於治療感染之組合物，其中感染因子經由與DC-SIGN之結合進入細胞。該等感染之實例包括病毒性感染，例如HIV、C型肝炎及伊波拉病毒。因此，本發明另外提供包含本發明抗DC-SIGN單一可變結構域之組合物，其用於治療HIV、C型肝炎或伊波拉病毒。本發明亦提供包含本發明抗DC-SIGN單一可變結構域之組合物在製造用於治療感染之藥物中之用途。本發明另外提供治療癌症或感染之方法，其包含投與包含本發明抗DC-SIGN單一可變結構域之組合物。

【實施方式】

在本說明書中已參照各實施例以能描述清晰簡潔說明之方式闡述了本發明。意欲理解且應理解，可以各種方式組合或分開各實施例而不背離本發明。

除非另有定義，否則本文所用所有技術及科學術語皆具有等同於熟習此項技術者(例如在細胞培養、分子遺傳學、核酸化學、雜交技術及生物化學領域)通常所理解之含義。在分子、遺傳及生化方法(一般而言，參見Sambrook等人，Molecular Cloning: A Laboratory Manual，第2d版(1989)，Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.；及Ausubel等人，Short Protocols in Molecular Biology (1999)，第4版，John Wiley & Sons公司，其以引用方式併入本文中)及化學方法中使用標準技術。

本文所用「肽」係指約2個或約50個經由肽鍵連接在一

起之胺基酸。

本文所用「多肽」係指至少約50個藉由肽鍵連接在一起之胺基酸。多肽一般包含三級結構且摺疊成功能結構域。

「經分離」或「經純化」之多肽、抗體或其生物活性部分基本上不含衍生該多肽、抗體或其生物活性部分之細胞或組織來源之細胞物質或其他污染蛋白，或當以化學合成時，基本上不含化學前體或其他化學物質。表述「基本上不含細胞物質」包括多肽、抗體或其生物活性部分之製劑，其中蛋白質係自其所分離或重組產生之細胞之細胞組份分離。在一個實施例中，表述「基本上不含細胞物質」包括多肽、抗體或其生物活性部分之製劑具有少於約30%(以乾重計)之非抗體(在本文中亦稱作「污染蛋白」)，在一種情形下少於約20%之非抗體蛋白，在另一種情形下少於約10%之非抗體蛋白，及在另一種情形下少於約5%之非抗體蛋白。當該多肽、抗體或其生物活性部分由重組來源純化時，其亦基本上不含培養基，即培養基少於約20%，在一種情形下少於約10%，在另一種情形下少於約5%之蛋白質製劑體積。

樹突細胞專一性 ICAM-3 抓取非整合素 (DC-SIGN 或 CD209) 係 II 型膜蛋白，其為甘露糖專一性鈣依賴性 (C 型) 凝集素。DC-SIGN 介導樹突細胞 (DC) 與 T 細胞之間之交互作用且闡述於例如 Geijtenbeek 等人，Cell (2000)，100, 565-585；Soilleux, Clinical Science (2003)，104, 437-446，序列數據示於 NM_021155 (mRNA) 及 NP_066978 (蛋

白質)中。人類DC-SIGN之胺基酸序列亦展示於圖7 (SEQ ID NO: 41)中。

適宜地，本發明抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域可以任一抗體模式存在。

本文所用抗體係指IgG、IgM、IgA、IgD或IgE或片段(例如Fab、F(ab')₂、Fv、二硫鍵鍵結之Fv、scFv、閉合構象多特異性抗體、二硫鍵鍵結之scFv、雙鏈抗體)，其得自天然產生抗體之任何物種或藉由重組DNA技術產生；且係自血清、B細胞、雜交瘤、轉染瘤、酵母或細菌分離。

本文所用「抗體模式」係指任何適宜多肽結構，其中可納入一或多個抗DC SIGN抗體單一可變結構域以賦予該結構針對抗原之結合專一性。多種適宜抗體模式為業內已知，例如嵌合抗體、人類化抗體、人類抗體、單鏈抗體、雙特異性抗體、抗體重鏈、抗體輕鏈、抗體重鏈及/或輕鏈之同二聚體及異二聚體、前述任一者之抗原結合片段(例如Fv片段(例如單鏈Fv (scFv)、二硫鍵鍵結之Fv)、Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段)、單一抗體可變結構域(例如dAb、V_H、V_{HH}、V_K、V_L)、及前述任一者之經修飾形式(例如藉由共價連接聚乙二醇或其他適宜聚合物來修飾或人類化V_{HH})。

可將本發明可變結構域與非免疫球蛋白多配體結構組合以形成多價複合體，其結合具有相同抗原之靶分子，由此提供較強親和力，同時至少一個可變結構域結合抗原以延長該多聚體之半衰期。舉例而言，人們一直使用諸如SpA

等天然細菌性受體作為移植CDR之支架來生成專一性結合一或多個表位之配體。此程序之細節闡述於US 5,831,012中。其他適宜支架包括彼等基於纖連蛋白及親和體(Affibody™)者。適宜程序之細節闡述於WO 98/58965中。其他適宜支架包括脂質運載蛋白及CTLA4(如 van den Beuken等人, J. Mol. Biol. (2001) 310, 591-601中所述)及諸如WO 00/69907 (Medical Research Council)中所述之彼等支架, 其係基於(例如)細菌性GroEL或其他伴侶蛋白多肽之環結構。

詞組「免疫球蛋白單一可變結構域」係指獨立於其他V區或結構域專一性結合抗原或表位之抗體可變結構域(V_H 、 V_{HH} 、 V_K 、 V_L)。本文中亦闡述作為DC-SIGN之結合配體之本發明免疫球蛋白單一可變結構域。「抗DC-SIGN」免疫球蛋白單一可變結構域係可識別DC-SIGN或專一性結合DC-SIGN者。在一實施例中, DC-SIGN係人類DC-SIGN。免疫球蛋白單一可變結構域可呈具有其他可變區或可變結構域之模式(例如同多聚體或異多聚體), 其中該單一免疫球蛋白可變結構域結合抗原時不需要該等其他區或結構域(即其中免疫球蛋白單一可變結構域以獨立於其他可變結構域之方式結合抗原)。「結構域抗體」或「dAb」與本文所用術語「免疫球蛋白單一可變結構域」相同。「單一免疫球蛋白可變結構域」與本文所用術語「免疫球蛋白單一可變結構域」相同。「單一抗體可變結構域」或「抗體單一可變結構域」與本文所用術語「免疫

球蛋白單一可變結構域」相同。在一實施例中，免疫球蛋白單一可變結構域係人類抗體可變結構域，但亦包括來自其他物種之單一抗體可變結構域，例如齧齒動物(例如如WO 00/29004中所揭示，其內容全文以引用方式併入本文中)、絞口鯊及駱駝科(*Camelid*) V_{HH} dAb。駱駝科 V_{HH} 係得自包括以下在內之物種之免疫球蛋白單一可變結構域多肽：駱駝、駱馬、羊駝、單峰駱駝、及原駝，該等物種產生天然缺乏輕鏈之重鏈抗體。 V_{HH} 可經人類化。

所生成單一結構域抗體(單一可變結構域多肽，dAb)可具有極佳生物物理特性且提供多種優於單株抗體之優點。舉例而言，所生成dAb可抵抗聚集、蛋白酶解及變性，使得其更順應臨床環境。此外，其模式使得其撓性更強。單株抗體(其係自哺乳動物表現細胞製造)可能亦存在顯著模式化及製造問題，而dAb之製造更方便。

「結構域」係經摺疊蛋白質結構，其具有獨立於蛋白質其餘部分之三級結構。一般而言，結構域賦予蛋白質以離散功能特性，且在許多情況下可添加、移除結構域或將其轉移至其他蛋白質中而不喪失蛋白質其餘部分及/或結構域之功能。「單一抗體可變結構域」係經摺疊多肽結構域，其包含具有抗體可變結構域特徵之序列。因此其包括完整抗體可變結構域及經修飾可變結構域(例如其中一或多個環已經不具有抗體可變結構域特徵之序列替代)、或已經截短或包含N-或C末端延伸之抗體可變結構域、以及可變結構域之至少保留全長結構域之結合活性及專一性的

摺疊片段。

諸如抗體或免疫球蛋白單一可變結構域等結合劑之結合、專一性結合及結合親和力可藉由量測解離常數(Kd)來測定。測定Kd之適宜方法包括表面電漿共振。一種該方法包括購自GE之Biacore裝置。其他適宜方法包括ELISA。如何實施測定結合親和力之競爭ELISA及競爭BiaCore實驗之細節參見WO 2006038027。

在一實例中，使用單株噬菌體ELISA來測試結合。噬菌體ELISA可根據任一適宜程序來實施。通常，可藉由ELISA來篩選每輪噬菌體表現結合劑選擇中產生之噬菌體群與選定抗原或表位之結合，從而鑒定「多株」噬菌體抗體。然後可藉由ELISA篩選來自該等群之單一感染細菌菌落之噬菌體，從而鑒定「單株」噬菌體抗體。亦期望篩選可溶性抗體片段與抗原或表位之結合，且此亦可藉由ELISA使用針對(例如)C-或N末端標籤之試劑來實施(例如參見Winter等人，(1994) Ann. Rev. Immunology 12, 433-55及其中所引用參考文獻)。在一實施例中，噬菌體ELISA可在蛋白質L或蛋白質A存在下實施。

在某些實施例中，多肽、抗體、免疫球蛋白單一可變結構域或dAb專一性結合DC-SIGN(例如人類DC-SIGN)，且以以下解離常數(Kd)(如藉由表面電漿共振所測定)自人類DC-SIGN解離：300 nM至1 pM或300 nM至5 pM或50 nM至1 pM或50 nM至5 pM或50 nM至20 pM或約10 pM或約15 pM或約20 pM。在其他實施例中，多肽、抗體、免疫球蛋白

白單一可變結構域或dAb專一性結合DC-SIGN(例如人類DC-SIGN)，且以以下解離常數(K_d)自人類DC-SIGN解離：400 nM至1 μM或500 nM至1 μM或600 nM至1 μM或700 nM至1 μM或800 nM至1 μM或900 nM至1 μM。在其他實施例中，多肽、抗體、免疫球蛋白單一可變結構域或dAb專一性結合DC-SIGN(例如人類DC-SIGN)，且以以下解離常數(K_d)自人類DC-SIGN解離：1至2 μM或1 μM至5 μM或1 μM至10 μM或5 μM至10 μM或10至20、30、40或50 μM。在某些實施例中，多肽、抗體、免疫球蛋白單一可變結構域或dAb專一性結合DC-SIGN(例如人類DC-SIGN)，且以以下K_{解離}速率常數(如藉由表面電漿共振所測定)自人類DC-SIGN解離：5x10⁻¹ s⁻¹至1x10⁻⁷ s⁻¹或1x10⁻³ s⁻¹至1x10⁻⁷ s⁻¹或1x10⁻⁴ s⁻¹至1x10⁻⁷ s⁻¹或1x10⁻⁵ s⁻¹至1x10⁻⁷ s⁻¹或1x10⁻⁴ s⁻¹或1x10⁻⁵ s⁻¹。在某些實施例中，多肽、抗體、免疫球蛋白單一可變結構域或dAb以以下K_{結合}專一性結合DC-SIGN(例如人類DC-SIGN)：1x10⁻³ M⁻¹s⁻¹至1x10⁻⁷ M⁻¹s⁻¹或1x10⁻³ M⁻¹s⁻¹至1x10⁻⁶ M⁻¹s⁻¹或約1x10⁻⁴ M⁻¹s⁻¹或約1x10⁻⁵ M⁻¹s⁻¹。在一實施例中，多肽、抗體、免疫球蛋白單一可變結構域或dAb專一性結合DC-SIGN(例如人類DC-SIGN)，且以此段落中定義之解離常數(K_d)及K_{解離}自人類DC-SIGN解離。在一實施例中，多肽、抗體、免疫球蛋白單一可變結構域或dAb專一性結合DC-SIGN(例如人類DC-SIGN)，且以此段落中定義之解離常數(K_d)及K_{結合}自人類DC-SIGN解離。在某些實施例中，多肽、抗體、免疫球蛋白單一可變結構域或dAb

以此段落中列述之 K_d 及/或 $K_{解離}$ 及/或 $K_{結合}$ 專一性結合DC-SIGN(例如人類DC-SIGN)，且包含與LIP1-29之胺基酸序列具有至少或至少約80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致性的胺基酸序列。在一實施例中，「高親和力」結合劑係呈單體形式時可結合細胞表面上所表現DC-SIGN分子者，從而使得其可結合諸如樹突細胞等細胞。

通常，諸如本發明多肽、抗體、免疫球蛋白單一可變結構域或dAb等「高親和力」結合劑係可以以下結合親和力(K_d)值結合靶分子、抗原或表位者：不超過約300 nM至1 pM或300 nM至5 pM或50 nM至1 pM或50 nM至5 pM或50 nM至20 pM或約10 pM或約15 pM或約20 pM。適宜地，本發明「低親和力」結合劑係可以以下 K_d 值結合靶分子或抗原者：400 nM至1 μ M或500 nM至1 μ M或600 nM至1 μ M或700 nM至1 μ M或800 nM至1 μ M或900 nM至1 μ M。在其他實施例中，本發明「低親和力」結合劑專一性結合DC-SIGN(例如人類DC-SIGN)，且以以下解離常數(K_d)自人類DC-SIGN解離：1至2 μ M或1 μ M至5 μ M或1 μ M至10 μ M或5 μ M至10 μ M,或10至20、30、40或50 μ M。

在一實施例中，可在本發明免疫球蛋白單一可變結構域呈多價噬菌體形式或與蛋白質L交聯時測定親和力。

如本文所述及例示，本發明dAb可以低親和力結合其靶DC-SIGN。使用具有低親和力之免疫球蛋白單一可變結構域可能係有利的。

具體而言，可在一種載劑中組合多種或複數種低親和力免疫球蛋白單一可變結構域分子，從而使得各單一可變結構域分子與其同類結合分子之間發生多種交互作用。以此方式，可使用單一可變結構域分子來靶向具有多種或複數種同類結合分子之靶細胞。舉例而言，倘若以多顯示模式將諸如本發明免疫球蛋白單一可變結構域分子等低親和力結合劑納入載劑分子上，則多種結合劑應可結合多種DC-SIGN分子，從而使得載劑可結合或連接細胞。有利地，此一載劑可結合彼等具有高DC-SIGN表現之細胞，而不結合彼等具有低DC-SIGN表現之細胞。以此方式，可使用本發明低親和力結合劑來靶向特定細胞，且可組合地提供總體上為高的親和力結合。此外，包含複數種低親和力免疫球蛋白單一可變結構域之載劑可對諸如樹突細胞等具有高拷貝數DC-SIGN之細胞具有高親和力，同時對具有低拷貝數DC-SIGN之細胞僅具有弱親和力。因此，此一載劑可對表現高含量DC-SIGN之細胞具有選擇性。

適宜載劑闡述於(例如)WO 2007/072022中。在一實施例中，載劑呈遞複數種本發明結合劑。舉例而言，載劑可呈遞超過100中或超過1000種免疫球蛋白單一可變結構域分子。

因此，在本發明一態樣中提供以多顯示模式包含低親和力dAb之組合物。多顯示模式可包括本發明免疫球蛋白單一可變結構域分子之多聚體以及包含複數種上述免疫球蛋白單一可變結構域分子之載劑。

在另一態樣中提供包含本發明抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域之DC-SIGN受體結合劑。適宜地，結合劑可為包含一或多種在表面上顯示之抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域之結構。

以多顯示模式使用低親和力免疫球蛋白單一可變結構域分子提供便捷調配物，其中不需要自投藥用組合物調配物移除未納入載劑上之未結合免疫球蛋白單一可變結構域分子。游離免疫球蛋白單一可變結構域分子在體內很快被清除。倘若該等免疫球蛋白單一可變結構域分子對其同類結合分子具有低親和力，則其不可能與受體結合且因此可能保持游離循環且將被清除。

如下所述實施兩種序列之間「同源性」或「一致性」或「相似性」(該等術語在本文中可互換使用)之計算。為達成最佳比較目的對準各序列(例如可在第一及第二胺基酸或核酸序列之一者或二者中引入缺口以達成最佳比對，且出於比較目的可忽視非同源序列)。在一實施例中，出於比較目的經對準之參照序列之長度佔參照序列長度之至少30%、或至少40%、或至少50%、或至少60%、或至少70%、80%、90%、100%。然後比較對應胺基酸位置或核苷酸位置處之胺基酸殘基或核苷酸。若第一序列中佔據一位置之胺基酸殘基或核苷酸與第二序列中之對應位置相同，則該等分子在該位置一致(本文所用胺基酸或核酸「同源性」等效於胺基酸或核酸「一致性」)。兩種序列間之一致性百分比係該等序列共有之一致位置數之函數，

其中應慮及為達成兩種序列最佳比對而需要引入之缺口數及各缺口長度。本文所定義之胺基酸及核苷酸序列比對及同源性、相似性或一致性可使用算法BLAST 2序列以默認參數來準備及測定(Tatusova, T. A.等人, *FEMS Microbiol Lett*, 174:187-188 (1999))。

