202423965

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202423965 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：112128251 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 07 月 27 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/18 (2006.01)* *C07K16/28 (2006.01)*
A61K39/395 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*
A61P29/00 (2006.01) *A61P31/00 (2006.01)*
A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/07/27 歐洲專利局 22306120.1

(71)申請人：比利時商艾伯霖克斯公司 (比利時) ABLYNX NV (BE)
比利時
法商賽諾菲公司 (法國) SANOFI (FR)
法國

(72)發明人：范包嘉爾特 湯姆 VAN BOGAERT, TOM (BE)；維海爾斯特 茱迪瑟 VERHELST, JUDITH (BE)；史達藍斯 史黛芬妮 STAELENS, STEPHANIE (BE)；鮑頓 卡洛 BOUTTON, CARLO (BE)；德威堤 威爾柏特 DE WITTE, WILBERT (BE)；伯川德 湯瑪士 BERTRAND, THOMAS (FR)

(74)代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：10 共 276 頁

(54)名稱

與新生兒 FC 受體的特定表位結合之多肽

(57)摘要

本發明涉及能夠與新生兒 Fc 受體（FcRn）上的特定表位結合的多肽。特別地，本發明涉及新型和改進的多肽，其包含能夠與 FcRn 上的特定表位結合的免疫球蛋白單可變結構域（ISVD），如重鏈單可變結構域。本發明進一步涉及包含與 FcRn 上的特定表位結合的這些 ISVD 中的至少一種的構築體、化合物、分子或化學實體。本發明進一步涉及用於產生此類多肽的方法以及此類多肽用於各種應用的用途，包括但不限於延長治療性化合物的體內半衰期和/或預防和/或治療疾病和/或障礙，例如但不限於增殖性疾病、炎性疾病、感染性疾病或自身免疫性疾病。

The present invention relates to polypeptides that are capable of binding to a specific epitope on the neonatal Fc receptor (FcRn). In particular, the present invention relates to novel and improved polypeptides comprising immunoglobulin single variable domains (ISVDs), such as heavy-chain single variable domains, that are capable of binding to a specific epitope on FcRn. The invention further relates to constructs, compounds, molecules or chemical entities that comprise at least one of these ISVDs binding to a specific epitope on FcRn. The present invention further relates to methods for producing such polypeptides as well as to uses of such polypeptides for diverse applications, including but not limited to the extension of the half-life in vivoof therapeutic compounds and/or the prevention and/or treatment of a disease and/or disorder, such as but not limited to a proliferative disease, an inflammatory disease, an infectious disease or an autoimmune disease.

【發明摘要】

【中文發明名稱】與新生兒FC受體的特定表位結合之多肽

【英文發明名稱】POLYPEPTIDES BINDING TO A SPECIFIC EPITOPE OF THE NEONATAL FC RECEPTOR

【中文】

本發明涉及能夠與新生兒Fc受體（FcRn）上的特定表位結合的多肽。特別地，本發明涉及新型和改進的多肽，其包含能夠與FcRn上的特定表位結合的免疫球蛋白單可變結構域（ISVD），如重鏈單可變結構域。本發明進一步涉及包含與FcRn上的特定表位結合的這些ISVD中的至少一種的構築體、化合物、分子或化學實體。本發明進一步涉及用於產生此類多肽的方法以及此類多肽用於各種應用的用途，包括但不限於延長治療性化合物的體內半衰期和/或預防和/或治療疾病和/或障礙，例如但不限於增殖性疾病、炎性疾病、感染性疾病或自身免疫性疾病。

【英文】

The present invention relates to polypeptides that are capable of binding to a specific epitope on the neonatal Fc receptor (FcRn). In particular, the present invention relates to novel and improved polypeptides comprising immunoglobulin single variable domains (ISVDs), such as heavy-chain single variable domains, that are capable of binding to a specific epitope on FcRn. The invention further relates to constructs, compounds, molecules or chemical entities that comprise at least one of these ISVDs

binding to a specific epitope on FcRn. The present invention further relates to methods for producing such polypeptides as well as to uses of such polypeptides for diverse applications, including but not limited to the extension of the half-life *in vivo* of therapeutic compounds and/or the prevention and/or treatment of a disease and/or disorder, such as but not limited to a proliferative disease, an inflammatory disease, an infectious disease or an autoimmune disease.

【指定代表圖】無。

【代表圖之符號簡單說明】無。

【特徵化學式】無。

【發明說明書】

【中文發明名稱】與新生兒FC受體的特定表位結合之多肽

【英文發明名稱】POLYPEPTIDES BINDING TO A SPECIFIC EPITOPE OF THE NEONATAL FC RECEPTOR

【技術領域】

【0001】 本發明涉及能夠與新生兒Fc受體（FcRn）上的特定表位結合的多肽。

【0002】 特別地，本發明涉及新型和改進的多肽，其包含能夠與FcRn上的特定表位結合的免疫球蛋白單可變結構域（ISVD），如重鏈單可變結構域。本發明進一步涉及包含與FcRn上的特定表位結合的這些ISVD中的至少一種的構築體、化合物、分子或化學實體。

【0003】 本發明進一步涉及用於產生此類多肽的方法以及此類多肽用於各種應用的用途，包括但不限於延長治療性化合物的體內半衰期和/或預防和/或治療疾病和/或障礙，例如但不限於增殖性疾病、炎性疾病、感染性疾病或自身免疫性疾病。

【先前技術】

【0004】 新生兒Fc受體（FcRn）是一種獨特的貝塔(β)-2-微球蛋白（β2m）相關蛋白，其在結構上與主要組織相容性I類（MHC-I）家族相關，但其不能向T細胞呈遞抗原肽。FcRn廣泛表現，並且主要在實質細胞、內皮細胞和造血細胞中表現。FcRn主要定位於細胞內，但在諸如單核細胞或巨噬細胞的免疫細胞上