互補性決定區(CDR)及框架區係彼等免疫球蛋白可變結構域中之區域。具體而言, 單一抗體可變結構域中存在顯示特定可變性之序列區域, 及CDR(互補性決定區)序列。CDR位於抗體可變結構域序列內之限定位置。多種定義序列CDR區之系統為熟習此項技術者所熟知。在一實施例中, 本發明CDR序列如具有免疫學重要性之蛋白質序列(Sequences of Proteins of Immunological Interest)的Kabat數據庫中所定義(Kabat E.A., Wu, T.T., Perry, H., Gottesman, K. 及 Foeller, C. (1991), *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版, NIH出版號91-3242), 其闡述以一致方式為抗體中之殘基編號之標準編號方案。本文所述免疫球蛋白單一可變結構域(dAb)含有互補性決定區(CDR1、CDR2及CDR3)。在一實施例中, 本發明抗DC SIGN免疫球蛋白單一可變結構域之CDR序列係圖8中所示之彼等CDR 1、2及3。

熟習此項技術者根據熟知Kabat胺基酸編號系統及CDR之定義可容易地瞭解本文所揭示 V_H (CDRH1等)及 V_L (CDRL1等)(V_K) dAb之CDR(CDR1、CDR2、CDR3)之胺基酸序列。根據Kabat編號系統(基於序列可變性之最常用方

法)，重鏈CDR-H3具有可變長度，插入物編號於殘基H100與H101之間，字母最高排列至K(即H100、H100A.....H100K、H101)。或者如下所述使用Chothia系統(基於環結構區域之位置)(Chothia等人，(1989)，Conformations of immunoglobulin hypervariable regions；Nature 342 (6252)，第877-883頁)根據AbM(Kabat與Chothia之折衷方案)或根據接觸方法(基於晶體結構及抗原接觸殘基之預測)來確定CDR。確定CDR之適宜方法參見<http://www.bioinf.org.uk/abs/>。

一旦將每一殘基編號，之後可使用以下CDR定義：

Kabat：

CDR H1: 31-35/35A/35B

CDR H2: 50-65

CDR H3: 95-102

CDR L1: 24-34

CDR L2: 50-56

CDR L3: 89-97

Chothia：

CDR H1: 26-32

CDR H2: 52-56

CDR H3: 95-102

CDR L1: 24-34

CDR L2: 50-56

CDR L3: 89-97

AbM：

(使用 Kabat 編號) : (使用 Chothia 編號) :

CDR H1: 26-35/35A/35B 26-35

CDR H2: 50-58 -

CDR H3: 95-102 -

CDR L1: 24-34 -

CDR L2: 50-56 -

CDR L3: 89-97 -

接觸法

(使用 Kabat 編號) : (使用 Chothia 編號) :

CDR H1: 30-35/35A/35B 30-35

CDR H2: 47-58 -

CDR H3: 93-101 -

CDR L1: 30-36 -

CDR L2: 46-55 -

CDR L3: 89-96 -

(「-」意指與 Kabat 相同之編號)

本發明係關於編碼本文所述肽或多肽之經分離及/或重組核酸。

在本文中稱作「經分離」之核酸係已在其初始環境中(例如在細胞中或在諸如核酸庫等核酸混合物中)自其他材料分離出來之核酸(例如諸如基因組 DNA、cDNA 及/或 RNA 等其他核酸)。經分離核酸可分離作為載體(例如質粒)之一部分。

在本文中稱作「重組」之核酸係已藉由重組 DNA 方法產

生之核酸及使用聚合酶鏈式反應(PCR)製備之核酸，該重組DNA方法包括依賴人工重組之方法，例如使用(例如)限制性酶、同源重組、病毒或諸如此類選殖至載體或染色體中。

本發明亦係關於包含(一或多種)重組核酸或表現構成物之重組宿主細胞，該構成物包含編碼本文所述肽或多肽之核酸。本發明亦提供製備肽或多肽之方法，其包含將本發明重組宿主細胞維持在適合表現肽或多肽之條件下。若需要，該方法可另外包含分離或回收肽或多肽之步驟。

舉例而言，可使用任何適於所選宿主細胞之方法(例如轉化、轉染、電穿孔、感染)將編碼肽或多肽之核酸分子(即一或多種核酸分子)、或包含該(等)核酸分子之表現構成物(即一或多種構成物)引入適宜宿主細胞中來產生重組宿主細胞，從而將核酸分子以可操作方式連接至一或多種表現控制元件(例如在載體中、在藉由細胞內處理產生之構成物中、整合至宿主細胞基因組中之控制元件)上。可將所得重組宿主細胞維持在適合表現之條件下(例如在誘導物存在下，在適宜動物中，在補加有適宜鹽、生長因子、抗生素、營養補劑等之適宜培養基中)，由此產生所編碼肽或多肽。若需要，可分離或回收所編碼肽或多肽(例如自動物、宿主細胞、培養基、乳汁)。此方法涵蓋在轉基因動物宿主細胞中表現(例如參見WO 92/03918，GenPharm International)。

亦可在適宜體外表現系統中藉由化學合成或藉由任何其

他適宜方法產生本文所述肽或多肽。可在大腸桿菌或畢赤酵母屬(例如畢赤酵母)中表現多肽、dAb或拮抗劑。在一實施例中，當在大腸桿菌或在畢赤酵母屬(例如畢赤酵母)中表現時以至少約0.5 mg/L之量分泌配體或dAb單體。在一實施例中，所選表現載體可提高分泌至宿主細胞上清液中之表現。在一實施例中，表現載體納入本文所述GAS前導序列。儘管本文所述配體及dAb單體在大腸桿菌或畢赤酵母屬(例如畢赤酵母)中表現時可為可分泌的，但其可使用任何不採用大腸桿菌或畢赤酵母屬之適宜方法來產生，例如合成化學方法或生物產生方法。

詞組「半衰期」係指在體內由於(例如)天然機制所致之配體(例如dAb、多肽或拮抗劑)降解及/或配體清除或螯合而使配體血清濃度降低50%所耗時間。可藉由與抵抗降解及/或清除或螯合之分子結合在體內穩定本發明配體或延長其半衰期。通常，該等分子為天然存在之蛋白質，其自身具有較長體內半衰期。若配體功能活性在體內持續之時間長於對半衰期延長分子無專一性之類似配體，則配體之半衰期延長。舉例而言，比較對人血清白蛋白(HSA)及靶分子具有專一性之配體與對HSA不表現專一性、亦即不結合HSA但結合另一分子之相同配體。舉例而言，其可結合細胞上之第三靶。通常，可將半衰期延長10%、20%、30%、40%、50%或更多。半衰期延長範圍可為2x、3x、4x、5x、10x、20x、30x、40x、50x或更多。或者或此外，半衰期延長範圍可高至30x、40x、50x、60x、70x、

80x、90x、100x、150x。

藥物代謝動力學分析及測定配體半衰期之方法可為熟習此項技術者所熟知。細節可參見 *Kenneth, A* 等人：Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists 及 *Peters* 等人，Pharmacokinetic analysis: A Practical Approach (1996)。亦可參照「Pharmacokinetics」，M Gibaldi & D Perron，Marcel Dekker出版，原版第2修訂版(1982)，其闡述藥物代謝動力學參數，例如 t_{α} 及 t_{β} 半衰期及曲線下面積(AUC)。

半衰期($t_{1/2\alpha}$ 及 $t_{1/2\beta}$)及AUC可自配體血清濃度對時間之曲線來確定。可使用WinNonlin分析軟體包(可購自Pharsight公司，Mountain View, CA94040, USA)來(例如)將曲線模型化。在第一階段(α 階段)中，配體主要發生在患者中之分配，其中發生一定程度之消除。第二階段(β 階段)係末期，其中配體已分配且血清濃度隨配體自患者清除而下降。 t_{α} 半衰期係第一階段之半衰期且 t_{β} 半衰期係第二階段之半衰期。因此，有利地，本發明提供配體或包含本發明配體之組合物，其 t_{α} 半衰期在15分鐘或更長之範圍內。在一實施例中，該範圍之下限為30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、10小時、11小時或12小時。此外或或者，本發明配體或組合物之 t_{α} 半衰期的範圍可高至12小時(含)。在一實施例中，該範圍之上限為11、10、9、8、7、6或5小時。適宜範圍之實例為1至6小時、2至5小時或3至4小時。

有利地，本發明提供配體或包含本發明配體之組合物，該配體之 $t_{1/2}$ 半衰期在2.5小時或更高範圍內。在一實施例中，該範圍之下限為3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、10小時、11小時、或12小時。此外或或者，本發明配體或組合物之 $t_{1/2}$ 半衰期的範圍為最高21天(含)。在一實施例中，該範圍之上限為12小時、24小時、2天、3天、5天、10天、15天或20天。有利地，本發明配體或組合物之 $t_{1/2}$ 半衰期可在12至60小時範圍內。在另一實施例中，半衰期可在12至48小時範圍內。在又一實施例中，半衰期在12至26小時範圍內。

除上述標準外或另外，本發明還提供配體或包含本發明配體之組合物，該配體之AUC值(曲線下面積)在1 mg/min/ml或更高範圍內。在一實施例中，該範圍之下限為5、10、15、20、30、100、200或300 mg/min/ml。此外或或者，本發明配體或組合物之AUC的範圍為最高600 mg/min/ml。在一實施例中，該範圍之上限為500、400、300、200、150、100、75或50 mg/min/ml。有利地，本發明配體之AUC之範圍可選自(但較佳不限於)由以下組成之群：15至150mg/min/ml、15至100 mg/min/ml、15至75 mg/min/ml、及15至50 mg/min/ml。

在一實施例中，(一或多種)半衰期延長部分(例如白蛋白、轉鐵蛋白及其片段及類似物)偶合或連接本發明抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域或dAb。用於抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域結合模式中之適宜白蛋白、白

蛋白片段或白蛋白變體之實例闡述於WO 2005077042中，其揭示內容以引用方式併入本文中且形成本文本揭示內容之一部分。

用於抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域結合模式之適宜白蛋白、片段及類似物之其他實例闡述於WO 03076567中，其揭示內容以引用方式併入本文中且形成本文本揭示內容之一部分。

倘若使用(一或多種)半衰期延長部分(例如白蛋白、轉鐵蛋白及其片段及類似物)或其他融合蛋白來模式化本發明抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域多肽及dAb，可使用適宜方法將其偶合，例如藉由(例如)使用編碼融合蛋白之單一核苷酸構成物將其直接融合至抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域(例如dAb)中，其中該融合蛋白經編碼為具有位於抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域N-或C末端之半衰期延長部分之單一多肽鏈。或者，可藉由使用各部分之間之肽連接體來達成偶合，例如WO 03076567或WO 2004003019中所述之肽連接體(該等連接體揭示內容係以引用方式併入本揭示內容中以提供用於本發明之實例)。通常，延長體內血清半衰期之多肽係體內天然存在之多肽且其可抵抗自有機體(例如人類)移除不希望物質之內源性機制之降解或移除。舉例而言，延長體內血清半衰期之多肽可選自細胞外基質蛋白質、存於血液中之蛋白質、存於血腦屏障處或神經組織中之蛋白質、位於腎、肝、肺、心臟、皮膚或骨中之蛋白質、應激蛋白、疾病專

一性蛋白、或Fc轉運中所涉及之蛋白質。

在本揭示內容通篇所闡述之本發明各實施例中，涵蓋熟習此項技術者可使用包含本發明結合DC-SIGN之dAb的CDR(例如移植至適宜蛋白質支架或骨架(例如親和體(affibody)、SpA支架、LDL受體A類結構域或EGF結構域)上之CDR)中一或多種或所有3種之多肽或結構域來代替本發明抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域「dAb」之使用。相應地，該揭示內容應作為一個整體來理解，以揭示使用抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域來代替dAb之多肽。就此而言，參見WO 2008/096158。

一般而言，本發明抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域、多肽、配體或結合劑可以純化形式與藥理上適宜之載劑一起使用。通常，該等載劑包括水性或醇性/水性溶液、乳液或懸浮液，任一者皆包括鹽水及/或緩衝介質。非經腸媒劑包括氯化鈉溶液、林格氏右旋糖(Ringer's dextrose)、右旋糖及氯化鈉及乳酸化林格氏右旋糖。若需要維持多肽複合體之懸浮狀態，可能需要自增稠劑(例如羧甲基纖維素、聚乙基吡咯啉酮、明膠及海藻酸鹽)選擇生理上可接受之適宜佐劑。在一實施例中，可將本發明抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域陣列至諸如膠團或脂質體等囊泡上。

靜脈內媒劑包括流體及營養素補充物及電解質補充物，例如彼等基於林格氏右旋糖者。亦可存在防腐劑及其他添加劑，例如抗微生物劑、抗氧化劑、螯合劑及惰性氣體

(Mack (1982) *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第16版)。可使用多種適宜調配物，包括緩釋調配物。

本發明抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域、多肽、配體或結合劑可作為單獨投與組合物來使用或結合其他藥劑來使用。醫藥組合物可包括結合本發明配體之各種細胞毒性劑或其他藥劑之「混合劑」，或甚至具有不同專一性之本發明各種配體(例如使用不同靶抗原或表位選擇之配體)之組合，其在投與前彙集或不彙集。

本發明醫藥組合物之投與途徑可為熟習此項技術者通常已知之彼等途徑中之任一種。對於療法(包括但不限於免疫療法)而言，可根據標準技術將其所選本發明免疫球蛋白單一可變結構域投與任一患者。

可藉由任一適宜模式來投與，包括非經腸、靜脈內、肌內、腹膜內、經皮、經由肺途徑、亦或適宜地藉由導管直接灌注。投與劑量及頻率可取決於患者年齡、性別及狀況、其他藥物之同時投與、禁忌症及臨床醫師應慮及之其他因素。投與可根據需要為局部(例如藉由經肺投與(例如鼻內投與)局部遞送至肺)或全身性投與。

可將本發明免疫球蛋白單一可變結構域、多肽、配體或結合劑凍乾以供儲存且在使用前於適宜載劑中重構。已顯示此技術可有效用於習用免疫球蛋白且可採用業內已知凍乾及重構技術。熟習此項技術者應理解，凍乾及重構可導致不同程度之抗體活性損失(例如習用免疫球蛋白IgM抗體之活性損失往往大於IgG抗體)且可能必須上調用量以進行

補償。

可投與含有本發明免疫球蛋白單一可變結構域、多肽、配體或結合劑或其混合劑之組合物以供預防性及/或治療性治療。在某些治療性應用中，將可對所選細胞群達成至少部分抑制、壓抑、調節、殺死或某些其他可量測參數之足量定義為「治療有效劑量」。達成此劑量所需量可取決於疾病嚴重度及患者自身免疫系統之一般狀態，但一般介於0.005-5.0 mg免疫球蛋白單一可變結構域(例如dAb或拮抗劑)/公斤體重之間，更通常使用0.05-2.0 mg/kg/投藥之劑量。對於預防性應用，含有本發明免疫球蛋白單一可變結構域或其混合劑之組合物亦可以類似或稍低劑量來投與，以阻止、抑制或延遲疾病發作(例如維持消退或靜止，或阻止急性階段)。熟練臨床醫師能確定治療、壓抑或阻止疾病之適宜投藥間隔。

若一或多種症狀相對於治療前所表現之症狀、或相對於未經本文所述組合物治療之個體(人類或動物模型)之症狀或其他適合對照降低(例如降低至少10%或在臨床評估量表上降低至少一點)，則使用該組合物實施之治療或療法視為「有效」。症狀將視靶定疾病或病症而顯著不同，但可由一般熟練臨床醫師或技師測量。該等症狀可如下測量：例如，監測疾病或病症中一或多種生化指示物之含量(例如與疾病相關之酶或代謝產物之含量、受影響細胞數等)，監測身體表現(例如炎症、腫瘤大小等)，或公認之臨床評估量表。疾病或病症症狀持續(例如一或幾天，或更

久)降低至少10%或在所示臨床量表上降低一或幾點表明「有效」治療。類似地,若一或多種症狀之發作或嚴重度相對於未經本文所述組合物治療之類似個體(人類或動物模型)中之症狀延遲、降低或消失,則使用該組合物實施之預防「有效」。

含有本發明免疫球蛋白單一可變結構域、多肽、配體或結合劑或其混合物之組合物可用於預防性及治療性處理中以幫助改變、鈍化、殺死或移除哺乳動物中之選定靶細胞群。該組合物亦可藉由阻斷通常介導諸如HIV、C型肝炎或伊波拉病毒等傳染因子進入之受體來阻斷感染。此外,本文所述之選定多肽庫可用於體外或活體外選擇性自異源細胞集合殺死、消除或有效移除靶細胞群或傳染因子。哺乳動物血液可在體外與該等配體合併,由此殺死或移除血液中不欲之細胞或傳染因子以根據標準技術返回哺乳動物。

可在預防性及治療性環境中採用含有本發明配體(例如拮抗劑)之組合物以幫助改變、鈍化、殺死或移除哺乳動物中之選定靶細胞群。

可將免疫球蛋白單一可變結構域、多肽、配體或結合劑與一或多種額外治療藥劑或活性藥劑一起投與及/或調配。在將免疫球蛋白單一可變結構域(例如dAb)與額外治療藥劑一起投與時,可在投與該額外藥劑之前、同時或之後投與配體。一般而言,以提供重疊治療效應之方式來投與配體及額外藥劑。

本文所用術語「劑量」係指以限定時間間隔藉由一次(單位劑量)或兩次或更多次投藥投與個體之全部配體量。舉例而言，劑量可指經一天(24小時)(日劑量)、兩天、一週、兩週、三週或一或數月之時程(例如藉由單次投與或藉由兩次或更多次投藥)投與個體之配體(例如包含結合靶抗原之免疫球蛋白單一可變結構域之配體)量。投藥間隔可為任一期望時間長度。

僅出於闡釋目的，在以下實例中進一步闡述本發明。

實例

實例1. 針對DC-SIGN之結構域抗體之首要選擇及表徵。

所生成結構域抗體得自4G及6G噬菌體文庫。4G文庫基於VH(V3-23 [基因座] DP47 [V鹼基入口]及JH4b)及VL(012/02 [基因座] DPκ9 [V鹼基入口]及Jκ1)之單一人類框架，其中在接觸已知分子結構中抗原的抗原結合位點中之多個位置處納入側鏈多樣性(參見WO 2005093074)。重要的是，該等位置在成熟庫中亦具有高度多樣性。迄今為止，該等框架編碼之典範結構(VH: 1-3, Vκ: 2-1-1)在人類抗體庫中最為常見。重鏈CDR3經設計為盡可能地短，但仍能形成抗原結合表面。可在不瞭解所選純系序列之情形下對文庫實施選擇及親和力成熟處理。

6G文庫基於VH(V3-23 [基因座] DP47 [V鹼基入口]及JH4b)及VL(012/02 [基因座] DPκ9 [V鹼基入口]及Jκ1)之單一人類框架，其中在接觸已知分子結構中抗原的抗原結合位點中之多個位置處納入側鏈多樣性(參見WO

04101790)。

6G dAb文庫納入額外多樣化以改良4G文庫之摺疊效率。在VH及V κ 序列中僅有少量胺基酸對摺疊效率具有關鍵作用。該等胺基酸位於VH DP-47之H1環中且位於V κ DP κ 9中框架2/CDR2之邊界處。在6G文庫中，靶定該等區域進行多樣化以提高選擇具有經改良摺疊之dAb之可能性。在VH及V κ 支架中分別使位置32及49處之酪胺酸多樣化。在V κ 支架中，亦使殘基27及89多樣化以產生較大的連續且多樣化的表面。在對蛋白-A或蛋白-L處理前藉由對初級噬菌體文庫實施熱處理來選擇經改良摺疊。然後藉由重組得自初級文庫之經彙集CDR1+2文庫片段與經彙集CDR3片段之文庫來產生各文庫。

在選擇中，將對應於DC-SIGN之9xHIS標籤、連接體及C末端之人類DC-SIGN或DC-SIGN肽(胺基酸序列：HHHHHHHHH-SGSG-KKSAASCSRDEEQFLSPAPATPNPPPA (SEQ ID NO: 37))塗佈至Maxisorp免疫管(Nunc)(5-50 μ g/ml，存於PBS或0.1 M NaHCO₃緩衝液中，pH 9.6)中。通常在第一輪選擇中以存於1 ml PBSM中之 10^{12} TU噬菌體使用50 μ g/ml抗原。在隨後幾輪中每輪降低抗原量。將噬菌體/抗原混合物培養1小時。用PBST將免疫管珠粒洗滌8次且用PBS洗滌8次。經10 min在0.5 ml存於PBS中之100 μ g/ml胰蛋白酶中洗脫經結合噬菌體，然後在37°C下經30 min使用其來感染2 ml對數期大腸桿菌TG1細胞。在2xTY-Tet瓊脂糖板上實施連續稀釋

(針對噬菌體效價)及文庫平板接種。在下一輪選擇中，自各板刮下細胞且在37°C下使用其來接種200 ml 2xTY-Tet以供噬菌體擴增。使用上清液來實施噬菌體製備且使用細菌細胞糰粒來分離噬菌體 dsDNA以供將經彙集 dAb 基因亞選殖至細菌表現載體 pDOM5 中(見下文)。

對於噬菌體 ELISA，在4°C下用 DC SIGN 或 DC SIGNR (R&D Cat nr 162-D2)以(1-10 µg/ml，存於 PBS 或 0.1 M NaHCO₃ 緩衝液中，pH 9.6)將 ELISA 孔塗佈過夜。在用含有 2% 脫脂奶粉 (PBSM) 之 PBS 封阻各孔後，在 PBSM 中將噬菌體培養 1 hr。在用 PBS 洗滌後，使用 3,3',5,5'-四甲基聯苯胺作為基質，使用辣根過氧化物酶與抗 M13 單株抗體 (Amersham) 之偶合物來檢測經結合噬菌體。

在兩輪及三輪選擇後獲得識別 DC SIGN 但不識別 DC SIGNR 之特異性陽性噬菌體。將所選 dAb 基因自 pDOM4 噬菌體載體亞選殖至 pDOM5 中。(如 WO 2007/085815 中所述，pDOM4 係 Fd 噬菌體載體之衍生物，其中基因 III 信號肽序列經酵母糖脂錨定表面蛋白 (GAS) 信號肽 (WO 2005/093074) 替代。其在前導序列與基因 III 之間亦含有 *c-myc* 標籤，此使基因 III 返回框架中)。

pDOM5 係在 *LacZ* 啟動子控制下之 pUC119 基表現載體。藉由在 N 末端與通用 GAS 前導信號肽融合來確保將 dAb 表現至上清液中(例如 WO 2005/093074 中所述)。使存於聚合連接體中之 Ser-Thr 殘基位於 dAb 之前以提供 *Sall* 選殖位點。此外，將 *c-myc*-標籤附接至 dAb 之 C 末端。在轉化大腸

桿菌 HB2151 細胞後，使用各菌落來接種 50-500 mL 補加有羧苄西林 (carbenicillin) (100 $\mu\text{g/mL}$) 之極品肉湯 (Terrific Broth) 培養基。根據製造商說明書用 OVERNIGHT EXPRESS™ SYSTEM 1 (大量蛋白表現系統，Novagen) 來實施誘導。將培養物在 30°C 下培養 24-48 小時，同時以 250 rpm 振盪。在藉由離心 (4,000 rpm, 20 min) 使細胞成團後，使用 0.45 μm 濾器過濾上清液且在 4°C 下與流線 (Streamline)-蛋白 A 珠粒 (Amersham Biosciences, 結合容量: 5 mg dAb/mL 珠粒) (對於 V_H dAb) 或蛋白 L-瓊脂糖珠粒 (Affitech, 結合容量: 2 mg dAb/mL 珠粒) (對於 V_L dAb) 一起培養過夜。然後將珠粒包裝至滴注式管柱中，用 10 管柱體積之 PBS 洗滌，且分別在 pH 2.0 或 3.0 之 0.1 M 甘胺酸-HCl 中洗脫 V_H 及 V_L dAb 之經結合 dAb。在用 1 M Tris-HCl (pH 8.0) 中和後，在 PBS 中透析蛋白質樣品且用 Vivaspin 5-kDa 濃縮器 (Vivascience) 濃縮，之後在 4°C 下儲存。在 12% 丙烯醯胺 Tris-甘胺酸凝膠 (Invitrogen) 上實施 SDS-PAGE 後藉由目測分析來估計蛋白質濃度。在 280 nm 下使用自胺基酸組成計算之消光係數來量測蛋白質濃度及產率 (及 mg/L 細菌培養物計)。

對於使用可溶性 dAb 實施之 ELISA 分析，如噬菌體 ELISA 方案中所述來塗佈抗原。用含有 2% Tween (PBST) 之 PBS 來封阻各孔且在 PBST 中將 dAb 培養 1 hr。在用 PBS 洗滌後，依次用 mAb 9E10 (Sigma, 1/2000 稀釋度) 及與辣根過氧化物酶偶合之兔抗小鼠抗體 (Sigma, 1/2000 稀釋度) 來檢

測經結合 dAb。亦實施此 ELISA，其中在蛋白 L (1 $\mu\text{g/ml}$) 存在下培養 dAb。

在作為可溶性 dAb 測試時，dAb 未產生任何 ELISA 正信號。可能作為單體 dAb 之親和力過低。

在蛋白 L 交聯之情況下，鑒定出 129 種結合純系。對該等純系實施測序且在 ELISA 中再次測試其與 DC-SIGN 及 DC-SIGNR 之結合。鑒定出 40 種獨特純系。在蛋白 L 存在下某些純系專一性結合 DC-SIGN (而非 DC-SIGNR)。

鑒定出若干種純系可作為噬菌體專一性結合 DC-SIGN (且不結合 DC-SIGNR)，但作為可溶性 dAb 時未產生可檢測結合。此產生若干種 VH 純系 (參見圖 1)。

實施若干種選擇方法來鑒定僅結合 DC-SIGN 及 DC-SIGN 肽 (DC-SIGN 之獨特 C 末端) 之純系。

選擇方法：

1. 用 DC-SIGN 蛋白實施第 1 輪、第 2 輪及第 3 輪。
2. 用 DC-SIGN 蛋白實施第 1 輪及第 2 輪且對 DC-SIGN 肽實施第 3 輪。
3. 用 DC-SIGN 蛋白實施第 1 輪及第 3 輪且對 DC-SIGN 肽實施第 2 輪。

在噬菌體 ELISA 中使用三種方法總共篩選出 2200 種純系。使用 DC-SIGN 肽進行選擇 (R1 及 R3 使用 DC-SIGN 蛋白實施且 R2 對肽實施) 篩選出 1000 種純系。所選純系之核苷酸及胺基酸序列展示於圖 3 及 4 中。在來自初級篩選之 7 種陽性噬菌體中，發現僅一種純系 (LIP1-33) 可專一性結合

DC-SIGN及DC-SIGN肽。亦發現，LIP1-33與DC-SIGN肽之結合受DC-SIGN及HIS標記及生物素化DC-SIGN肽二者抑制，但不受對照蛋白抑制(數據未顯示)。

將來自DC SIGN選擇之LIP1-33及其他DC-SIGN專一性噬菌體VH純系再選殖至C末端附接有GHHGHHGHHGHHGHH標籤(SEQ ID NO: 38)之pDOM5中。表現並純化可溶性dAb。引入VH dAb HEL4(Jespersen等人, J. Mol. Biol. (2004) 337, 893-903)作為陰性對照。

表1：具有GHHGHHGHHGHHGHH標籤(10xHIS)(SEQ ID NO: 38)之dAb

名稱	dAb類型	pI	表現 mg/L
LIP1-25	VH	6.60	0.5
LIP1-27	VH	7.34	0.6
LIP1-28	VH	7.34	0.4
LIP1-29	VH	8.04	1.4
LIP1-30	VH	7.33	0.5
LIP1-31	VH	6.66	0.2
LIP1-33	VH	8.04	1.5
HEL4	VH	6.36	0.7

雖然已參照本發明實施例具體展示並闡述了本發明，但熟習此項技術者應瞭解，可對本發明在形式及細節上做出各種改變，而並不背離隨附申請專利範圍所涵蓋之本發明範圍。

【圖式簡單說明】

圖1展示結合至DC-SIGN塗佈板之LIP1噬菌體顆粒。

自個別LIP1純系製備噬菌體顆粒，且在ELISA中測試噬菌體顆粒之連續稀釋物。在4°C下用DC SIGN(1-10 µg/ml，存於PBS或0.1 M NaHCO₃緩衝液中，pH 9.6)將ELISA孔塗佈過夜。在用含有2%脫脂奶粉(PBSM)之PBS封阻各孔後，在PBSM中將噬菌體培養1 hr。在用PBS洗滌後，使用3,3',5,5'-四甲基聯苯胺作為基質，使用辣根過氧化物酶與抗M13單株抗體(Amersham)之偶合物來檢測經結合噬菌體。HEL4(Jespersen等人，J. Mol. Biol. (2004) 337, 893-903)及VK模型係未結合陰性對照。

圖2展示結合DC-SIGN肽及DC SIGN之LIP1-33噬菌體。

自LIP1-33製備噬菌體顆粒，且在ELISA中測試噬菌體顆粒之連續稀釋物。在4°C下用DC SIGNR、中性鏈親和素、DC SIGN或DC SIGN肽(1-10 µg/ml，存於PBS或0.1 M NaHCO₃緩衝液中，pH 9.6)將ELISA孔塗佈過夜。在用含有2%脫脂奶粉(PBSM)之PBS封阻各孔後，在PBSM中將噬菌體培養1 hr。在用PBS洗滌後，使用3,3',5,5'-四甲基聯苯胺作為基質，使用辣根過氧化物酶與抗M13單株抗體(Amersham)之偶合物來檢測經結合噬菌體。HEL4及VK模型係未結合陰性對照。

圖3展示來自LIP1 VH及VK dAb之核苷酸序列。「~」表示已引入圖3所示序列中以容許dAb序列之序列比對的空白。

圖4展示來自LIP1 VH及VK dAb之胺基酸序列。「~」表

示已引入圖4所示序列中以容許dAb序列之序列比對的空白。

圖5展示來自各LIP1 VK dAb之序列之胺基酸比對。胺基酸係根據Kabat來編號。倘若在比對中標有圓點(「.」)，則dAb序列與首先列舉之參照dAb一致。藉由單字母胺基酸密碼來表示不同胺基酸。此處所展示之序列亦全部展示於圖4中。以黑體突出並加下劃線之序列連續地代表CDR1、CDR2及CDR3序列。「-」表示已引入圖5所示序列中以容許所有dAb序列之序列比對的空白。

圖6展示來自LIP1 VH dAb之序列之胺基酸比對。胺基酸係根據Kabat來編號。倘若在比對中標有圓點(「.」)，則dAb序列與首先列舉之參照dAb一致。藉由單字母胺基酸密碼來表示變體胺基酸。此處所展示之序列亦全部展示於圖4中。以黑體突出之序列連續地代表CDR1、CDR2及CDR3序列。「-」表示已引入圖6所示序列中以容許所有dAb序列之序列比對的空白。

圖7展示人類DC-SIGN與DC-SIGNR之比對。指明了一致胺基酸以及保守取代。全長蛋白(A)之同源性為69%且碳水化合物識別結構域(CRD) (B)之同源性為71%。圖中展示DC-SIGN (SEQ ID NO: 41)及DC-SIGNR (SEQ ID NO: 42)以及DC-SIGN (SEQ ID NO: 39)及DC-SIGNR (SEQ ID NO: 40)之碳水化合物識別結構域(CRD)之胺基酸序列。

圖8展示LIP1 VK及VH dAb之CDR1、CDR2及CDR3之序列。

序列表

<110> 英商多曼提斯有限公司

<120> 對DC-SIGN具有結合專一性之配體

<130> DB00060 WO

<140> 098135298

<141> 2009-10-19

<150> 61/107085

<151> 2008-10-21

<160> 96

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 325

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> LIP1-12

<400> 1

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtag gccgattggg actaatttat attggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcgttggg gggttccttt tgcaaagtg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtggtcag cgggcgcggg atcctgttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acggg 325
```

<210> 2

<211> 325

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> LIP1-13

<400> 2

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggatatttg caggagttaa agtggtagca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaggctcct gatctatagg gggtccagtt tgcaaagtg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tcgttttatc cgccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acggg 325
```

<210> 3

<211> 325

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> LIP1-15

<400> 3

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtgc ggcgattggt acgtatttag ctggttagca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcttggg gggtccgtgt tgcaaagtg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtgctcag ttggcgcagc gtccctcgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acggg 325
```

<210> 4

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> LIP1-17

<400> 4

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtc gaggatggg cataagttac attggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatctt ggggcccggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag aatgcttcta ggccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

```

<210> 5
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> LIP1-19

```

<400> 5
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtc gaggatggg cgtgatattag agtgggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgg ggggccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag actatgcgtt atccttttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

```

<210> 6
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> LIP1-21

```

<400> 6
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtc gggatatttg caggcggttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggagagccc ctaagctcct gatctataat ggggccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgcttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag cgtttttatc ctcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

```

<210> 7
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> LIP1-22

```

<400> 7
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtc gaattatttg acgcatttag cttgggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatagt cattcctatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag aagtattggc ctccctttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

```

<210> 8
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> LIP1-23

```

<400> 8
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtc ggaatttttg cgtgagttaa ggtgggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatcgt gcttccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgcttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag acgtttttatc ctcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

```

<210> 9
 <211> 361
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>

<223> LIP1-26

<400> 9

```

gagggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacccttttcg cattatacga tgagttgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctggagtg ggtctcaagt atttcgtcta ctggttttaa gacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccaatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaatggaat 300
cctcataggt cgacgtatit tgactacttg ggtcagggaa ccttggtcac cgtctcgagc 360
g

```

<210> 10

<211> 361

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> LIP1-28

<400> 10

```

gagggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt caccctttgtt gctactccta tgcatitgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag attagtggta gtggtggtag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccaatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagggttg 300
gatccttctt tggagcggtt tgactacttg ggtcagggaa ccttggtcac cgtctcgagc 360
g