也檢測到高表面水準。FcRn具有兩種已知的配體即IgG和白蛋白，它們一起占血清總蛋白的近70%。

【0005】 雖然IgG亞型是免疫反應的基礎，但白蛋白除了是血液膠質壓力的重要調節劑外，還起到載體蛋白的作用。儘管存在這些差異，但IgG和白蛋白因為其與FcRn相互作用而共同具有長血清半衰期，從而藉由細胞再循環機制使它們免於細胞內降解。這種再循環機制以嚴格的pH依賴性方式發生，其中與FcRn的結合發生在低pH（pH 5-6）下在內體區室中攝取之後並且在生理pH（通常為約7.4的pH）下在細胞表面釋放。FcRn的另一個功能是將IgG從母體轉運到後代，從而為新生兒的幼稚和不成熟的免疫系統提供在成年祖細胞中形成的經驗和保護。這一過程由發育調節，因為它分別藉由倒置的卵黃囊或胎盤在齧齒動物和人類出生前發生，但由於腸上皮中的高FcRn表現水準，在齧齒動物出生後的早期生活中獨特地以顯著水準持續。FcRn的這種功能性表現及其胞吞轉運（transcytose）IgG的能力不僅限於新生兒，而是持續一生，並允許將IgG靶向遞送到此類型抗體的存在增強免疫的位點，一種被基於IgG的治療劑廣泛使用的過程。最後，FcRn的功能是藉由以下來區別地確定的：IgG是單分子，因此是單體的，或作為免疫複合物呈現。在後一種情況下，FcRn已被證明關鍵地調節先天免疫反應以及IgG免疫複合物內所含抗原的加工和呈遞。

【0006】 由於FcRn具有許多不同的重要生理作用，因此明確需要用於治療應用的改進的FcRn結合劑。

【發明內容】

【0007】 本發明人已經鑑定了改進的FcRn結合多肽，其與現有技術中描述

的FcRn結合劑相比具有若干優點。

【0008】 根據本發明的FcRn結合多肽的有利特徵之一是這些結合FcRn上的獨特表位，所述表位不同於已知的天然FcRn配體（即血清白蛋白和IgG）所結合的表位。因此，本發明人已經鑑定了FcRn上存在的新表位，並已經開發了能夠在不干擾FcRn的天然生理作用的情況下特異性結合該表位的多肽。因此，本發明的多肽可以應用於多種預防、診斷和治療應用，其中由FcRn介導或涉及FcRn的生物學途徑起重要作用，同時避免任何潛在副作用的發生或至少限制其嚴重性。

【0009】 在第一態樣，本發明因此提供了包含特異性結合FcRn上的表位的至少一個免疫球蛋白單可變結構域（ISVD）的多肽，所述多肽的特徵在於所述表位包含以下胺基酸殘基中的至少一個：1A、2E、3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A、259L、260A、261Q和/或262P，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0010】 在某些特定實施例中，本發明的多肽的特徵在於所述表位包含以下胺基酸殘基組合中的至少一種：

a) 4H和5L，和/或

b) 98L、99G、100P、101D和102N，和/或

c) 167L、171R、174L、175E和177K，和/或

d) 255Q、256H、257A、259L、260A和262P，

胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0011】 在某些另外的特定實施例中，本發明的多肽的特徵在於所述表位

至少包含以下胺基酸殘基組合中的至少一種：

a) 2E、3S、4H和5L，和/或

b) 97E、98L、99G、100P、101D和102N，和/或

c) 98L、99G、100P、101D、102N和103T，和/或

d) 167L、168E、171R、174L、175E和177K，和/或

e) 205P、206P和207E，和/或

f) 255Q、256H、257A、259L、260A、261Q和262P，

胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0012】 在某些又另外的特定實施例中，本發明的多肽的特徵在於所述表位包含以下胺基酸殘基組合中的至少一種：

a) 1A、2E、3S、4H和5L，和/或

b) 164R、167L、168E、171R、174L、175E和177K，和/或

c) 204Y、205P、206P和230E，和/或

d) 205P、206P、207E和208L，

胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0013】 根據某些實施例，本發明的多肽的特徵在於所述表位至少包含以下胺基酸殘基：4H、5L、98L、99G、100P、101D、102N、167L、171R、174L、175E、177K、207E、255Q、256H、257A、259L、260A和262P，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0014】 根據另外的特定實施例，本發明的多肽的特徵在於所述表位至少包含以下胺基酸殘基：2E、3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、167L、168E、171R、174L、175E、177K、205P、206P、207E、255Q、

256H、257A、259L、260A、261Q和262P，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0015】 根據又另外的特定實施例，本發明的多肽的特徵在於所述表位至少包含以下胺基酸殘基：1A、2E、3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A、259L、260A、261Q和262P，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0016】 在特定實施例中，本發明的FcRn結合多肽以pH依賴性方式結合如本文所公開的FcRn上的新表位，使得其在酸性pH、特別是在5.0與6.8之間的酸性pH下的結合親和力比在約7.4的中性或生理pH下的結合親和力高至少三倍。在這些特定實施例中，本發明的多肽顯示出與FcRn的條件性特異性結合，並且因此藉由利用體內FcRn介導的再循環機制而具有延長的體內血清半衰期。因此，本發明的多肽可用於延長它們適當地連接、結合或融合的感興趣的治療性標靶或治療分子的體內半衰期。

【0017】 在某些特定實施例中，本發明的多肽具有至少30 kDa的分子量，特別地具有在30 kDa與100 kDa之間的分子量。根據這些特定實施例，本發明的化合物可以最有效且最佳地應用於多種應用，特別是用於治療分子的體內半衰期延長。

【0018】 根據某些特定實施例，本發明的多肽包含特異性結合FcRn上的表位的至少一個免疫球蛋白單可變結構域（ISVD），所述至少一個免疫球蛋白單可變結構域（ISVD）的特徵在於所述多肽所結合的FcRn上的表位不同於血清白蛋白所結合的FcRn上的表位。

【0019】 根據某些特定實施例，本發明的多肽包含特異性結合FcRn上的表位的至少一個免疫球蛋白單可變結構域（ISVD），所述至少一個免疫球蛋白單可變結構域（ISVD）的特徵在於所述多肽所結合的FcRn上的表位不同於免疫球蛋白G（IgG）所結合的FcRn上的表位。