```

<210> 11

<211> 358

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> LIP1-30

<400> 11

```

gagggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt caccctttagt gggatatagta tggcgtgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctggagtg ggtctcacag attgggccgc ttggtgttaa gacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccaatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaactgacg 300
tcggaatgctc atgattttga ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagcg 358

```

<210> 12

<211> 364

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> LIP1-32

<400> 12

```

gagggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt caccctttgtt atgtatccga tgggttgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaaag attgggccctc atggtcggct gacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccaatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagggaat 300
ctgtgggaga tgagtcgtag gtttacttac tggggtcagg gaaccctggt caccgtctcg 360
agcg

```

<210> 13

<211> 358

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> LIP1-24

<400> 13

```

gagggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt caccctttagt agtactggta tgcatitgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatcg atttgcggctg atggtcatac tacatactac 180

```

gcagactccg tgaagggccg gtaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatctccg 300
 tgggtgctgg ataggttga ctactgggt cagggaacnc tggtcaccgt ctcgagcg 358

<210> 14
 <211> 352
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> LIP1-25

<400> 14
 gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt caccittccg gatgcggata tgggttgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatct atttcgtatc atgggttttaa tacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gtaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaatctcct 300
 ttggcgacgt ttgactactg gggtcaggga accctgggtca ccgtctcgag cg 352

<210> 15
 <211> 364
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> LIP1-27

<400> 15
 gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt caccittgag cagactgata tgcattgggc ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtccagagtg ggtctcatct atttcgcctt tgggtgcttt tacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gtaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaaagtccg 300
 ctgggttcgta ataattggtca gtttacttac tggggtcagg gaaccctggt caccgtctcg 360
 agcg 364

<210> 16
 <211> 358
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> LIP1-29

<400> 16
 gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt caccittgat cgtcgtgcta tgggttgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatct attgagtcgg atggtactag gacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gtaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaacatcct 300
 ggtagttcct atgtttttga ctactgggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagcg 358

<210> 17
 <211> 367
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> LIP1-31

<400> 17
 gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt caccittgag atgtatggta tggcttgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatct attagtcctt cgggtcgtca tacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gtaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaacatcct 300
 cttgatctgg gggagtcctg tgagttagac tactgggtc aggggaacct ggtcaccgtc 360
 tcgagcg 367

<210> 18
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>

<223> LIPI-33

<400> 18

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacccttccg tccgggtacga tgggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtcctagagtg ggtctcatat attgatccga gtggttttat gacttactac 180
 gcagactccg tgaaggcccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaggac accgcggtat attactgtgc gaaaagtatt 300
 gtgccgcgtt cgggtacttt tgactactgg ggtcagggaa ccctgggtcac cgtctcgagc 360

<210> 19

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LIPI-12

<400> 19

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Asn
 20 25 30
 Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Val Gly Gly Ser Phe Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gln Arg Ala Arg Tyr Pro Gly
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 20

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LIPI-13

<400> 20

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Trp Gln Glu
 20 25 30
 Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Arg Gly Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Phe Tyr Pro Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 21

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LIPI-15

<400> 21

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Ala Ile Gly Thr Tyr
 20 25 30

```

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
   35           40           45
Leu Trp Gly Ser Val Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
   50           55           60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
  65           70           75           80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Leu Ala Gln Arg Pro Ser
   85           90           95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
   100          105

```

<210> 22
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> LIP1-17

```

<400> 22
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
  1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Gly His Lys
   20           25           30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
   35           40           45
Tyr Leu Gly Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
   50           55           60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
  65           70           75           80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Ala Ser Arg Pro Tyr
   85           90           95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
   100          105

```

<210> 23
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> LIP1-19

```

<400> 23
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
  1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Gly Arg Asp
   20           25           30
Leu Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
   35           40           45
Tyr Trp Gly Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
   50           55           60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
  65           70           75           80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Met Arg Tyr Pro Phe
   85           90           95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
   100          105

```

<210> 24
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> LIP1-21

```

<400> 24
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
  1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Trp Gln Ala
   20           25           30

```

```

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Arg Ala Pro Lys Leu Leu Ile
   35         40         45
Tyr Asn Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
   50         55         60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
  65         70         75         80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Phe Tyr Pro Pro Tyr
   85         90         95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
   100        105

```

<210> 25
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> LIPI-22

```

<400> 25
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1         5         10        15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Met Thr His
   20        25        30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
   35        40        45
Tyr Ser His Ser Tyr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
   50        55        60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
  65        70        75         80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys Tyr Trp Pro Pro Phe
   85        90        95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
   100        105

```

<210> 26
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> LIPI-23

```

<400> 26
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1         5         10        15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Trp Arg Glu
   20        25        30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
   35        40        45
Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser Gly
   50        55        60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
  65        70        75         80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Phe Tyr Pro Pro Tyr
   85        90        95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
   100        105

```

<210> 27
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> LIPI-26

```

<400> 27
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 Ser His Tyr
  20        25        30

```

Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Ser Ser Thr Gly Phe Lys Thr Tyr 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Trp Asn Pro His Arg Ser Thr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 28
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> LIP1-28

<400> 28
 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 Val Ala Thr
 20 25 30
 Pro Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Gly Trp Asp Pro Ser Leu Glu Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 29
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> LIP1-30

<400> 29
 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 Ser Gly Tyr
 20 25 30
 Ser Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gln Ile Gly Pro Leu Gly Val Lys Thr Tyr 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Leu Thr Ser Asp Ala His Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 30
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> LIP1-32

<400> 30

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 Val Met Tyr
 20 25 30
 Pro Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Lys Ile Gly Pro His Gly Arg Leu Thr Tyr 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Gly Asn Leu Trp Glu Met Ser Arg Arg Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 31

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LIPI-24

<400> 31

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 Ser Ser Thr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Ala Ala Asp Gly His Thr Thr Tyr 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Pro Trp Val Leu Asp Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Xaa Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 32

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LIPI-25

<400> 32

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 Pro Asp Ala
 20 25 30
 Asp Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Ser Asp His Gly Phe Asn Thr Tyr 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Pro Leu Ala Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 33

<211> 121
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> LIP1-27

<400> 33
 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 Glu Gln Thr
 20 25 30
 Asp Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Ser Pro Leu Gly Ala Phe Thr Tyr 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Pro Leu Val Arg Asn Asn Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 34
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> LIP1-29

<400> 34
 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 Asp Arg Arg
 20 25 30
 Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Glu Ser Asp Gly Thr Arg Thr Tyr 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys His Pro Gly Ser Ser Tyr Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 35
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> LIP1-31

<400> 35
 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 Glu Met Tyr
 20 25 30
 Gly Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Arg His Thr Tyr 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys His Pro Leu Asp Leu Gly Glu Ser Gly Glu Phe Asp Tyr Trp

100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 36
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> LIP1-33

<400> 36
 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 Pro Ser Gly
 20 25 30
 Thr Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Tyr Ile Asp Pro Ser Gly Phe Met Thr Tyr 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Ile Val Pro Arg Ser Gly Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 37
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人類DC-SIGN之C末端肽

<400> 37
 His His His His His His His His His Ser Gly Ser Gly Lys Lys Ser
 1 5 10 15
 Ala Ala Ser Cys Ser Arg Asp Glu Glu Gln Phe Leu Ser Pro Ala Pro
 20 25 30
 Ala Thr Pro Asn Pro Pro Pro Ala
 35 40

<210> 38
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 多His標籤

<400> 38
 Gly His His Gly His His Gly His His Gly His His Gly His His
 1 5 10 15

<210> 39
 <211> 152
 <212> PRT
 <213> 人類

<400> 39
 Cys His Pro Cys Pro Trp Glu Trp Thr Phe Phe Gln Gly Asn Cys Tyr
 1 5 10 15
 Phe Met Ser Asn Ser Gln Arg Asn Trp His Asp Ser Ile Thr Ala Cys
 20 25 30
 Lys Glu Val Gly Ala Gln Leu Val Val Ile Lys Ser Ala Glu Glu Gln
 35 40 45
 Asn Phe Leu Gln Leu Gln Ser Ser Arg Ser Asn Arg Phe Thr Trp Met

50 55 60
 Gly Leu Ser Asp Leu Asn Gln Glu Gly Thr Trp Gln Trp Val Asp Gly
 65 70 75 80
 Ser Pro Leu Leu Pro Ser Phe Lys Gln Tyr Trp Asn Arg Gly Glu Pro
 85 90 95
 Asn Asn Val Gly Glu Glu Asp Cys Ala Glu Phe Ser Gly Asn Gly Trp
 100 105 110
 Asn Asp Asp Lys Cys Asn Leu Ala Lys Phe Trp Ile Cys Lys Lys Ser
 115 120 125
 Ala Ala Ser Cys Ser Arg Asp Glu Glu Gln Phe Leu Ser Pro Ala Pro
 130 135 140
 Ala Thr Pro Asn Pro Pro Pro Ala
 145 150

<210> 40
 <211> 135
 <212> PRT
 <213> 人類

<400> 40
 Cys Arg His Cys Pro Lys Asp Trp Thr Phe Phe Gln Gly Asn Cys Tyr
 1 5 10 15
 Phe Met Ser Asn Ser Gln Arg Asn Trp His Asn Ser Val Thr Ala Cys
 20 25 30
 Gln Glu Val Arg Ala Gln Leu Val Val Ile Lys Thr Ala Glu Glu Gln
 35 40 45
 Asn Phe Leu Gln Leu Gln Thr Ser Arg Ser Asn Arg Phe Ser Trp Met
 50 55 60
 Gly Leu Ser Asp Leu Asn Gln Glu Gly Thr Trp Gln Trp Val Asp Gly
 65 70 75 80
 Ser Pro Leu Ser Pro Ser Phe Gln Arg Tyr Trp Asn Ser Gly Glu Pro
 85 90 95
 Asn Asn Ser Gly Asn Glu Asp Cys Ala Glu Phe Ser Gly Ser Gly Trp
 100 105 110
 Asn Asp Asn Arg Cys Asp Val Asp Asn Tyr Trp Ile Cys Lys Lys Pro
 115 120 125
 Ala Ala Cys Phe Arg Asp Glu
 130 135

<210> 41
 <211> 404
 <212> PRT
 <213> 人類

<400> 41
 Met Ser Asp Ser Lys Glu Pro Arg Leu Gln Gln Leu Gly Leu Leu Glu
 1 5 10 15
 Glu Glu Gln Leu Arg Gly Leu Gly Phe Arg Gln Thr Arg Gly Tyr Lys
 20 25 30
 Ser Leu Ala Gly Cys Leu Gly His Gly Pro Leu Val Leu Gln Leu Leu
 35 40 45
 Ser Phe Thr Leu Leu Ala Gly Leu Leu Val Gln Val Ser Lys Val Pro
 50 55 60
 Ser Ser Ile Ser Gln Glu Gln Ser Arg Gln Asp Ala Ile Tyr Gln Asn
 65 70 75 80
 Leu Thr Gln Leu Lys Ala Ala Val Gly Glu Leu Ser Glu Lys Ser Lys
 85 90 95
 Leu Gln Glu Ile Tyr Gln Glu Leu Thr Gln Leu Lys Ala Ala Val Gly
 100 105 110
 Glu Leu Pro Glu Lys Ser Lys Leu Gln Glu Ile Tyr Gln Glu Leu Thr
 115 120 125
 Arg Leu Lys Ala Ala Val Gly Glu Leu Pro Glu Lys Ser Lys Leu Gln
 130 135 140
 Glu Ile Tyr Gln Glu Leu Thr Trp Leu Lys Ala Ala Val Gly Glu Leu
 145 150 155 160
 Pro Glu Lys Ser Lys Met Gln Glu Ile Tyr Gln Glu Leu Thr Arg Leu
 165 170 175
 Lys Ala Ala Val Gly Glu Leu Pro Glu Lys Ser Lys Gln Gln Glu Ile
 180 185 190
 Tyr Gln Glu Leu Thr Arg Leu Lys Ala Ala Val Gly Glu Leu Pro Glu
 195 200 205
 Lys Ser Lys Gln Gln Glu Ile Tyr Gln Glu Leu Thr Arg Leu Lys Ala
 210 215 220

Ala Val Gly Glu Leu Pro Glu Lys Ser Lys Gln Gln Glu Ile Tyr Gln
 225 230 235 240
 Glu Leu Thr Gln Leu Lys Ala Ala Val Glu Arg Leu Cys His Pro Cys
 245 250 255
 Pro Trp Glu Trp Thr Phe Phe Gln Gly Asn Cys Tyr Phe Met Ser Asn
 260 265 270
 Ser Gln Arg Asn Trp His Asp Ser Ile Thr Ala Cys Lys Glu Val Gly
 275 280 285
 Ala Gln Leu Val Val Ile Lys Ser Ala Glu Glu Gln Asn Phe Leu Gln
 290 295 300
 Leu Gln Ser Ser Arg Ser Asn Arg Phe Thr Trp Met Gly Leu Ser Asp
 305 310 315 320
 Leu Asn Gln Glu Gly Thr Trp Gln Trp Val Asp Gly Ser Pro Leu Leu
 325 330 335
 Pro Ser Phe Lys Gln Tyr Trp Asn Arg Gly Glu Pro Asn Asn Val Gly
 340 345 350
 Glu Glu Asp Cys Ala Glu Phe Ser Gly Asn Gly Trp Asn Asp Asp Lys
 355 360 365
 Cys Asn Leu Ala Lys Phe Trp Ile Cys Lys Lys Ser Ala Ala Ser Cys
 370 375 380
 Ser Arg Asp Glu Glu Gln Phe Leu Ser Pro Ala Pro Ala Thr Pro Asn
 385 390 395 400
 Pro Pro Pro Ala

<210> 42
 <211> 353
 <212> PRT
 <213> 人類

<400> 42
 Met Ser Asp Ser Lys Glu Pro Arg Val Gln Gln Leu Gly Leu Leu Glu
 1 5 10 15
 Glu Asp Pro Thr Thr Ser Gly Ile Arg Leu Phe Pro Arg Asp Phe Gln
 20 25 30
 Phe Gln Gln Ile His Gly His Lys Ser Ser Thr Gly Cys Leu Gly His
 35 40 45
 Gly Ala Leu Val Leu Gln Leu Leu Ser Phe Met Leu Leu Ala Gly Val
 50 55 60
 Leu Val Ala Ile Leu Val Gln Val Ser Lys Val Pro Ser Ser Leu Ser
 65 70 75 80
 Gln Glu Gln Ser Glu Gln Asp Ala Ile Tyr Gln Asn Leu Thr Gln Leu
 85 90 95
 Lys Ala Ala Val Gly Glu Leu Ser Glu Lys Ser Lys Leu Gln Glu Ile
 100 105 110
 Tyr Gln Glu Leu Thr Gln Leu Lys Ala Ala Val Gly Glu Leu Pro Glu
 115 120 125
 Lys Ser Lys Leu Gln Glu Ile Tyr Gln Glu Leu Thr Arg Leu Lys Ala
 130 135 140
 Ala Val Gly Glu Leu Pro Glu Lys Ser Lys Leu Gln Glu Ile Tyr Gln
 145 150 155 160
 Glu Leu Thr Arg Leu Lys Ala Ala Val Gly Glu Leu Pro Glu Lys Ser
 165 170 175
 Lys Leu Gln Glu Ile Tyr Gln Glu Leu Thr Gln Leu Lys Ala Ala Val
 180 185 190
 Gly Glu Leu Pro Asp Gln Ser Lys Gln Gln Gln Ile Tyr Gln Glu Leu
 195 200 205
 Thr Asp Leu Lys Thr Ala Phe Glu Arg Leu Cys Arg His Cys Pro Lys
 210 215 220
 Asp Trp Thr Phe Phe Gln Gly Asn Cys Tyr Phe Met Ser Asn Ser Gln
 225 230 235 240
 Arg Asn Trp His Asn Ser Val Thr Ala Cys Gln Glu Val Arg Ala Gln
 245 250 255
 Leu Val Val Ile Lys Thr Ala Glu Glu Gln Asn Phe Leu Gln Leu Gln
 260 265 270
 Thr Ser Arg Ser Asn Arg Phe Ser Trp Met Gly Leu Ser Asp Leu Asn
 275 280 285
 Gln Glu Gly Thr Trp Gln Trp Val Asp Gly Ser Pro Leu Ser Pro Ser
 290 295 300
 Phe Gln Arg Tyr Trp Asn Ser Gly Glu Pro Asn Asn Ser Gly Asn Glu
 305 310 315 320
 Asp Cys Ala Glu Phe Ser Gly Ser Gly Trp Asn Asp Asn Arg Cys Asp
 325 330 335
 Val Asp Asn Tyr Trp Ile Cys Lys Lys Pro Ala Ala Cys Phe Arg Asp

Glu 340 345 350

<210> 43
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 43
Arg Ala Ser Arg Pro Ile Gly Thr Asn Leu Tyr
1 5 10

<210> 44
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 44
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Trp Gln Glu Leu Lys
1 5 10

<210> 45
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 45
Arg Ala Ser Arg Ala Ile Gly Thr Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 46
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 46
Arg Ala Ser Gln Arg Ile Gly His Lys Leu His
1 5 10

<210> 47
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 47
Arg Ala Ser Gln Arg Ile Gly Arg Asp Leu Glu
1 5 10

<210> 48
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 48
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Trp Gln Ala Leu Arg
1 5 10

<210> 49
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 49
Arg Ala Ser Gln Asn Ile Met Thr His Leu Ala
1 5 10

<210> 50
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 50
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Trp Arg Glu Leu Arg
1 5 10

<210> 51
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 51
Ser Thr Gly Met His
1 5

<210> 52
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 52
Asp Ala Asp Met Val
1 5

<210> 53
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 53
His Tyr Thr Met Ser
1 5

<210> 54
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 54
Gln Thr Asp Met His
1 5

<210> 55
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 55
Ala Thr Pro Met His
1 5

<210> 56
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 56
Arg Arg Ala Met Gly
1 5

<210> 57
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 57
Gly Tyr Ser Met Ala
1 5

<210> 58
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 58
Met Tyr Gly Met Ala
1 5

<210> 59
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 59
Met Tyr Pro Met Gly
1 5

<210> 60
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 60
Ser Gly Thr Met Gly
1 5

<210> 61
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 61
Gly Gly Ser Phe Leu Gln Ser
1 5

<210> 62
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 62
Arg Gly Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 63
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 63
Trp Gly Ser Val Leu Gln Ser
1 5

<210> 64
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 64
Leu Gly Ser Arg Leu Gln Ser
1 5

201019962

<210> 65
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 65
Trp Gly Ser Ile Leu Gln Ser
1 5

<210> 66
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 66
Asn Gly Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 67
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 67
Ser His Ser Tyr Leu Gln Ser
1 5

<210> 68
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 68
Arg Ala Ser Asn Leu Gln Ser
1 5

<210> 69
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 69
Ser Ile Ala Ala Asp Gly His Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 70
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 70
Ser Ile Ser Asp His Gly Phe Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 71
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 71
Ser Ile Ser Ser Thr Gly Phe Lys Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 72
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 72
Ser Ile Ser Pro Leu Gly Ala Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 73
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 73
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 74
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 74
Ser Ile Glu Ser Asp Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 75
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 75
Gln Ile Gly Pro Leu Gly Val Lys Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 76
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 76
Ser Ile Ser Pro Ser Gly Arg His Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 77
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 77
Lys Ile Gly Pro His Gly Arg Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 78
<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 78
Tyr Ile Asp Pro Ser Gly Phe Met Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 79
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 79
Gly Gln Arg Ala Arg Tyr Pro Gly Thr
1 5

<210> 80
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 80
Gln Gln Ser Phe Tyr Pro Pro Tyr Thr
1 5

<210> 81
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 81
Ala Gln Leu Phe Gln Arg Pro Ser Thr
1 5

<210> 82
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 82
Gln Gln Asn Ala Ser Arg Pro Tyr Thr
1 5

<210> 83
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 83
Gln Gln Thr Met Ser Arg Pro Phe Thr
1 5

<210> 84
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 84
Gln Gln Arg Phe Tyr Pro Pro Tyr Thr
1 5

<210> 85
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 85
Gln Gln Lys Tyr Trp Pro Pro Phe Thr
1 5

<210> 86
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 86
Gln Gln Thr Phe Tyr Pro Pro Tyr Thr
1 5

<210> 87
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 87
Ser Pro Trp Val Leu Asp Arg Phe Asp Tyr Trp
1 5 10

<210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 88
Ser Pro Leu Ala Thr Phe Asp Tyr Trp
1 5

<210> 89
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 89
Trp Asn Pro His Arg Ser Thr Tyr Phe Asp Tyr Trp
1 5 10

<210> 90
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 90
Ser Pro Leu Val Arg Asn Asn Gly Gln Phe Asp Tyr Trp
1 5 10

<210> 91
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 91
Gly Trp Asp Pro Ser Leu Glu Arg Phe Asp Tyr Trp
1 5 10

<210> 92
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 92
His Pro Gly Ser Ser Tyr Val Phe Asp Tyr Trp
1 5 10

<210> 93
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 93
Leu Thr Ser Asp Ala His Asp Phe Asp Tyr Trp
1 5 10

<210> 94
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 94
His Pro Leu Asp Leu Gly Glu Ser Gly Glu Phe Asp Tyr Trp
1 5 10

<210> 95
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 95
Gly Asn Leu Trp Glu Met Ser Arg Arg Phe Asp Tyr Trp
1 5 10

<210> 96
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 96
Ser Ile Val Pro Arg Ser Gly Thr Phe Asp Tyr Trp
1 5 10

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 98135298

※ 申請日： 98.10.19

※IPC 分類： ~~C07K~~; A61K^{39/395} (2006.01)

C07K^{16/18} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

對DC-SIGN具有結合專一性之配體

LIGANDS THAT HAVE BINDING SPECIFICITY FOR DC-SIGN

二、中文發明摘要：

本發明提供抗樹突細胞專一性ICAM-3抓取(grabbing)非整合素(DC-SIGN; CD209)之免疫球蛋白單一可變結構域。亦闡述包含該等抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域之多肽、配體及組合物，以及編碼該等免疫球蛋白之核酸及表現載體及宿主細胞。本發明另關於包含該等DC-SIGN結合劑之用途、調配物、組合物及裝置。

三、英文發明摘要：

The present invention provides an anti-dendritic cell-specific ICAM-3 grabbing non-integrin (DC-SIGN; CD209) immunoglobulin single variable domain. Polypeptides, ligands and compositions comprising such anti-DC-SIGN immunoglobulin single variable domains are also described along with nucleic acids encoding such immunoglobulins and vectors and host cells for expression. The invention further relates to uses, formulations, compositions and devices comprising such DC-SIGN-binding agents.

七、申請專利範圍：

1. 一種抗樹突細胞專一性ICAM-3抓取(grabbing)非整合素(DC-SIGN；CD209)之免疫球蛋白單一可變結構域。
2. 如請求項1之抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域，其中該免疫球蛋白單一可變結構域以1-50 μ M之解離常數(K_d)結合人類DC-SIGN，如表面電漿共振所測定。
3. 一種分離之多肽，其包含與至少一個選自由以下組成之群之胺基酸序列具有至少70%一致性的胺基酸序列：
SEQ ID NO: 19 (LIP1-12)、SEQ ID NO: 20 (LIP1-13)、
SEQ ID NO: 21 (LIP1-15)、SEQ ID NO: 22 (LIP1-17)、
SEQ ID NO: 23 (LIP1-19)、SEQ ID NO: 24 (LIP1-21)、
SEQ ID NO: 25 (LIP1-22)、SEQ ID NO: 26 (LIP1-23)、
SEQ ID NO: 27 (LIP1-26)、SEQ ID NO: 28 (LIP1-28)、
SEQ ID NO: 29 (LIP1-30)、SEQ ID NO: 30 (LIP1-32)、
SEQ ID NO: 31 (LIP1-24)、SEQ ID NO: 32 (LIP1-25)、
SEQ ID NO: 33 (LIP1-27)、SEQ ID NO: 34 (LIP1-29)、
SEQ ID NO: 35 (LIP1-31)及SEQ ID NO: 36 (LIP1-33)，
且該多肽結合人類DC-SIGN。
4. 一種分離之多肽，其包含一個選自由以下組成之群之胺基酸序列：SEQ ID NO: 19 (LIP1-12)、SEQ ID NO: 20 (LIP1-13)、SEQ ID NO: 21 (LIP1-15)、SEQ ID NO: 22 (LIP1-17)、SEQ ID NO: 23 (LIP1-19)、SEQ ID NO: 24 (LIP1-21)、SEQ ID NO: 25 (LIP1-22)、SEQ ID NO: 26 (LIP1-23)、SEQ ID NO: 27 (LIP1-26)、SEQ ID NO: 28

(LIP1-28)、SEQ ID NO: 29 (LIP1-30)、SEQ ID NO: 30 (LIP1-32)、SEQ ID NO: 31 (LIP1-24)、SEQ ID NO: 32 (LIP1-25)、SEQ ID NO: 33 (LIP1-27)、SEQ ID NO: 34 (LIP1-29)、SEQ ID NO: 35 (LIP1-31)及SEQ ID NO: 36 (LIP1-33)。

5. 一種分離之多肽，其由與一個選自由以下組成之群之核苷酸序列具有至少60%一致性的核苷酸序列編碼：SEQ ID NO: 1 (LIP1-12)、SEQ ID NO: 2 (LIP1-13)、SEQ ID NO: 3 (LIP1-15)、SEQ ID NO: 4 (LIP1-17)、SEQ ID NO: 5 (LIP1-19)、SEQ ID NO: 6 (LIP1-21)、SEQ ID NO: 7 (LIP1-22)、SEQ ID NO: 8 (LIP1-23)、SEQ ID NO: 9 (LIP1-26)、SEQ ID NO: 10 (LIP1-28)、SEQ ID NO: 11 (LIP1-30)、SEQ ID NO: 12 (LIP1-32)、SEQ ID NO: 13 (LIP1-24)、SEQ ID NO: 14 (LIP1-25)、SEQ ID NO: 15 (LIP1-27)、SEQ ID NO: 16 (LIP1-29)、SEQ ID NO: 17 (LIP1-31)及SEQ ID NO: 18 (LIP1-33)，且該多肽結合人類DC-SIGN。
6. 一種抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域，其包含與任一選自由以下組成之群之胺基酸序列具有至少90%一致性的胺基酸序列：SEQ ID NO: 19 (LIP1-12)、SEQ ID NO: 20 (LIP1-13)、SEQ ID NO: 21 (LIP1-15)、SEQ ID NO: 22 (LIP1-17)、SEQ ID NO: 23 (LIP1-19)、SEQ ID NO: 24 (LIP1-21)、SEQ ID NO: 25 (LIP1-22)、SEQ ID NO: 26 (LIP1-23)、SEQ ID NO: 27 (LIP1-26)、SEQ ID

NO: 28 (LIP1-28)、SEQ ID NO: 29 (LIP1-30)、SEQ ID NO: 30 (LIP1-32)、SEQ ID NO: 31 (LIP1-24)、SEQ ID NO: 32 (LIP1-25)、SEQ ID NO: 33 (LIP1-27)、SEQ ID NO: 34 (LIP1-29)、SEQ ID NO: 35 (LIP1-31)及SEQ ID NO: 36 (LIP1-33)，且該結構域結合人類DC-SIGN。

7. 一種抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域，其包含與以下胺基酸序列一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 32 (LIP1-29)、SEQ ID NO: 33 (LIP1-30)或SEQ ID NO: 36 (LIP1-33)。
8. 一種抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域，其包含一個選自由以下組成之群之胺基酸序列：SEQ ID NO: 19 (LIP1-12)、SEQ ID NO: 20 (LIP1-13)、SEQ ID NO: 21 (LIP1-15)、SEQ ID NO: 22 (LIP1-17)、SEQ ID NO: 23 (LIP1-19)、SEQ ID NO: 24 (LIP1-21)、SEQ ID NO: 25 (LIP1-22)、SEQ ID NO: 26 (LIP1-23)、SEQ ID NO: 27 (LIP1-26)、SEQ ID NO: 28 (LIP1-28)、SEQ ID NO: 29 (LIP1-30)、SEQ ID NO: 30 (LIP1-32)、SEQ ID NO: 31 (LIP1-24)、SEQ ID NO: 32 (LIP1-25)、SEQ ID NO: 33 (LIP1-27)、SEQ ID NO: 34 (LIP1-29)、SEQ ID NO: 35 (LIP1-31)及SEQ ID NO: 36 (LIP1-33)。
9. 一種抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域，其包含以下所示胺基酸序列中任一胺基酸序列：SEQ ID NO: 19 (LIP1-12)、SEQ ID NO: 20 (LIP1-13)、SEQ ID NO: 21 (LIP1-15)、SEQ ID NO: 22 (LIP1-17)、SEQ ID NO: 23

(LIP1-19)、SEQ ID NO: 24 (LIP1-21)、SEQ ID NO: 25 (LIP1-22)、SEQ ID NO: 26 (LIP1-23)、SEQ ID NO: 27 (LIP1-26)、SEQ ID NO: 28 (LIP1-28)、SEQ ID NO: 29 (LIP1-30)、SEQ ID NO: 30 (LIP1-32)、SEQ ID NO: 31 (LIP1-24)、SEQ ID NO: 32 (LIP1-25)、SEQ ID NO: 33 (LIP1-27)、SEQ ID NO: 34 (LIP1-29)、SEQ ID NO: 35 (LIP1-31)或SEQ ID NO: 36 (LIP1-33)，該胺基酸序列在不超過25個胺基酸位置經修飾，且包含與以下任一CDR1序列具有至少50%一致性之CDR1序列：SEQ ID NO: 19 (LIP1-12)、SEQ ID NO: 20 (LIP1-13)、SEQ ID NO: 21 (LIP1-15)、SEQ ID NO: 22 (LIP1-17)、SEQ ID NO: 23 (LIP1-19)、SEQ ID NO: 24 (LIP1-21)、SEQ ID NO: 25 (LIP1-22)、SEQ ID NO: 26 (LIP1-23)、SEQ ID NO: 27 (LIP1-26)、SEQ ID NO: 28 (LIP1-28)、SEQ ID NO: 29 (LIP1-30)、SEQ ID NO: 30 (LIP1-32)、SEQ ID NO: 31 (LIP1-24)、SEQ ID NO: 32 (LIP1-25)、SEQ ID NO: 33 (LIP1-27)、SEQ ID NO: 34 (LIP1-29)、SEQ ID NO: 35 (LIP1-31)或SEQ ID NO: 36 (LIP1-33)。

10. 一種抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域，其包含以下所示胺基酸序列中任一胺基酸序列：SEQ ID NO: 19 (LIP1-12)、SEQ ID NO: 20 (LIP1-13)、SEQ ID NO: 21 (LIP1-15)、SEQ ID NO: 22 (LIP1-17)、SEQ ID NO: 23 (LIP1-19)、SEQ ID NO: 24 (LIP1-21)、SEQ ID NO: 25 (LIP1-22)、SEQ ID NO: 26 (LIP1-23)、SEQ ID NO: 27

(LIP1-26)、SEQ ID NO: 28 (LIP1-28)、SEQ ID NO: 29 (LIP1-30)、SEQ ID NO: 30 (LIP1-32)、SEQ ID NO: 31 (LIP1-24)、SEQ ID NO: 32 (LIP1-25)、SEQ ID NO: 33 (LIP1-27)、SEQ ID NO: 34 (LIP1-29)、SEQ ID NO: 35 (LIP1-31)或SEQ ID NO: 36 (LIP1-33)，該胺基酸序列在不超過25個胺基酸位置經修飾，且包含與以下任一CDR2序列具有至少50%一致性之CDR2序列：SEQ ID NO: 19 (LIP1-12)、SEQ ID NO: 20 (LIP1-13)、SEQ ID NO: 21 (LIP1-15)、SEQ ID NO: 22 (LIP1-17)、SEQ ID NO: 23 (LIP1-19)、SEQ ID NO: 24 (LIP1-21)、SEQ ID NO: 25 (LIP1-22)、SEQ ID NO: 26 (LIP1-23)、SEQ ID NO: 27 (LIP1-26)、SEQ ID NO: 28 (LIP1-28)、SEQ ID NO: 29 (LIP1-30)、SEQ ID NO: 30 (LIP1-32)、SEQ ID NO: 31 (LIP1-24)、SEQ ID NO: 32 (LIP1-25)、SEQ ID NO: 33 (LIP1-27)、SEQ ID NO: 34 (LIP1-29)、SEQ ID NO: 35 (LIP1-31)或SEQ ID NO: 36 (LIP1-33)。

11. 一種抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域，其包含以下所示胺基酸序列中任一胺基酸序列：SEQ ID NO: 19 (LIP1-12)、SEQ ID NO: 20 (LIP1-13)、SEQ ID NO: 21 (LIP1-15)、SEQ ID NO: 22 (LIP1-17)、SEQ ID NO: 23 (LIP1-19)、SEQ ID NO: 24 (LIP1-21)、SEQ ID NO: 25 (LIP1-22)、SEQ ID NO: 26 (LIP1-23)、SEQ ID NO: 27 (LIP1-26)、SEQ ID NO: 28 (LIP1-28)、SEQ ID NO: 29 (LIP1-30)、SEQ ID NO: 30 (LIP1-32)、SEQ ID NO: 31