【0020】 在某些特定實施例中，本發明提供FcRn結合多肽，所述FcRn結合多肽包含特異性結合如本文所公開的FcRn上的表位的至少一個ISVD，其中至少一個ISVD由4個架構區（分別為FR1至FR4）和3個互補決定區（分別為CDR1至CDR3）組成，並且特徵在於：

a) CDR1（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列 [= S Y A M Y] 和/或具有與SEQ ID NO: 8的序列具有4、3、2或僅1個「胺基酸差異」（如本文所定義）的胺基酸序列；以及

b) CDR2（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 9的胺基酸序列 [= A I S S G G G S T D Y A D S V K G] 和/或具有與SEQ ID NO: 9的序列具有4、3、2或僅1個「胺基酸差異」（如本文所定義）的胺基酸序列；以及

c) CDR3（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列 [= D T L Y T S L T S Y S Y] 和/或具有與SEQ ID NO: 10的序列具有4、3、2或僅1個「胺基酸差異」（如本文所定義）的胺基酸序列。

【0021】 在某些特定實施例中，本發明提供FcRn結合多肽，所述FcRn結合多肽包含特異性結合如本文所公開的FcRn上的表位的至少一個ISVD，其中至少一個ISVD由4個架構區（分別為FR1至FR4）和3個互補決定區（分別為CDR1至CDR3）組成，並且特徵在於：

a) CDR1（根據AbM）具有SEQ ID NO: 11的胺基酸序列 [=G F T F S S Y A M

Y] 和/或具有與SEQ ID NO: 11的序列具有4、3、2或僅1個「胺基酸差異」（如本文所定義）的胺基酸序列；以及

b) CDR2（根據AbM）具有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列 [= A I S S G G G S T D] 和/或具有與SEQ ID NO: 12的序列具有4、3、2或僅1個「胺基酸差異」（如本文所定義）的胺基酸序列；以及

c) CDR3（根據AbM）具有SEQ ID NO: 13的胺基酸序列 [= D T L Y T S L T S Y S Y] 和/或具有與SEQ ID NO: 13的序列具有4、3、2或僅1個「胺基酸差異」（如本文所定義）的胺基酸序列。

【0022】 在特定實施例中，本發明的FcRn結合多肽的特徵在於特異性結合如本文所公開的FcRn上的表位的所述至少一個ISVD具有SEQ ID NO: 14或SEQ ID NO: 15的序列，或者與SEQ ID NO: 14或SEQ ID NO: 15的序列具有90%如95%的序列同一性的序列。

【0023】 在特定實施例中，根據本發明的多肽特異性結合FcRn，例如但不限於人FcRn或食蟹猴FcRn，其解離常數（K_D）在10^3 nM與10^{-2} nM之間或更低。較佳地，所述K_D是藉由Kinexa、BLI或SPR測定的，例如藉由SPR測定的。

【0024】 在特定實施例中，根據本發明的多肽特異性結合FcRn，其親和力（K_A）在10^{-3} nM^{-1}與10^2 nM^{-1}之間。

【0025】 在特定實施例中，根據本發明的多肽特異性結合FcRn，其結合速率常數（k_{on}）選自至少約10^2 $M^{-1}s^{-1}$、至少約10^3 $M^{-1}s^{-1}$、至少約10^4 $M^{-1}s^{-1}$、至少約10^5 $M^{-1}s^{-1}$、至少約10^6 $M^{-1}s^{-1}$、至少約10^7 $M^{-1}s^{-1}$和至少約10^8 $M^{-1}s^{-1}$，較佳地如藉由表面等離子體共振或BLI測量的。

【0026】 在特定實施例中，根據本發明的多肽特異性結合FcRn，其解離速

率常數（k_{off}）選自至多約$10^{-1}s^{-1}$、至多約$10^{-2}s^{-1}$、至多約$10^{-3}s^{-1}$、至多約$10^{-4}s^{-1}$、至多約$10^{-5}s^{-1}$和至多約$10^{-6}s^{-1}$，較佳地如藉由表面等離子體共振或BLI測量的。

【0027】 在某些特定實施例中，本發明提供多肽，所述多肽的特徵在於特異性結合FcRn的所述至少一個ISVD由4個架構區（分別為FR1至FR4）和3個互補決定區（分別為CDR1至CDR3）組成，並且特徵在於：

a) CDR1（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列 [= S Y A M Y] 和/或具有與SEQ ID NO: 8的序列具有4、3、2或僅1個「胺基酸差異」（如本文所定義）的胺基酸序列；以及

b) CDR2（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 9的胺基酸序列 [= A I S S G G G S T D Y A D S V K G] 和/或具有與SEQ ID NO: 9的序列具有4、3、2或僅1個「胺基酸差異」（如本文所定義）的胺基酸序列；以及

c) CDR3（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列 [= D T L Y T S L T S Y S Y] 和/或具有與SEQ ID NO: 10的序列具有4、3、2或僅1個「胺基酸差異」（如本文所定義）的胺基酸序列。

【0028】 在某些特定實施例中，本發明提供多肽，所述多肽的特徵在於特異性結合FcRn的所述至少一個ISVD由4個架構區（分別為FR1至FR4）和3個互補決定區（分別為CDR1至CDR3）組成，並且特徵在於：

a) CDR1（根據AbM）具有SEQ ID NO: 11的胺基酸序列 [=G F T F S S Y A M Y] 和/或具有與SEQ ID NO: 11的序列具有4、3、2或僅1個「胺基酸差異」（如本文所定義）的胺基酸序列；以及

b) CDR2（根據AbM）具有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列 [= A I S S G G G S T D] 和/或具有與SEQ ID NO: 12的序列具有4、3、2或僅1個「胺基酸差異」（如

本文所定義）的胺基酸序列；以及

c) CDR3（根據AbM）具有SEQ ID NO: 13的胺基酸序列 [= D T L Y T S L T S Y S Y] 和/或具有與SEQ ID NO: 13的序列具有4、3、2或僅1個「胺基酸差異」（如本文所定義）的胺基酸序列。

【0029】 在特定實施例中，本發明的FcRn結合多肽的特徵在於特異性結合如本文所公開的FcRn上的表位的所述至少一個ISVD具有SEQ ID NO: 14或SEQ ID NO: 15的序列，或者與SEQ ID NO: 14或SEQ ID NO: 15的序列具有90%如95%的序列同一性。

【0030】 在某些特定實施例中，本發明的改進的FcRn結合多肽使得其以pH依賴性方式結合FcRn。

【0031】 在某些特定實施例中，本發明的FcRn結合多肽以pH依賴性方式結合FcRn上的新表位，使得在酸性pH、特別地在5.0與6.8之間的酸性pH下的結合親和力比在約7.4的pH下的結合親和力高至少三倍。