(LIP1-24)、SEQ ID NO: 32 (LIP1-25)、SEQ ID NO: 33 (LIP1-27)、SEQ ID NO: 34 (LIP1-29)、SEQ ID NO: 35 (LIP1-31)或SEQ ID NO: 36 (LIP1-33)，該胺基酸序列在不超過25個胺基酸位置經修飾，且包含與以下任一CDR3序列具有至少50%一致性之CDR3序列：SEQ ID NO: 19 (LIP1-12)、SEQ ID NO: 20 (LIP1-13)、SEQ ID NO: 21 (LIP1-15)、SEQ ID NO: 22 (LIP1-17)、SEQ ID NO: 23 (LIP1-19)、SEQ ID NO: 24 (LIP1-21)、SEQ ID NO: 25 (LIP1-22)、SEQ ID NO: 26 (LIP1-23)、SEQ ID NO: 27 (LIP1-26)、SEQ ID NO: 28 (LIP1-28)、SEQ ID NO: 29 (LIP1-30)、SEQ ID NO: 30 (LIP1-32)、SEQ ID NO: 31 (LIP1-24)、SEQ ID NO: 32 (LIP1-25)、SEQ ID NO: 33 (LIP1-27)、SEQ ID NO: 34 (LIP1-29)、SEQ ID NO: 35 (LIP1-31)或SEQ ID NO: 36 (LIP1-33)。

12. 一種抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域，其包含以下所示胺基酸序列中任一胺基酸序列：SEQ ID NO: 19 (LIP1-12)、SEQ ID NO: 20 (LIP1-13)、SEQ ID NO: 21 (LIP1-15)、SEQ ID NO: 22 (LIP1-17)、SEQ ID NO: 23 (LIP1-19)、SEQ ID NO: 24 (LIP1-21)、SEQ ID NO: 25 (LIP1-22)、SEQ ID NO: 26 (LIP1-23)、SEQ ID NO: 27 (LIP1-26)、SEQ ID NO: 28 (LIP1-28)、SEQ ID NO: 29 (LIP1-30)、SEQ ID NO: 30 (LIP1-32)、SEQ ID NO: 31 (LIP1-24)、SEQ ID NO: 32 (LIP1-25)、SEQ ID NO: 33 (LIP1-27)、SEQ ID NO: 34 (LIP1-29)、SEQ ID NO: 35

(LIP1-31)或SEQ ID NO: 36 (LIP1-33)，該胺基酸序列在不超過25個胺基酸位置經修飾，且包含與以下任一CDR1序列具有至少50%一致性之CDR1序列：SEQ ID NO: 19 (LIP1-12)、SEQ ID NO: 20 (LIP1-13)、SEQ ID NO: 21 (LIP1-15)、SEQ ID NO: 22 (LIP1-17)、SEQ ID NO: 23 (LIP1-19)、SEQ ID NO: 24 (LIP1-21)、SEQ ID NO: 25 (LIP1-22)、SEQ ID NO: 26 (LIP1-23)、SEQ ID NO: 27 (LIP1-26)、SEQ ID NO: 28 (LIP1-28)、SEQ ID NO: 29 (LIP1-30)、SEQ ID NO: 30 (LIP1-32)、SEQ ID NO: 31 (LIP1-24)、SEQ ID NO: 32 (LIP1-25)、SEQ ID NO: 33 (LIP1-27)、SEQ ID NO: 34 (LIP1-29)、SEQ ID NO: 35 (LIP1-31)或SEQ ID NO: 36 (LIP1-33)，且包含與以下任一CDR2序列具有至少50%一致性之CDR2序列：SEQ ID NO: 19 (LIP1-12)、SEQ ID NO: 20 (LIP1-13)、SEQ ID NO: 21 (LIP1-15)、SEQ ID NO: 22 (LIP1-17)、SEQ ID NO: 23 (LIP1-19)、SEQ ID NO: 24 (LIP1-21)、SEQ ID NO: 25 (LIP1-22)、SEQ ID NO: 26 (LIP1-23)、SEQ ID NO: 27 (LIP1-26)、SEQ ID NO: 28 (LIP1-28)、SEQ ID NO: 29 (LIP1-30)、SEQ ID NO: 30 (LIP1-32)、SEQ ID NO: 31 (LIP1-24)、SEQ ID NO: 32 (LIP1-25)、SEQ ID NO: 33 (LIP1-27)、SEQ ID NO: 34 (LIP1-29)、SEQ ID NO: 35 (LIP1-31)或SEQ ID NO: 36 (LIP1-33)。

13. 一種抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域，其包含以下所示胺基酸序列中任一胺基酸序列：SEQ ID NO: 19

(LIP1-12)、SEQ ID NO: 20 (LIP1-13)、SEQ ID NO: 21
 (LIP1-15)、SEQ ID NO: 22 (LIP1-17)、SEQ ID NO: 23
 (LIP1-19)、SEQ ID NO: 24 (LIP1-21)、SEQ ID NO: 25
 (LIP1-22)、SEQ ID NO: 26 (LIP1-23)、SEQ ID NO: 27
 (LIP1-26)、SEQ ID NO: 28 (LIP1-28)、SEQ ID NO: 29
 (LIP1-30)、SEQ ID NO: 30 (LIP1-32)、SEQ ID NO: 31
 (LIP1-24)、SEQ ID NO: 32 (LIP1-25)、SEQ ID NO: 33
 (LIP1-27)、SEQ ID NO: 34 (LIP1-29)、SEQ ID NO: 35
 (LIP1-31)或SEQ ID NO: 36 (LIP1-33)，該胺基酸序列在
 不超過25個胺基酸位置經修飾，且包含與以下任一
 CDR1序列具有至少50%一致性之CDR1序列：SEQ ID
 NO: 19 (LIP1-12)、SEQ ID NO: 20 (LIP1-13)、SEQ ID
 NO: 21 (LIP1-15)、SEQ ID NO: 22 (LIP1-17)、SEQ ID
 NO: 23 (LIP1-19)、SEQ ID NO: 24 (LIP1-21)、SEQ ID
 NO: 25 (LIP1-22)、SEQ ID NO: 26 (LIP1-23)、SEQ ID
 NO: 27 (LIP1-26)、SEQ ID NO: 28 (LIP1-28)、SEQ ID
 NO: 29 (LIP1-30)、SEQ ID NO: 30 (LIP1-32)、SEQ ID
 NO: 31 (LIP1-24)、SEQ ID NO: 32 (LIP1-25)、SEQ ID
 NO: 33 (LIP1-27)、SEQ ID NO: 34 (LIP1-29)、SEQ ID
 NO: 35 (LIP1-31)或SEQ ID NO: 36 (LIP1-33)，且包含與
 以下任一CDR3序列具有至少50%一致性之CDR3序列：
 SEQ ID NO: 19 (LIP1-12)、SEQ ID NO: 20 (LIP1-13)、
 SEQ ID NO: 21 (LIP1-15)、SEQ ID NO: 22 (LIP1-17)、
 SEQ ID NO: 23 (LIP1-19)、SEQ ID NO: 24 (LIP1-21)、

SEQ ID NO: 25 (LIP1-22)、SEQ ID NO: 26 (LIP1-23)、
SEQ ID NO: 27 (LIP1-26)、SEQ ID NO: 28 (LIP1-28)、
SEQ ID NO: 29 (LIP1-30)、SEQ ID NO: 30 (LIP1-32)、
SEQ ID NO: 31 (LIP1-24)、SEQ ID NO: 32 (LIP1-25)、
SEQ ID NO: 33 (LIP1-27)、SEQ ID NO: 34 (LIP1-29)、
SEQ ID NO: 35 (LIP1-31)或SEQ ID NO: 36 (LIP1-33)。

14. 一種抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域，其包含以下所示胺基酸序列中任一胺基酸序列：SEQ ID NO: 19 (LIP1-12)、SEQ ID NO: 20 (LIP1-13)、SEQ ID NO: 21 (LIP1-15)、SEQ ID NO: 22 (LIP1-17)、SEQ ID NO: 23 (LIP1-19)、SEQ ID NO: 24 (LIP1-21)、SEQ ID NO: 25 (LIP1-22)、SEQ ID NO: 26 (LIP1-23)、SEQ ID NO: 27 (LIP1-26)、SEQ ID NO: 28 (LIP1-28)、SEQ ID NO: 29 (LIP1-30)、SEQ ID NO: 30 (LIP1-32)、SEQ ID NO: 31 (LIP1-24)、SEQ ID NO: 32 (LIP1-25)、SEQ ID NO: 33 (LIP1-27)、SEQ ID NO: 34 (LIP1-29)、SEQ ID NO: 35 (LIP1-31)或SEQ ID NO: 36 (LIP1-33)，該胺基酸序列在不超過25個胺基酸位置經修飾，且包含與以下任一CDR2序列具有至少50%一致性之CDR2序列：SEQ ID NO: 19 (LIP1-12)、SEQ ID NO: 20 (LIP1-13)、SEQ ID NO: 21 (LIP1-15)、SEQ ID NO: 22 (LIP1-17)、SEQ ID NO: 23 (LIP1-19)、SEQ ID NO: 24 (LIP1-21)、SEQ ID NO: 25 (LIP1-22)、SEQ ID NO: 26 (LIP1-23)、SEQ ID NO: 27 (LIP1-26)、SEQ ID NO: 28 (LIP1-28)、SEQ ID

NO: 29 (LIP1-30)、SEQ ID NO: 30 (LIP1-32)、SEQ ID NO: 31 (LIP1-24)、SEQ ID NO: 32 (LIP1-25)、SEQ ID NO: 33 (LIP1-27)、SEQ ID NO: 34 (LIP1-29)、SEQ ID NO: 35 (LIP1-31)或SEQ ID NO: 36 (LIP1-33)，且包含與以下任一CDR3序列具有至少50%一致性之CDR3序列：
SEQ ID NO: 19 (LIP1-12)、SEQ ID NO: 20 (LIP1-13)、SEQ ID NO: 21 (LIP1-15)、SEQ ID NO: 22 (LIP1-17)、SEQ ID NO: 23 (LIP1-19)、SEQ ID NO: 24 (LIP1-21)、SEQ ID NO: 25 (LIP1-22)、SEQ ID NO: 26 (LIP1-23)、SEQ ID NO: 27 (LIP1-26)、SEQ ID NO: 28 (LIP1-28)、SEQ ID NO: 29 (LIP1-30)、SEQ ID NO: 30 (LIP1-32)、SEQ ID NO: 31 (LIP1-24)、SEQ ID NO: 32 (LIP1-25)、SEQ ID NO: 33 (LIP1-27)、SEQ ID NO: 34 (LIP1-29)、SEQ ID NO: 35 (LIP1-31)或SEQ ID NO: 36 (LIP1-33)。

15. 一種抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域，其包含以下所示胺基酸序列中任一胺基酸序列：SEQ ID NO: 19 (LIP1-12)、SEQ ID NO: 20 (LIP1-13)、SEQ ID NO: 21 (LIP1-15)、SEQ ID NO: 22 (LIP1-17)、SEQ ID NO: 23 (LIP1-19)、SEQ ID NO: 24 (LIP1-21)、SEQ ID NO: 25 (LIP1-22)、SEQ ID NO: 26 (LIP1-23)、SEQ ID NO: 27 (LIP1-26)、SEQ ID NO: 28 (LIP1-28)、SEQ ID NO: 29 (LIP1-30)、SEQ ID NO: 30 (LIP1-32)、SEQ ID NO: 31 (LIP1-24)、SEQ ID NO: 32 (LIP1-25)、SEQ ID NO: 33 (LIP1-27)、SEQ ID NO: 34 (LIP1-29)、SEQ ID NO: 35

(LIP1-31)或SEQ ID NO: 36 (LIP1-33)，該胺基酸序列在不超過25個胺基酸位置經修飾，且包含與以下任一CDR1序列具有至少50%一致性之CDR1序列：SEQ ID NO: 19 (LIP1-12)、SEQ ID NO: 20 (LIP1-13)、SEQ ID NO: 21 (LIP1-15)、SEQ ID NO: 22 (LIP1-17)、SEQ ID NO: 23 (LIP1-19)、SEQ ID NO: 24 (LIP1-21)、SEQ ID NO: 25 (LIP1-22)、SEQ ID NO: 26 (LIP1-23)、SEQ ID NO: 27 (LIP1-26)、SEQ ID NO: 28 (LIP1-28)、SEQ ID NO: 29 (LIP1-30)、SEQ ID NO: 30 (LIP1-32)、SEQ ID NO: 31 (LIP1-24)、SEQ ID NO: 32 (LIP1-25)、SEQ ID NO: 33 (LIP1-27)、SEQ ID NO: 34 (LIP1-29)、SEQ ID NO: 35 (LIP1-31)或SEQ ID NO: 36 (LIP1-33)，且包含與以下任一CDR2序列具有至少50%一致性之CDR2序列：SEQ ID NO: 19 (LIP1-12)、SEQ ID NO: 20 (LIP1-13)、SEQ ID NO: 21 (LIP1-15)、SEQ ID NO: 22 (LIP1-17)、SEQ ID NO: 23 (LIP1-19)、SEQ ID NO: 24 (LIP1-21)、SEQ ID NO: 25 (LIP1-22)、SEQ ID NO: 26 (LIP1-23)、SEQ ID NO: 27 (LIP1-26)、SEQ ID NO: 28 (LIP1-28)、SEQ ID NO: 29 (LIP1-30)、SEQ ID NO: 30 (LIP1-32)、SEQ ID NO: 31 (LIP1-24)、SEQ ID NO: 32 (LIP1-25)、SEQ ID NO: 33 (LIP1-27)、SEQ ID NO: 34 (LIP1-29)、SEQ ID NO: 35 (LIP1-31)或SEQ ID NO: 36 (LIP1-33)，且包含與以下任一CDR3序列具有至少50%一致性之CDR3序列：SEQ ID NO: 19 (LIP1-12)、SEQ ID NO: 20

(LIP1-13)、SEQ ID NO: 21 (LIP1-15)、SEQ ID NO: 22 (LIP1-17)、SEQ ID NO: 23 (LIP1-19)、SEQ ID NO: 24 (LIP1-21)、SEQ ID NO: 25 (LIP1-22)、SEQ ID NO: 26 (LIP1-23)、SEQ ID NO: 27 (LIP1-26)、SEQ ID NO: 28 (LIP1-28)、SEQ ID NO: 29 (LIP1-30)、SEQ ID NO: 30 (LIP1-32)、SEQ ID NO: 31 (LIP1-24)、SEQ ID NO: 32 (LIP1-25)、SEQ ID NO: 33 (LIP1-27)、SEQ ID NO: 34 (LIP1-29)、SEQ ID NO: 35 (LIP1-31)或SEQ ID NO: 36 (LIP1-33)。

16. 一種抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域，其包含與選自由以下組成之群之CDR3序列具有至少50%一致性之CDR3序列：以下任一CDR3序列：SEQ ID NO: 19 (LIP1-12)、SEQ ID NO: 20 (LIP1-13)、SEQ ID NO: 21 (LIP1-15)、SEQ ID NO: 22 (LIP1-17)、SEQ ID NO: 23 (LIP1-19)、SEQ ID NO: 24 (LIP1-21)、SEQ ID NO: 25 (LIP1-22)、SEQ ID NO: 26 (LIP1-23)、SEQ ID NO: 27 (LIP1-26)、SEQ ID NO: 28 (LIP1-28)、SEQ ID NO: 29 (LIP1-30)、SEQ ID NO: 30 (LIP1-32)、SEQ ID NO: 31 (LIP1-24)、SEQ ID NO: 32 (LIP1-25)、SEQ ID NO: 33 (LIP1-27)、SEQ ID NO: 34 (LIP1-29)、SEQ ID NO: 35 (LIP1-31)或SEQ ID NO: 36 (LIP1-33)。

17. 一種抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域，其包含選自由以下組成之群之CDR3序列：以下任一CDR3序列：SEQ ID NO: 19 (LIP1-12)、SEQ ID NO: 20 (LIP1-13)、

SEQ ID NO: 21 (LIP1-15)、SEQ ID NO: 22 (LIP1-17)、
SEQ ID NO: 23 (LIP1-19)、SEQ ID NO: 24 (LIP1-21)、
SEQ ID NO: 25 (LIP1-22)、SEQ ID NO: 26 (LIP1-23)、
SEQ ID NO: 27 (LIP1-26)、SEQ ID NO: 28 (LIP1-28)、
SEQ ID NO: 29 (LIP1-30)、SEQ ID NO: 30 (LIP1-32)、
SEQ ID NO: 31 (LIP1-24)、SEQ ID NO: 32 (LIP1-25)、
SEQ ID NO: 33 (LIP1-27)、SEQ ID NO: 34 (LIP1-29)、
SEQ ID NO: 35 (LIP1-31)或SEQ ID NO: 36 (LIP1-33)。

18. 一種抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域，其包含至少一種選自由以下組成之群之CDR：CDR1、CDR2及CDR3，其中該CDR1、CDR2或CDR3與以下任一CDR1、CDR2或CDR3序列一致：SEQ ID NO: 19 (LIP1-12)、SEQ ID NO: 20 (LIP1-13)、SEQ ID NO: 21 (LIP1-15)、SEQ ID NO: 22 (LIP1-17)、SEQ ID NO: 23 (LIP1-19)、SEQ ID NO: 24 (LIP1-21)、SEQ ID NO: 25 (LIP1-22)、SEQ ID NO: 26 (LIP1-23)、SEQ ID NO: 27 (LIP1-26)、SEQ ID NO: 28 (LIP1-28)、SEQ ID NO: 29 (LIP1-30)、SEQ ID NO: 30 (LIP1-32)、SEQ ID NO: 31 (LIP1-24)、SEQ ID NO: 32 (LIP1-25)、SEQ ID NO: 33 (LIP1-27)、SEQ ID NO: 34 (LIP1-29)、SEQ ID NO: 35 (LIP1-31)或SEQ ID NO: 36 (LIP1-33)。