【0032】 在特定實施例中，在5.0與6.8之間的酸性pH下，根據本發明的多肽特異性結合FcRn，其親和力（K_A）在10^{-3} nM^{-1}與10^{2} nM^{-1}之間。這些多肽在酸性pH、較佳地在5.0與6.8之間的pH下對FcRn的親和力（K_A）比相同多肽在約7.4的中性或生理pH下對FcRn的親和力（K_A）高至少三倍。在另外的特定實施例中，在5.0與6.8之間的酸性pH下，根據本發明的多肽與FcRn結合的親和力比相同多肽在約7.4的中性或生理pH下對FcRn的親和力（K_A）高至少十倍。在又另外的特定實施例中，在5.0與6.8之間的酸性pH下，根據本發明的多肽與FcRn結合的親和力比相同多肽在約7.4的中性或生理pH下對FcRn的親和力（K_A）高至少五十倍，如至少一百倍。

【0033】 在某些特定實施例中，本發明提供了如本文所述的多肽，所述多肽的特徵在於至少一個ISVD在約7.4的中性或生理pH下結合FcRn，其親和力比所述至少一個ISVD在5.0與6.8之間的酸性pH下結合FcRn的親和力低至少三倍，如至少十倍，如至少五十倍，如至少一百倍。

【0034】 在特定實施例中，在生理pH下，如在約7.4的pH下，所述至少一個ISVD以低於10^4 L/mol的K_A值結合FcRn。

【0035】 在某些特定實施例中，本發明提供了如本文所述的多肽，所述多肽的特徵在於在中性或生理pH下如在約7.4的pH下所述至少一個ISVD沒有可檢測地、選擇性地或特異性地結合FcRn，或者展現出不結合或基本上不結合FcRn。

【0036】 在特定實施例中，在5.0與6.8之間的酸性pH下，根據本發明的多肽特異性結合FcRn，其解離常數（K_D）在10^3 nM與10^{-2} nM之間或更低。較佳地，所述K_D是藉由Kinexa、BLI或SPR測定的，例如藉由SPR測定的。

【0037】 在特定實施例中，在5.0與6.8之間的酸性pH下，根據本發明的多肽特異性結合FcRn，其結合速率常數（k_{on}）選自至少約10^2 $M^{-1}s^{-1}$、至少約10^3 $M^{-1}s^{-1}$、至少約10^4 $M^{-1}s^{-1}$、至少約10^5 $M^{-1}s^{-1}$、至少約10^6 $M^{-1}s^{-1}$、至少約10^7 $M^{-1}s^{-1}$和至少約10^8 $M^{-1}s^{-1}$，較佳地如藉由表面等離子體共振或BLI測量的。

【0038】 在特定實施例中，在5.0與6.8之間的酸性pH下，根據本發明的多肽特異性結合FcRn，其解離速率常數（k_{off}）選自至多約$10^{-1}s^{-1}$、至多約$10^{-2}s^{-1}$、至多約$10^{-3}s^{-1}$、至多約$10^{-4}s^{-1}$、至多約$10^{-5}s^{-1}$和至多約$10^{-6}s^{-1}$，較佳地如藉由表面等離子體共振或BLI測量的。

【0039】 本發明的多肽結合FcRn上的特定的獨特和新的表位，所述表位不同於FcRn的天然配體即血清白蛋白和IgG所結合的表位。

【0040】 在特定實施例中，根據本發明的FcRn結合多肽較佳地使得當其與FcRn分子結合或以其他方式締合時，FcRn分子與血清白蛋白和/或IgG的結合不會（顯著）受到影響、減少或抑制。在該特定實施例中，在交叉阻斷測定（如本文所述）中，當所述FcRn結合多肽與FcRn分子結合或以其他方式締合時，血清白蛋白的位移小於40%，如小於30%、小於20%、小於10%或基本上沒有檢測到位移（例如，在基於ELISA或Alphascreen的競爭測定中）。在該特定實施例中，在交叉阻斷測定（如本文所述）中，當所述FcRn結合多肽與FcRn分子結合或以其他方式締合時，IgG的位移小於40%，如小於30%、小於20%、小於10%或基本上沒有檢測到位移（例如，在基於ELISA或Alphascreen的競爭測定中）。

【0041】 在其他特定實施例中，本發明提供了多肽，所述多肽的特徵在於其包含至少一個ISVD，所述至少一個ISVD特異性結合FcRn上的胺基酸殘基，這些胺基酸殘基不參與FcRn與血清白蛋白和/或IgG的結合。在該特定實施例中，所述多肽包含至少一個ISVD，所述至少一個ISVD特異性結合FcRn上的表位，所述表位包含不包含在血清白蛋白所結合的FcRn上的表位和/或IgG所結合的FcRn上的表位中的胺基酸殘基。在該特定實施例中，所述多肽包含至少一個ISVD，所述至少一個ISVD特異性結合FcRn上的不被血清白蛋白和/或IgG結合的胺基酸殘基。

【0042】 根據特定實施例，本發明的FcRn結合多肽還較佳地使得其與具有SEQ ID NO: 14和/或SEQ ID NO: 15的胺基酸序列的多肽競爭結合FcRn和/或使得其「交叉阻斷」（如本文所定義）具有SEQ ID NO: 14和/或SEQ ID NO: 15的胺基酸序列的多肽與FcRn的結合。

【0043】 在特定實施例中，本發明的FcRn結合多肽使得其結合FcRn上的

SEQ ID NO: 14和/或SEQ ID NO: 15所結合的基本上相同的胺基酸殘基和/或表位，甚至更較佳地使得其與SEQ ID NO: 14和/或SEQ ID NO: 15的那些基本上共用與FcRn相同的胺基酸相互作用。為此，根據特定但非限制性態樣，根據本發明的FcRn結合多肽較佳地具有與SEQ ID NO: 14和/或SEQ ID NO: 15的序列相同的CDR，或者與SEQ ID NO: 14和/或SEQ ID NO: 15的序列相比，較佳地在其CDR中僅含有此類突變（如保守胺基酸取代），所述突變仍然允許其進行與SEQ ID NO: 14和/或SEQ ID NO: 15相同或基本上相同的與FcRn的胺基酸相互作用。