19. 如請求項1、2及6至18中任一項之抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域，其以低親和力結合DC-SIGN。

20. 一種配體，其對DC-SIGN具有結合專一性且抑制抗DC-

SIGN免疫球蛋白單一可變結構域之結合，該結構域包含一個選自由以下組成之群之胺基酸序列：SEQ ID NO: 19 (LIP1-12)、SEQ ID NO: 20 (LIP1-13)、SEQ ID NO: 21 (LIP1-15)、SEQ ID NO: 22 (LIP1-17)、SEQ ID NO: 23 (LIP1-19)、SEQ ID NO: 24 (LIP1-21)、SEQ ID NO: 25 (LIP1-22)、SEQ ID NO: 26 (LIP1-23)、SEQ ID NO: 27 (LIP1-26)、SEQ ID NO: 28 (LIP1-28)、SEQ ID NO: 29 (LIP1-30)、SEQ ID NO: 30 (LIP1-32)、SEQ ID NO: 31 (LIP1-24)、SEQ ID NO: 32 (LIP1-25)、SEQ ID NO: 33 (LIP1-27)、SEQ ID NO: 34 (LIP1-29)、SEQ ID NO: 35 (LIP1-31)及SEQ ID NO: 36 (LIP1-33)。

21. 一種分離之多肽，其由與一個選自由以下組成之群之核苷酸序列具有至少80%一致性之核苷酸序列編碼：SEQ ID NO: 1 (LIP1-12)、SEQ ID NO: 2 (LIP1-13)、SEQ ID NO: 3 (LIP1-15)、SEQ ID NO: 4 (LIP1-17)、SEQ ID NO: 5 (LIP1-19)、SEQ ID NO: 6 (LIP1-21)、SEQ ID NO: 7 (LIP1-22)、SEQ ID NO: 8 (LIP1-23)、SEQ ID NO: 9 (LIP1-26)、SEQ ID NO: 10 (LIP1-28)、SEQ ID NO: 11 (LIP1-30)、SEQ ID NO: 12 (LIP1-32)、SEQ ID NO: 13 (LIP1-24)、SEQ ID NO: 14 (LIP1-25)、SEQ ID NO: 15 (LIP1-27)、SEQ ID NO: 16 (LIP1-29)、SEQ ID NO: 17 (LIP1-31)及SEQ ID NO: 18 (LIP1-33)，且其中該多肽包含與一個選自由以下組成之群之胺基酸序列具有至少90%一致性之胺基酸序列：SEQ ID NO: 19 (LIP1-12)、

SEQ ID NO: 20 (LIP1-13)、SEQ ID NO: 21 (LIP1-15)、
SEQ ID NO: 22 (LIP1-17)、SEQ ID NO: 23 (LIP1-19)、
SEQ ID NO: 24 (LIP1-21)、SEQ ID NO: 25 (LIP1-22)、
SEQ ID NO: 26 (LIP1-23)、SEQ ID NO: 27 (LIP1-26)、
SEQ ID NO: 28 (LIP1-28)、SEQ ID NO: 29 (LIP1-30)、
SEQ ID NO: 30 (LIP1-32)、SEQ ID NO: 31 (LIP1-24)、
SEQ ID NO: 32 (LIP1-25)、SEQ ID NO: 33 (LIP1-27)、
SEQ ID NO: 34 (LIP1-29)、SEQ ID NO: 35 (LIP1-31)及
SEQ ID NO: 36 (LIP1-33)。

22. 如請求項1、2及6至18中任一項之抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域或多肽，其專一性結合DC-SIGN而非DC-SIGNR。
23. 一種分離或重組之核酸，其編碼一種包含如請求項1、2、6至19及22中任一項之抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域的多肽。
24. 一種載體，其包含如請求項23之核酸。
25. 一種宿主細胞，其包含如請求項23之核酸或如請求項24之載體。
26. 一種產生包含抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域之多肽之方法，該方法包含將如請求項25之宿主細胞維持在適合表現該核酸或載體之條件下，由此產生包含該免疫球蛋白單一可變結構域之多肽。
27. 一種抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域，該免疫球蛋白單一可變結構域對以下任一種具有結合專一性：

LIP1-12、LIP1-13、LIP1-15、LIP1-17、LIP1-19、LIP1-21、LIP1-22、LIP1-23、LIP1-24、LIP1-25、LIP1-26、LIP1-27、LIP1-28、LIP1-29、LIP1-30、LIP1-31、LIP1-32或LIP1-33。

28. 如請求項1至2及6至18中任一項之抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域，其中該胺基酸序列在N端另外包含胺基酸ST。
29. 如請求項19之抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域，其中該胺基酸序列在N端另外包含胺基酸ST。
30. 如請求項22之抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域，其中該胺基酸序列在N端另外包含胺基酸ST。
31. 如請求項1至2及6至18中任一項之抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域，其中該胺基酸序列在C端另外包含His標籤。
32. 如請求項19之抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域，其中該胺基酸序列在C端另外包含His標籤。
33. 如請求項22之抗DC-SIGN免疫球蛋白單一可變結構域，其中該胺基酸序列在C端另外包含His標籤。

八、圖式：

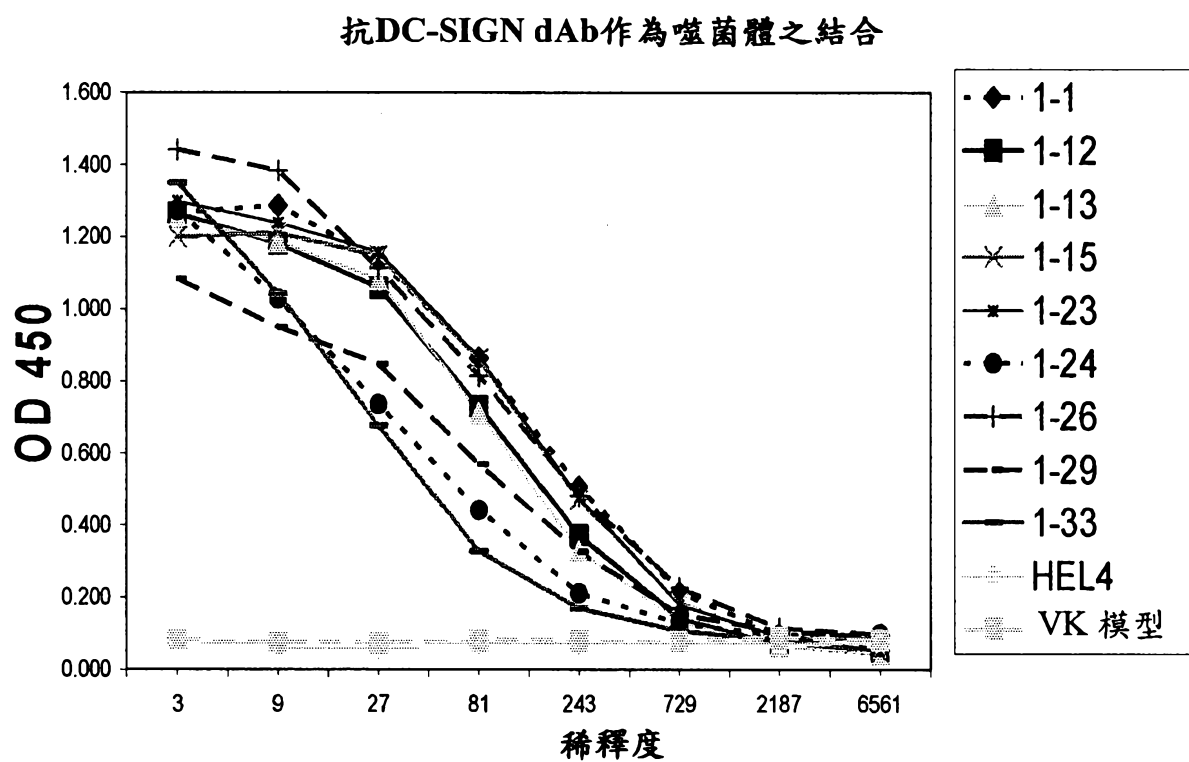


圖 1

LIP1-33

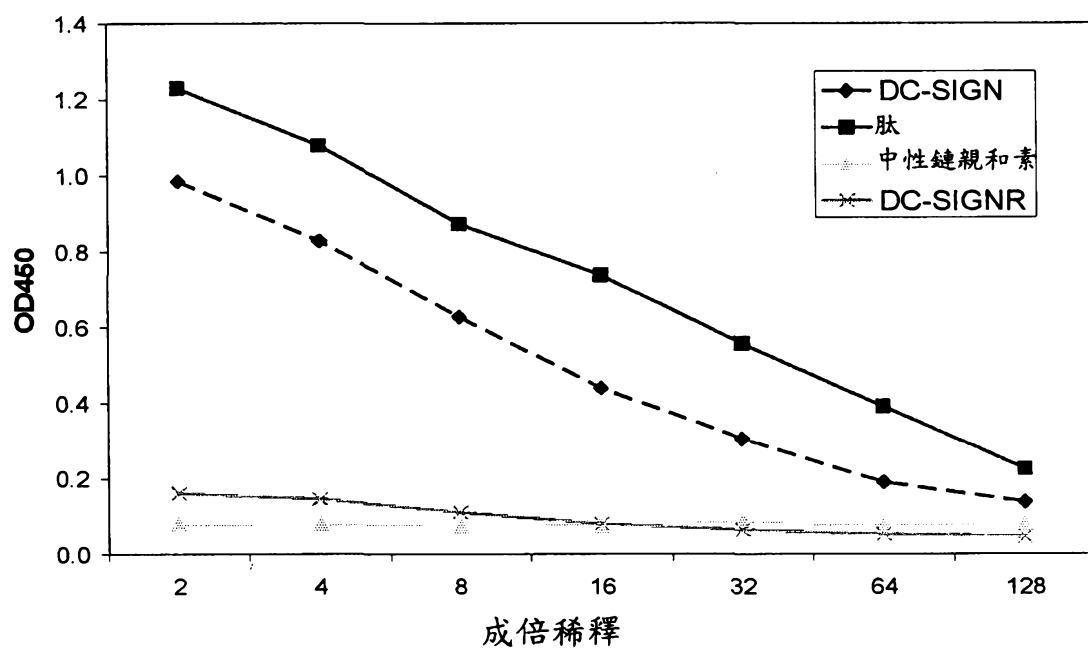


圖2

LIP1 VH及VK dAb之核苷酸序列

LIP1-12 6G-K A0124 (SEQ ID NO: 1)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCG
TGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTAGGCCGATTGGGACTAATTTATATTGGT
ACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCGTTGGGGGTTCCTT
TTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT
TTCACCTCTACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTG
TGGTCAGCGGGCGCGGTATCCTGGTACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA
ATCAAACGGG

LIP1-13 4G-K1 A0124 (SEQ ID NO: 2)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCG
TGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGTATTTGGCAGGAGTTAAAGTGG
TACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAGGCTCCTGATCTATAGGGGGTCCA
GTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGA
TTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACT
GTCAACAGTCGTTTTATCCGCCTTATACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGA
AATCAAACGGG

LIP1-15 6G-K A0124 (SEQ ID NO: 3)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCG
TGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCGGGCGATTGGTACGTATTTAGCTTGGT
ACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTTGTGGGGGTCCGT
GTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT
TTCACCTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTG
TGCTCAGTTGGCGCAGCGTCCTTCGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA
ATCAAACGGG

LIP1-17 4G-K1 A0124 (SEQ ID NO: 4)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCG
TGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGGATTGGTCATAAGTTACATTGGT
ACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCTTGGGTCCCG
GTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT
TTCACCTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTG
TCAACAGAATGCTTCTAGGCCTTATACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA
ATCAAACGG

圖 3

LIP1-19 4G-K1 A0124 (SEQ ID NO: 5)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCG
TGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGGATTGGGCGTGATTAGAGTGG
TACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTGGGGGTCCA
TTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGA
TTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACT
GTCAACAGACTATGCGTTATCCTTTTACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGA
AATCAAACGG

LIP1-21 4G-K1 A0124 (SEQ ID NO: 6)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCG
TGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGTATTTGGCAGGCGTTACGTTGGT
ACCAGCAGAAACCAGGGAGAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAATGGGTCCAC
TTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT
TTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTG
TCAACAGCGTTTTTATCCTCCTTATACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAA
TCAAACGG

LIP1-22 4G-K1 A0124 (SEQ ID NO: 7)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCG
TGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTATGACGCATTTAGCTTGGT
ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGGCCCTAAGCTCCTGATCTATAGTCATTCTTA
TTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT
TTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTG
TCAACAGAAGTATTGGCCTCCTTTTACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA
ATCAAACGG

LIP1-23 4G-K1 A0124 (SEQ ID NO: 8)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCG
TGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTGGCGTGAGTTAAGGTGG
TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCGTGCTTCCA
ATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGA
TTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACT
GTCAACAGACGTTTTATCCTCCTTATACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGA
AATCAAACGG

LIP1-26 4G-H11 A0124 (SEQ ID NO: 9)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCC
TGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTTCGCATTATACGATGAGTT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTGGAGTGGGTCTCAAGTATTTTCGTC
TACTGGTTTTAAGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCT
CCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGC
CGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATGGAATCCTCATAGGTCGACG
TAT~~~~~TTTGACTIONTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGCG

LIP1-28 6G-H10 A0124 (SEQ ID NO: 10)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCC
TGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGTTGCTACTCCTATGCATT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGG
TAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATC
TCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGGGTGGGATCCTTCTTTGGA
GCGG~~~~~TTTGACTIONTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGCG

LIP1-30 4G-H11 A0124 (SEQ ID NO: 11)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCC
TGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAGTGGGTATAGTATGGCG
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTGGAGTGGGTCTCACAGATTGGGC
CGCTTGGTGTAAAGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCAT
CTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAACTGACGTCGGATGCTCATG
AT~~~~~TTTGACTIONTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGCG

LIP1-32 4G-H11 A0124 (SEQ ID NO: 12)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCC
TGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGTTATGTATCCGATGGGTT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAAGATTGGGCC
TCATGGTCGGCTGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATC
TCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGGGAATCTGTGGGAGATGAG
TCGTAGG~~~~~TTTGACTIONTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGCG

LIP1-24 4G-H11 A0124 (SEQ ID NO: 13)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCC
TGCGTCTCTCCTGCGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAGTAGTACTGGTATGCAT
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCGATTGCGG
CTGATGGTCACTACTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCAT
CTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATCTCCGTGGGTGCTGGATA
GG~~~~~TTTGACTACTGGGGTCAGGGAACNCTGGTCACCGTCTCGAGCG