【0044】 在某些特定實施例中，本發明提供了如本文所述的多肽，所述多肽的特徵在於ISVD為（單）結構域抗體、Nanobody® V_{HH}、V_{HH}、人類化V_{HH}或駝類化V_H。

【0045】 在特定實施例中，本發明提供多肽，所述多肽包含：

以pH依賴性方式特異性結合FcRn的至少一個ISVD以及至少一個另外的部分，所述多肽的特徵在於

a) 所述至少一個ISVD以pH依賴性方式特異性結合FcRn，使得在5.0與6.8之間的pH下的結合親和力比在約7.4的pH下的結合親和力高至少三倍，以及

b) 所述多肽具有至少30 kDa的分子量。

【0046】 在某些另外的特定實施例中，本發明的多肽具有約30 kDa與200 kDa之間，如在約30 kDa與100 kDa之間的分子量。

【0047】 在某些另外的特定實施例中，所述至少一個另外的部分是蛋白質部分，如血清蛋白。

【0048】 在某些另外的特定實施例中，所述至少一個另外的部分是蛋白質結合部分，如血清蛋白結合部分。

【0049】 在某些另外的特定實施例中，所述至少一個另外的部分是血清蛋白結合部分，如血清白蛋白結合部分。

【0050】 在某些另外的特定實施例中，至少一個血清白蛋白結合部分特異性結合血清白蛋白上的胺基酸殘基，這些胺基酸殘基不參與血清白蛋白與FcRn的結合。

【0051】 在某些另外的特定實施例中，本發明提供如本文所述的多肽，所述多肽的特徵在於所述至少一個血清白蛋白結合部分是與血清白蛋白特異性結合的至少一個ISVD，如（單）結構域抗體、Nanobody® V_{HH}、V_{HH}、人類化V_{HH}、或駝類化V_H。

【0052】 在某些另外的特定實施例中，至少一個另外的部分是至少一個與血清白蛋白結合的ISVD。

【0053】 在某些另外的特定實施例中，至少一個另外的部分是至少一個與血清白蛋白結合的ISVD，其基本上由4個架構區（分別為FR1至FR4）和3個互補決定區（分別為CDR1至CDR3）組成，其中CDR1為SFGMS（SEQ ID NO: 16），CDR2為SISGSGSDTLYADSVKG（SEQ ID NO: 17）和CDR3是GGSLSR（SEQ ID NO: 18），CDR根據Kabat定義確定；和/或其中CDR1是GFTFRSFGMS（SEQ ID NO: 19），CDR2是SISGSGSDTL（SEQ ID NO: 20）和CDR3是GGSLSR（SEQ ID NO: 21），CDR根據AbM定義確定（Kontermann等人, 2010）。

【0054】 在特定實施例中，至少一個另外的部分是免疫球蛋白（Ig）的Fc區。因此，在某些特定實施例中，本發明提供以pH依賴性方式特異性結合FcRn的至少一個ISVD，以及至少一個另外的部分，其特徵在於：

a) 所述至少一個ISVD以pH依賴性方式特異性結合FcRn，使得在5.0與6.8之

間的pH下的結合親和力比在約7.4的pH下的結合親和力高至少三倍，

b) 所述多肽具有至少30 kDa、特別地在約30 kDa與100 kDa之間的分子量，以及

c) 所述至少一個另外的部分是免疫球蛋白（Ig）的Fc區或Fc結構域。

【0055】 在特定實施例中，所述至少一個另外的部分是非蛋白質部分，例如但不限於聚乙二醇（PEG）部分。

【0056】 因此，在某些特定實施例中，本發明提供以pH依賴性方式特異性結合FcRn的至少一個ISVD以及至少一個另外的部分，其特徵在於：

a) 所述至少一個ISVD以pH依賴性方式特異性結合FcRn，使得在5.0與6.5之間的pH下的結合親和力比在約7.4的pH下的結合親和力高至少三倍，

b) 所述多肽具有至少30 kDa、特別地在約30 kDa與100 kDa之間的分子量，以及

c)所述至少一個另外的部分是非蛋白質部分，例如但不限於聚乙二醇（PEG）部分。

【0057】 所述多肽較佳地進一步包含任選地經由一個或多個肽連接子連接的一個或多個其他基團、殘基、部分或結合單元，其中與沒有所述一個或多個其他基團、殘基、部分或結合單元的相應多肽相比，所述一個或多個其他基團、殘基、部分或結合單元為所述多肽提供增加的半衰期。

【0058】 在特定實施例中，本發明提供本文所述的多肽，其特徵在於所述多肽還包含治療部分。

【0059】 在特定實施例中，本發明提供如本文所述的多肽，所述多肽的特徵在於所述多肽進一步包含治療部分，所述治療部分包含ISVD如（單）結構域

抗體、Nanobody® V_{HH}、V_{HH}、人類化V_{HH}或駝類化V_H。

【0060】 在另一態樣，本發明提供編碼根據本發明的多肽的核酸或核酸序列。

【0061】 在另一態樣，本發明提供包含根據本發明的核酸或核酸序列的載體。

【0062】 在又另一態樣，本發明提供用根據本發明的核酸或核酸序列或用根據本發明的載體轉化或轉染的宿主細胞。

【0063】 在另一態樣，本發明提供了一種用於產生根據本發明的多肽的方法或過程，所述方法至少包括以下步驟：

a. 在合適的（非人）宿主細胞或宿主生物體或另一種合適的表現系統中表現核酸序列；隨後任選地：

b. 分離和/或純化根據本發明的多肽。

【0064】 在又另一態樣，本發明提供包含根據本發明的多肽或藉由根據本發明的過程產生的多肽的醫藥組合物。

【0065】 在另一態樣，本發明提供本發明的多肽或根據本發明的過程產生的多肽，所述多肽用於治療有需要的個體。

【0066】 在另一態樣，本發明提供用於將預防性或治療性多肽遞送到體內特定位置、組織或細胞類型的方法，所述方法包括向個體投予本發明的多肽或藉由根據本發明的過程產生的多肽的步驟。

【0067】 在另一態樣，本發明提供本發明的多肽或根據本發明的過程產生的多肽，所述多肽用於將預防性或治療性多肽遞送到體內特定位置、組織或細胞類型。

【0068】 在又另一態樣，本發明提供本發明的多肽或根據本發明的過程產生的多肽，所述多肽用於療法中。

【0069】 在又另一態樣，本發明提供本發明的多肽或根據本發明的過程產生的多肽，所述多肽用於預防、治療或改善選自增殖性疾病、炎性疾病、感染性疾病和自身免疫性疾病的疾病。