LIP1-25 6G-H10 A0124 (SEQ ID NO: 14)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCC
TGCGTCTCTCCTGTGTCAGCCTCCGGATTCACCTTTCCGGATGCGGATATGGTG
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCTATTTCTG
ATCATGGTTTTAATACTACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATC
TCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATCTCCTTTGGCGACG~~~~~
~~~~~TTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGCG

## LIP1-27 6G-H10 A0124 (SEQ ID NO: 15)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCC  
TGCGTCTCTCCTGTGTCAGCCTCCGGATTCACCTTTGAGCAGACTGATATGCAT  
TGGGCCCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCCAGAGTGGGTCTCATCTATTTTCGC  
CTTTGGGTGCTTTTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATC  
TCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG  
CCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAAGTCCGCTGGTTCGTAATAA  
TGGTCAG~~~~TTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGCG

## LIP1-29 6G-H10 A0124 (SEQ ID NO: 16)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCC  
TGCGTCTCTCCTGTGTCAGCCTCCGGATTCACCTTTGATCGTCGTGCTATGGGG  
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCTATTGAGT  
CGGATGGTACTAGGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCAT  
CTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT  
GCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAACATCCTGGTAGTTCTTATGT  
T~~~~~TTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGCG

LIP1-31 4G-H11 A0124 (SEQ ID NO: 17)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCC  
TGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGAGATGTATGGTATGGCT  
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCTATTAGTC  
CTTCGGGTTCGTCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCAT  
CTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT  
GCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAACATCCTCTTGATCTGGGGG  
AGTCTGGTGAGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAG  
CG

LIP1-33 4G-H17 A166 (SEQ ID NO: 18)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCC  
TGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTCCGTCGGGTACGATGGGG  
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATATATTGATC  
CGAGTGGTTTTATGACTTACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATC  
TCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG  
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAAGTATTGTGCCGCGTTCGGG  
TACT~~~~~TTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

**LIP1 VH及VK dAb之胺基酸序列**

LIP1-12 6G-K A0124 (SEQ ID NO: 19)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASRPIGTNLYWYQQKPGKAPKLLIVGGSFLQS  
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCGQRARYPGTFGQGTKVEIKR

LIP1-13 4G-K1 A0124 (SEQ ID NO: 20)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGIWQELKWYQQKPGKAPRLLIYRGSSLQ  
SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSFYPPYTFGQGTKVEIKR

LIP1-15 6G-K A0124 (SEQ ID NO: 21)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASRAIGTYLAWYQQKPGKAPKLLILWGSVLQ  
SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCAQLAQRSTFGQGTKVEIKR

LIP1-17 4G-K1 A0124 (SEQ ID NO: 22)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQRIGHKLHWYQQKPGKAPKLLIYLGSRQLQ  
SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQNASRPYTFGQGTKVEIKR

LIP1-19 4G-K1 A0124 (SEQ ID NO: 23)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQRIGRDLEWYQQKPGKAPKLLIYWGSILQ  
SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQTMRYPPYTFGQGTKVEIKR

LIP1-21 4G-K1 A0124 (SEQ ID NO: 24)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGIWQALRWYQQKPGRAPKLLIYNGSTLQ  
SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQRFYPPYTFGQGTKVEIKR

LIP1-22 4G-K1 A0124 (SEQ ID NO: 25)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQNIMTHLAWYQQKPGKAPKLLIYSHSYLQ  
SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQKYWPPYTFGQGTKVEIKR

LIP1-23 4G-K1 A0124 (SEQ ID NO: 26)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDIWRELRWYQQKPGKAPKLLIYRASNLQ  
SGVPSRLSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQTFYPPYTFGQGTKVEIKR

**圖 4**

LIP1-26 4G-H11 A0124 (SEQ ID NO: 27)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYTMSWVRQAPGKGLEWVSSISST  
GFKTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWNPHRSTY~  
~FDYWGQGTLVTVSS

LIP1-28 6G-H10 A0124 (SEQ ID NO: 28)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVATPMHWVRQAPGKGLEWVSAISGS  
GGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGWDPSLER~~  
FDYWGQGTLVTVSS

LIP1-30 4G-H11 A0124 (SEQ ID NO: 29)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGY SMAWVRQAPGKGLEWVSQIGPL  
GVKTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLTSDAHD~~~  
FDYWGQGTLVTVSS

LIP1-32 4G-H11 A0124 (SEQ ID NO: 30)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVMYPMGWVRQAPGKGLEWVSKIGP  
HGRLTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGNLWEMSR  
R~FDYWGQGTLVTVSS

LIP1-24 4G-H11 A0124 (SEQ ID NO: 31)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSTGMHWVRQAPGKGLEWVSSIAAD  
GHHTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPWVLDR~~~  
FDYWGQGXLVTVSS

LIP1-25 6G-H10 A0124 (SEQ ID NO: 32)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPDADMVWVRQAPGKGLEWVSSISDH  
GFNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPLAT~~~~~F  
DYWGQGTLVTVSS

LIP1-27 6G-H10 A0124 (SEQ ID NO: 33)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFEQTDMHVARQAPGKGPEWVSSISPL  
GAFTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPLVRNNGQ~  
FDYWGQGTLVTVSS

LIP1-29 6G-H10 A0124 (SEQ ID NO: 34)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDRRAMGWVRQAPGKGLEWVSSIESD  
GTRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHPGSSYV~~~  
FDYWGQGTLVTVSS

LIP1-31 4G-H11 A0124 (SEQ ID NO: 35)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFEMYGMAWVRQAPGKGLEWVSSISPS  
GRHTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHPLDLGESG  
EFDYWGQGTLVTVSS

LIP1-33 4G-H17 A166 (SEQ ID NO: 36)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPSGTMGWVRQAPGKGLEWVSYIDPS  
GFMTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSIVPRSGT~~~F  
DYWGQGTLVTVSS



LIP1 VK dAb 序列之胺基酸比對。根據 Kabat 將胺基酸編號。

| Kabat 殘基 |  | D | I | Q | M | T | 5 | Q | S | P | S | 10 | L | S | A | S | V | 15 | G | D | R | V | 20 |
|----------|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|---|---|---|---|---|----|---|---|---|---|----|
| LIP1-12  |  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | .  |
| LIP1-13  |  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | .  |
| LIP1-15  |  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | .  |
| LIP1-17  |  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | .  |
| LIP1-19  |  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | .  |
| LIP1-21  |  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | .  |
| LIP1-22  |  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | .  |
| LIP1-23  |  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | .  |

| Kabat 殘基 |  | I | T | C | R | A | 25 | S | R | Q | A | R | R | G | I | N | D | I | L | W | M | W | 30 | G | W | I | H | R | I | Q | R | Y | Q | Q | K | P | 40 |   |
|----------|--|---|---|---|---|---|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|---|
| LIP1-12  |  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .  | . |
| LIP1-13  |  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .  |   |
| LIP1-15  |  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .  |   |
| LIP1-17  |  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .  |   |
| LIP1-19  |  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .  |   |
| LIP1-21  |  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .  |   |
| LIP1-22  |  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .  |   |
| LIP1-23  |  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .  |   |

| Kabat 殘基 |  | G | K | A | P | K | 45 | L | L | I | V | 50 | G | R | W | L | W | N | S | R | I | F | S | V | R | I | T | Y | N | L | Q | S | G | V | P | S | 60 |   |
|----------|--|---|---|---|---|---|----|---|---|---|---|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|---|
| LIP1-12  |  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .  | . |
| LIP1-13  |  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .  | . |
| LIP1-15  |  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .  | . |
| LIP1-17  |  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .  | . |
| LIP1-19  |  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .  | . |
| LIP1-21  |  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .  | . |
| LIP1-22  |  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .  | . |
| LIP1-23  |  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .  | . |

圖5

Kabat 殘基

|         |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |    |   |
|---------|---|---|---|---|---|----|---|---|---|---|---|----|---|---|---|---|---|----|---|---|---|---|----|---|
| LIP1-12 | R | F | S | G | S | 65 | G | S | G | T | D | 70 | F | T | L | T | I | 75 | S | S | L | Q | 80 | P |
| LIP1-13 | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | .  | . |
| LIP1-15 | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | .  | . |
| LIP1-17 | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | .  | . |
| LIP1-19 | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | .  | . |
| LIP1-21 | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | .  | . |
| LIP1-22 | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | .  | . |
| LIP1-23 | . | L | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | . | .  | . | . | . | . | .  | . |

Kabat 殘基

|         |   |   |   |   |   |    |   |   |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |   |
|---------|---|---|---|---|---|----|---|---|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-----|---|
| LIP1-12 | E | D | F | A | T | 85 | C | Q | 90 | R | S | L | I | N | I | T | M | E | Y | E | F | Y | 100 | Q |
| LIP1-13 | . | . | . | . | . | .  | . | . | .  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .   | . |
| LIP1-15 | . | . | . | . | . | .  | . | . | .  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .   | . |
| LIP1-17 | . | . | . | . | . | .  | . | . | .  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .   | . |
| LIP1-19 | . | . | . | . | . | .  | . | . | .  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .   | . |
| LIP1-21 | . | . | . | . | . | .  | . | . | .  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .   | . |
| LIP1-22 | . | . | . | . | . | .  | . | . | .  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .   | . |
| LIP1-23 | . | . | . | . | . | .  | . | . | .  | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | .   | . |

Kabat 殘基

|         |   |   |   |   |   |     |   |                 |
|---------|---|---|---|---|---|-----|---|-----------------|
| LIP1-12 | G | T | K | V | E | 105 | R | (SEQ ID NO: 19) |
| LIP1-13 | . | . | . | . | . | .   | . | (SEQ ID NO: 20) |
| LIP1-15 | . | . | . | . | . | .   | . | (SEQ ID NO: 21) |
| LIP1-17 | . | . | . | . | . | .   | . | (SEQ ID NO: 22) |
| LIP1-19 | . | . | . | . | . | .   | . | (SEQ ID NO: 23) |
| LIP1-21 | . | . | . | . | . | .   | . | (SEQ ID NO: 24) |
| LIP1-22 | . | . | . | . | . | .   | . | (SEQ ID NO: 25) |
| LIP1-23 | . | . | . | . | . | .   | . | (SEQ ID NO: 26) |

- 13 -

## Kabat 殘基

[illegible]

9

|          |                                           |
|----------|-------------------------------------------|
| Kabat 殘基 |                                           |
| LIP1-24  | 59 Y _ . . . . .                          |
| LIP1-25  | ' Y _ . . . . .                           |
| LIP1-26  | ' T _ . . . . .                           |
| LIP1-27  | ' T N K E S R K H L M                     |
| LIP1-28  | ' H E E A G I T V R R E I                 |
| LIP1-29  | 54 G _ . . . . .                          |
| LIP1-30  | ' D H E L I S I _ L I S H I S I           |
| LIP1-31  | ' A I D I S I E I G I S I E I R I E I     |
| LIP1-32  | ' A I S I S I S I S I E I G I S I G I D I |
| LIP1-33  | ' I _ . . . . .                           |
|          | 50 S _ . . . . . A _ Q _ K _ Y _          |
|          | ' S . . . . .                             |
|          | ' V . . . . .                             |
|          | ' W . . . . .                             |
|          | ' E . . . . .                             |
| 45       | L . . . . . P . . . . .                   |
|          | ' G . . . . .                             |
|          | ' K . . . . .                             |
|          | ' G . . . . .                             |
|          | ' P . . . . .                             |

|          |                 |
|----------|-----------------|
| Kabat 殘基 |                 |
| LIP1-24  | 79 Y . . . . .  |
| LIP1-25  | ' L . . . . .   |
| LIP1-26  | ' T . . . . .   |
| LIP1-27  | ' N . . . . .   |
| LIP1-28  | ' K . . . . .   |
| LIP1-29  | 74 S . . . . .  |
| LIP1-30  | ' N . . . . .   |
| LIP1-31  | ' D . . . . .   |
| LIP1-32  | ' R . . . . .   |
| LIP1-33  | ' S . . . . .   |
|          | 69 I . . . . .  |
|          | ' T . . . . .   |
|          | ' F . . . . .   |
|          | ' R . . . . .   |
|          | ' G _ . . . . . |
| 64       | K _ . . . . .   |
|          | ' V _ . . . . . |
|          | ' S _ . . . . . |
|          | ' D _ . . . . . |
|          | ' A _ . . . . . |



Kabat 殘基  
LIP1-24  
LIP1-25  
LIP1-26  
LIP1-27  
LIP1-28  
LIP1-29  
LIP1-30  
LIP1-31  
LIP1-32  
LIP1-33

|   |   |   |   |                 |
|---|---|---|---|-----------------|
| ' | S | ' | S | (SEQ ID NO: 31) |
| . | . | . | . | (SEQ ID NO: 32) |
| . | . | . | . | (SEQ ID NO: 27) |
| . | . | . | . | (SEQ ID NO: 33) |
| . | . | . | . | (SEQ ID NO: 28) |
| . | . | . | . | (SEQ ID NO: 34) |
| . | . | . | . | (SEQ ID NO: 29) |
| . | . | . | . | (SEQ ID NO: 35) |
| . | . | . | . | (SEQ ID NO: 30) |
| . | . | . | . | (SEQ ID NO: 36) |

人類DC-SIGN與DC-SIGNR之比對。全長蛋白(A)之同源性為69%，且碳水化合物識別結構域(B)之同源性為71%。

A

|          |       |                                                               |  |     |
|----------|-------|---------------------------------------------------------------|--|-----|
|          |       | 1                                                             |  | 60  |
| dc-sign  | (1)   | MSDSKEPRQQLGELLEEQ-----LRGLGFRQTRGKSLAGCLGHGPIVLQLLSFTL       |  |     |
| dc-signr | (1)   | MSDSKEPRQQLGELLEPTTSGIRLFPRDFQEQQIHCKSSTGCLGHGALVLQLLSFM      |  |     |
|          |       | 61                                                            |  | 120 |
| dc-sign  | (53)  | LAG----LVQVSKVPSSSQEQSRQDAIYQNLITQLKAAVGELSEKSKIQEIIYQELTQLK  |  |     |
| dc-signr | (61)  | LAGVLVAELVQVSKVPSSSQEQSEQDAIYQNLITQLKAAVGELSEKSKIQEIIYQELTQLK |  |     |
|          |       | 121                                                           |  | 180 |
| dc-sign  | (109) | AAVGELPEKSKLQEIYQELTRLKAAVGELPEKSKLQEIYQELTWLAAVGELPEKSKIQE   |  |     |
| dc-signr | (121) | AAVGELPEKSKLQEIYQELTRLKAAVGELPEKSKLQEIYQELTRLKAAVGELPEKSKIQE  |  |     |
|          |       | 181                                                           |  | 240 |
| dc-sign  | (169) | IYQELTRLKAAVGELPEKSKQEQEIYQELTRLKAAVGELPEKSKQEQEIYQELTRLKAAVG |  |     |
| dc-signr | (181) | IYQELTQLKAAVGELPEKSKQEQ-----                                  |  |     |
|          |       | 241                                                           |  | 300 |
| dc-sign  | (229) | LPEKSKQEQEIYQELTQLKAAVERLCHPQSWMTFFQGNCFMNSQRIWHDSITACEVVG    |  |     |
| dc-signr | (203) | -----QIYQELIDKTAFERLCRHCPKMTFFQGNCFMNSQRIWHNSITACEVVR         |  |     |
|          |       | 301                                                           |  | 360 |
| dc-sign  | (289) | AQLVVIKAAEQNFLOLQSRSNRFVGLSDLNQEGTWQWDGSPILPSFKQYFNNGEP       |  |     |
| dc-signr | (255) | AQLVVIKAAEQNFLOLQSRSNRFVGLSDLNQEGTWQWDGSPILSPSFQRYFNNSGEP     |  |     |
|          |       | 361                                                           |  | 416 |
| dc-sign  | (349) | NNVGEEDCAEFSGNGYNDNCNIAKNIKKKSAASCSRDEEQFLSPAPATPNPPPA        |  |     |
| dc-signr | (315) | NNSGNEDCAEFSGSGYNDNCDDNINICKKPAA-CFRDE-----                   |  |     |

B

|              |       |                                                           |                 |     |
|--------------|-------|-----------------------------------------------------------|-----------------|-----|
|              |       | 1                                                         |                 | 60  |
| dc-sign crd  | (1)   | CHPCPWMTFFQGNCFMNSQRIWHDSITACEVGAQLVVIKAAEQNFLOLQSRSNR    |                 |     |
| dc-signr crd | (1)   | CRHCPKMTFFQGNCFMNSQRIWHNSITACEVRAQLVVIKAAEQNFLOLQSRSNR    |                 |     |
|              |       | 61                                                        |                 | 120 |
| dc-sign crd  | (61)  | FVGLSDLNQEGTWQWDGSPILPSFKQYFNNGEPNNVGEEDCAEFSGNGYNDNCNIA  |                 |     |
| dc-signr crd | (61)  | FVGLSDLNQEGTWQWDGSPILSPSFQRYFNNSGEPNNSGNEDCAEFSGSGYNDNCDD |                 |     |
|              |       | 121                                                       | 152             |     |
| dc-sign crd  | (121) | KNIKKKSAASCSRDEEQFLSPAPATPNPPPA                           | (SEQ ID NO: 39) |     |
| dc-signr crd | (121) | NICKKPAA-CFRDE-----                                       | (SEQ ID NO: 40) |     |

圖 7

|         | CDR1        | CDR2              | CDR3           |
|---------|-------------|-------------------|----------------|
| LIP1-12 | RASRPIGTNLY | GGSFLLQS          | GQRARYPGT      |
| LIP1-13 | RASQGIWQELK | RGSSLQS           | QQSFYPPYT      |
| LIP1-15 | RASRAIGTYLA | WGSVLQS           | AQLFQRPST      |
| LIP1-17 | RASQRIGHKLH | LGSRLQS           | QQNASRPYT      |
| LIP1-19 | RASQRIGRDLE | WGSILQS           | QQTMSRPFT      |
| LIP1-21 | RASQGIWQALR | NGSTLQS           | QQRFYPPYT      |
| LIP1-22 | RASQNIMTHLA | SHSYLQS           | QQKYWPPFT      |
| LIP1-23 | RASQDIWRELK | RASNLQS           | QQTIFYPPYT     |
| LIP1-24 | STGMH       | SIAADGHTTYADSVKG  | SPWVLDKFDYW    |
| LIP1-25 | DADMV       | SISDHGFNTYYADSVKG | SPLATFDYW      |
| LIP1-26 | HYTMS       | SISSTGFKTYADSVKG  | WNPFRSTYFDYW   |
| LIP1-27 | QTDMH       | SISPLGAFTYYADSVKG | SPLVRNNGQFDYW  |
| LIP1-28 | ATPMH       | AISGSGGSTYYADSVKG | GWDPSLERFDYW   |
| LIP1-29 | RRAMG       | SIESDGTRTYADSVKG  | HPGSSYVFDYW    |
| LIP1-30 | GYSMA       | QIGPLGVKTYADSVKG  | LTSDAHDYFDYW   |
| LIP1-31 | MYGMA       | SISPSGRHTYYADSVKG | HPLDLGESGEFDYW |
| LIP1-32 | MYPMG       | KIGPHGRLTYADSVKG  | GNLWEMSRRFYDW  |
| LIP1-33 | SGTMG       | YIDPSGFMTYYADSVKG | SIVPRSGTFDYW   |

圖 8



**四、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：第 ( 1 ) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

**五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**

(無)