【0070】 在另一態樣，本發明提供用於預防、治療或改善選自增殖性疾病、炎性疾病、感染性疾病和自身免疫性疾病的疾病的方法，所述方法至少包括向有需要的個體投予本發明的多肽或藉由本發明的方法產生的多肽的步驟。

【0071】 在另一態樣，本發明提供套組，所述套組包含本發明的多肽、本發明的核酸或核酸序列、本發明的載體或本發明的宿主細胞。

【0072】 除非另外指示或定義，否則所使用的所有術語都具有其在本領域中通常的含義，這對於技術人員而言將是清楚的。參考例如WO 08/020079第46頁a) 段中提到的標準手冊。

【0073】 必須注意，如本文所用，單數形式「一個/一種」（「a」、「an」）和「所述」包括複數指示物，除非上下文另外清楚地指明。因此，例如，對「一種試劑」的提及包括一種或多種此類不同的試劑，並且對「所述方法」的提及包括對本領域普通技術人員已知的可以修改或取代本文所述方法的等效步驟和方法的提及。

【0074】 除非另外指明，否則在一系列要素前面的術語「至少」應被理解為指該系列中的每一個要素。本領域的技術人員僅使用常規實驗就將認識到或能夠確定本文所述的本發明的具體實施例的許多等同方案。此類等同方案旨在被本發明所涵蓋。

【0075】 本文在任何地方所用的術語「和/或」包括「和」、「或」和「由所述術語連接的要素的全部或任何其他組合」的含義。

【0076】 在文中提供的參數或參數範圍的上下文中使用的術語「關於」應具有以下含義。除非另有說明，否則當術語「約」應用於特定值或範圍時，該值或範圍被解釋為與用於測量它的方法一樣準確。如果在應用中未指定誤差範圍，則數值的最後一個小數字表示其準確度。在沒有給出其他誤差範圍的情況下，則藉由將四捨五入約定應用於最後一個小數字來確定最大範圍，例如，對於約pH 2.7的pH值，誤差範圍為2.65-2.74。然而，對於以下參數，應使用特定範圍：以℃表示且沒有小數字的溫度應具有± 1℃的誤差範圍（例如，約50℃的溫度值表示50℃ ± 1℃）；以小時表示的時間應具有0.1小時的誤差範圍，而與小數字無關（例如，約1.0小時的時間值表示1.0小時± 0.1小時；約0.5小時的時間值表示0.5小時± 0.1小時）。

【0077】 在本申請中，用術語「約」指示的任何參數也被視為在沒有術語「約」的情況下所公開的。換言之，使用術語「約」提及參數值的實施例也應描述涉及所述參數的數值的實施例本身。例如，指定pH值「約pH 2.7」的實施例還應公開指定pH值「pH 2.7」的實施例本身；指定pH範圍「在約pH 2.7與約pH 2.1之間」的實施例還應描述指定pH範圍「在pH 2.7與pH 2.1之間」的實施例等。

【0078】 貫穿本說明書及其後的申請專利範圍，除非上下文另有要求，否則詞語「包含（comprise）」以及變型如「包含（（comprises）」或「包含（comprising）」應當被理解為是指包含一個提及的整體或步驟或者多個整體或步驟的組，但不排除任何其他整體或步驟或者多個整體或步驟的組。當在本文中使用時，術語「包含」可以用術語「含有」或「包括」代替或者有時當在本文中使用時，用

術語「具有」代替。

【圖式簡單說明】

【0079】 **圖1**人FcRn的序列，其中被鑑定為參與（直接或間接）與至少一種本發明的多肽結合的胺基酸殘基用粗體和底線表示。

【0080】 **圖2**（A、B、C和D）顯示了FcRn的α鏈（又名IgG受體和轉運蛋白的Fc片段（FcGRT））的三維蛋白質結構，其中（A）對於根據本發明的特定實施例的FcRn結合多肽的表位為深色陰影，並且（B）對於IgG的Fc結構域的表位和（C）對於血清白蛋白的表位為淺色陰影。在（D）中，組合顯示了對於根據本發明的特定實施例的FcRn結合多肽的表位（在中心的深色陰影）和對於IgG的Fc結構域的表位（在右側的淺色陰影）和對於血清白蛋白的表位（在左側和上部中心的淺色陰影）。

【0081】 **圖3**（A、B、C和D）顯示了異二聚體FcRn（又名IgG受體和轉運蛋白的Fc片段（FcGRT）和β-2-微球蛋白）的三維蛋白質結構，其中（A）對於根據本發明的特定實施例的FcRn結合多肽的表位為深色陰影，（B）對於IgG的Fc結構域的表位和（C）對於血清白蛋白的表位為淺色陰影。在（D）中，組合顯示了對於根據本發明的特定實施例的FcRn結合多肽的表位（在中心的深色陰影）和對於IgG的Fc結構域的表位（在右側的淺色陰影）和對於血清白蛋白的表位（在左側和上部中心的淺色陰影）。

【0082】 **圖4**在雌性Tg32小鼠中以1.9 mg/kg靜脈內推注投予後，與包含對照ISVD（IRR）和白蛋白結合ISVD（ALB23002）的對照雙特異性ISVD構築體相比，包含FcRn結合ISVD和白蛋白結合ISVD（ALB23002）的不同測試雙特異

性ISVD構築體的平均（+/-SD，n = 2）血清濃度-時間曲線。

【0083】 **圖5**在雌性Tg32小鼠中以1.9 mg/kg靜脈內推注投予後，與包含對照ISVD（IRR）和白蛋白結合ISVD（ALB23002）的對照雙特異性ISVD構築體相比，包含親本V_{HH} T0263018B11或其突變變體和白蛋白結合ISVD（ALB23002）的測試雙特異性ISVD構築體的平均（+/-SD，n = 2）血清濃度-時間曲線。

【0084】 **圖6**在雌性Tg32小鼠中靜脈內推注投予後，包含FcRn結合ISVD、白蛋白結合ISVD和針對潛在相關治療性標靶的另外的ISVD的多價ISVD測試構築體的平均（+/-SD，n = 2）血清濃度-時間曲線。

【0085】 **圖7**在雌性Tg32小鼠中以4.5 mg/kg靜脈內推注投予後，包含一個或多個FcRn結合ISVD和一個或多個對照ISVD的多價ISVD測試構築體的平均（+/-SD，n = 2-3）血清濃度-時間曲線。

【0086】 **圖8**如在例如實例14中所述的融合多肽構築體的結構形式的示意圖。構築體中的Fc結構域是具有如本文所述的杵臼突變的IgG4 FALA Fc骨架序列變體。這些構築體之一（即TP049）在Fc骨架序列中包含另外的胺基酸差異或變異（即I253A、H310A、H435A），表示為IgG Fc（IHH）。所使用的FcRn Nanobody® VHH在每種情況下都是如本文所述的T0263018B11序列（圖中的FcRn ISVD 1）。不與FcRn或任何其他設想的標靶結合的Nanobody® VHH在圖中表示為「對照ISVD」。在這些融合蛋白中的Nanobody® VHH序列藉由連接子（如本文詳細描述），即分別藉由IgG1鉸鏈（例如，SEQ ID NO: 126）和/或GS連接子（例如，35GS連接子，SEQ ID NO: 48）融合到Fc鏈的*N*和/或*C*末端，如本文所述。

【0087】 **圖9**在Biacore 8K+儀器上使用不同包被密度的FcRn（高達5000 RU）的表面等離子體共振（SPR）傳感圖。藉由在pH 6.0（A）和pH 7.4（B）下對人

FcRn的親和力測定來表徵Nanobody®VHH-Fc蛋白。

【0088】 **圖10**在雌性Tg32小鼠中靜脈內推注投予後，包含結合FcRn的ISVD和IgG4 FALA的Fc區的ISVD-Fc融合蛋白的平均（+/-SD，n = 4-6）血清濃度-時間曲線。

【實施方式】

【0089】 本發明人鑑定出在FcRn上的獨特表位，其與FcRn的天然配體（如血清白蛋白和IgG）的表位不同。此外，甚至更重要的是，諸位發明人已經開發出能夠在不干擾FcRn的天然生理作用的情況下特異性結合該FcRn表位多肽。如本文所公開的多肽包含與人FcRn（SEQ ID NO: 1）或其（多態性）變體或同種型結合的至少一個「免疫球蛋白單可變結構域」（ISVD）。同種型是可以從相同基因藉由單個生物學事件或藉由生物學事件的組合產生的替代蛋白質序列，所述生物學事件如替代性啟動子使用、選擇性剪接、替代性起始和核糖體移碼，所有這些都是本領域已知的。

【0090】 在本文中將根據如下表B-1中所提及的標準三字母或一字母胺基酸代碼可互換地指示胺基酸殘基。

【0091】 **表B-1：常見胺基酸**

1字母代碼	**3字母代碼**	**胺基酸名稱**
A	Ala	丙胺酸
C	Cys	半胱胺酸
D	Asp	天門冬胺酸
E	Glu	麩胺酸
F	Phe	苯丙胺酸
G	Gly	甘胺酸
H	His	組胺酸
I	Ile	異白胺酸
K	Lys	離胺酸

L	Leu	白胺酸
M	Met	甲硫胺酸
N	Asn	天門冬醯胺酸
P	Pro	脯胺酸
Q	Gln	麩醯胺酸
R	Arg	精胺酸
S	Ser	絲胺酸
T	Thr	蘇胺酸
V	Val	擷胺酸
W	Trp	色胺酸
X	Xaa	未指定
Y	Tyr	酪胺酸

【0092】 當胺基酸殘基指示為「X」或「Xaa」時，意味著所述胺基酸殘基是未指定的，除非上下文需要更限制的解釋。例如，如果描述提供了CDR的胺基酸序列，其中胺基酸殘基中的一個（或多個）用X指示，則描述可以進一步指定哪個（些）胺基酸殘基是（可以）存在於CDR的該特定位置。

【0093】 胺基酸是天然存在的蛋白質中常見的那些L-胺基酸，並列於表B-1中。含有D-胺基酸的那些胺基酸序列不旨在被此定義所涵蓋。含有轉譯後修飾的胺基酸的任何胺基酸序列都可以使用表B-1中所示的符號與修飾位置而被描述為最初轉譯的胺基酸序列；例如羥基化或醣基化，但是這些修飾不應當在胺基酸序列中明確顯示。任何可以被表示為序列修飾的連接、交聯和端帽、非肽基鍵等的肽或蛋白質都被此定義所涵蓋。術語「蛋白質」、「肽」、「蛋白質/肽」和「多肽」在整個本公開文本中可互換使用，並且出於本公開文本的目的，各自具有相同的含義。每個術語都是指由兩個或更多個胺基酸的線性鏈構成的有機化合物。所述化合物可以具有十個或更多個胺基酸；二十五個或更多個胺基酸；五十個或更多個胺基酸；一百個或更多個胺基酸，兩百個或更多個胺基酸，以及甚至三百個或更多個胺基酸。熟練技術人員將理解，多肽通常比

蛋白質包含更少的胺基酸，儘管沒有本領域公認的區分多肽和蛋白質的胺基酸數量的分界點；多肽可以藉由化學合成或重組方法製備；並且蛋白質通常藉由本領域已知的重組方法在體外或體內製備。

【0094】 當一個核苷酸序列或胺基酸序列被稱為分別「包含」另一個核苷酸序列或胺基酸序列，或「基本上由」另一個核苷酸序列或胺基酸序列「組成」時，這可以意味著後一個核苷酸序列或胺基酸序列已分別併入第一個提及的核苷酸序列或胺基酸序列中，但更通常這一般意味著第一個提及的核苷酸序列或胺基酸序列在其序列內分別包含一段分別與後一個序列具有相同核苷酸序列或胺基酸序列的核苷酸或胺基酸殘基，而不論第一個提及的序列是如何實際產生或獲得的（例如，可能是藉由本文所述的任何合適的方法產生或獲得）。藉由非限制性例子，當ISVD被稱為包含CDR序列時，這可能意味著所述CDR序列已被併入ISVD中，但更通常地這一般意味著ISVD在其序列內含有一段與所述CDR序列具有相同胺基酸序列的胺基酸殘基，而不論所述ISVD是如何產生或獲得的。還應注意到，當後一個胺基酸序列具有特定的生物學或結構功能時，它較佳地具有第一個提及的胺基酸序列中基本上相同、類似或等效的生物學或結構功能（換句話說，第一個提及的胺基酸序列較佳地使得後一個序列能夠執行基本相同、類似或等效的生物學或結構功能）。例如，當ISVD被稱為分別包含CDR序列或架構序列時，CDR序列和架構較佳地能夠在所述ISVD中分別充當CDR序列或架構序列。此外，當一個核苷酸序列被稱為包含另一個核苷酸序列時，第一個提及的核苷酸序列較佳地使得當其表現為表現產物（例如多肽）時，由後一個核苷酸序列編碼的胺基酸序列形成所述表現產物的一部分（換言之，後一個核苷酸序列與第一個提及的較大核苷酸序列在相同閱讀框中）。

【0095】 如本文所用的術語「結構域」通常是指抗體鏈的球狀區域，特別是重鏈抗體的球狀區域，或基本上由這種球狀區域組成的多肽。通常，這樣的結構域將包含肽環（例如3或4個肽環），其是例如作為片層或藉由二硫鍵穩定化的。

【0096】 在本發明技術的情境中，與特定靶分子「結合」在本領域中具有與在抗體及其相應抗原的情境中所理解的通常含義。

【0097】 本發明的多肽特異性針對的表位是FcRn上的表位，其包含以下胺基酸殘基中的至少一個：1A、2E、3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A、259L、260A、261Q和/或262P，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1的胺基酸序列中胺基酸殘基的順序或編號進行編號的。

【0098】 術語「抗原決定簇」是指由抗原結合分子（如ISVD或包含ISVD的多肽）識別，更特別地由所述分子的抗原結合位點識別的抗原上的表位。術語「抗原決定簇」和「表位」也可以在本文中互換使用。可以（特異性）結合特定抗原決定簇、表位、抗原或蛋白質（或其至少一部分、片段或表位），對特定抗原決定簇、表位、抗原或蛋白質（或其至少一部分、片段或表位）具有親和力和/或具有特異性的抗原結合分子（如抗體、ISVD、本發明的多肽，或通常為抗原結合蛋白或多肽或其片段）被稱為「對於」或「針對」所述抗原決定簇、表位、抗原或蛋白質。

【0099】 在特定實施例中，如本文所公開的表位是線性表位，其包含一段FcRn一級序列的連續胺基酸殘基。

【0100】 在特定實施例中，如本文所公開的表位是構形表位，其包含FcRn一級序列的至少兩個不連續的胺基酸殘基和/或胺基酸殘基的段，它們在FcRn三級結構中彼此接近並且與本發明的多肽的三維結構形成特異性結合表面。

【0101】 根據某些特定實施例，根據本發明的多肽所針對的本文公開的FcRn上的表位的特徵在於，它不同於血清白蛋白所針對的FcRn上的表位（參見圖2和圖3）。

【0102】 根據某些特定實施例，根據本發明的多肽所針對的本文公開的FcRn上的表位的特徵在於，它不同於免疫球蛋白G（IgG）所針對的FcRn上的表位（參見圖2和圖3）。

【0103】 根據某些實施例，本發明的多肽的特徵在於它們所結合的FcRn上的表位包含以下胺基酸殘基組合中的至少一種：

a) 4H和5L，和/或

b) 98L、99G、100P、101D和102N，和/或

c) 167L、171R、174L、175E和177K，和/或

d) 255Q、256H、257A、259L、260A和262P，

胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1的胺基酸序列中胺基酸殘基的順序或編號進行編號的。

【0104】 根據某些另外的實施例，本發明的多肽的特徵在於它們所結合的表位包含以下胺基酸殘基組合中的至少一種：

a) 2E、3S、4H和5L，和/或

b) 97E、98L、99G、100P、101D和102N，和/或

c) 98L、99G、100P、101D、102N和103T，和/或

d) 167L、168E、171R、174L、175E和177K，和/或

e) 205P、206P和207E，和/或

f) 255Q、256H、257A、259L、260A、261Q和262P，

胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1的胺基酸序列中胺基酸殘基的順序或編號進行編號的。

【0105】 根據某些另外的實施例，本發明的多肽的特徵在於它們所結合的表位包含以下胺基酸殘基組合中的至少一種：

a) 1A、2E、3S、4H和5L，和/或

b) 164R、167L、168E、171R、174L、175E和177K，和/或

c) 204Y、205P、206P和230E，和/或

d) 205P、206P、207E和208L，

胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1的胺基酸序列中胺基酸殘基的順序或編號進行編號的。

【0106】 根據又另外的實施例，本發明的多肽的特徵在於，它們所結合的表位至少包含以下胺基酸殘基：4H、5L、98L、99G、100P、101D、102N、167L、171R、174L、175E、177K、207E、255Q、256H、257A、259L、260A和262P，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1的胺基酸序列中胺基酸殘基的順序或編號進行編號的。

【0107】 根據另外的特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，它們所結合的表位至少包含以下胺基酸殘基：2E、3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、167L、168E、171R、174L、175E、177K、205P、206P、207E、255Q、256H、257A、259L、260A、261Q和262P，胺基酸殘基是根據SEQ

ID NO: 1的胺基酸序列中胺基酸殘基的順序或編號進行編號的。

【0108】 根據又另外的特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，它們所結合的表位至少包含以下胺基酸殘基：1A、2E、3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A、259L、260A、261Q和262P，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1的胺基酸序列中胺基酸殘基的順序或編號進行編號的（參見圖1、圖2和圖3）。

【0109】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：2E、3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A、259L、260A、261Q和/或262P，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0110】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A、259L、260A、261Q和/或262P， 胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0111】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A、259L、260A、261Q和/或262P，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0112】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A、259L、260A、261Q和/或262P，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0113】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A、259L、260A、261Q和/或262P，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0114】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A、259L、260A、261Q和/或262P，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0115】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：1A、2E、3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A、259L、260A和/或261Q， 胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0116】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：1A、2E、3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、

102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A、259L和/或260A，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0117】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：1A、2E、3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A和/或259L，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0118】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：1A、2E、3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H和/或257A，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0119】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：1A、2E、3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q和/或255Q，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0120】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：1A、2E、3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L和/或209Q，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0121】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少

包含以下胺基酸殘基：2E、3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A、259L、260A和/或261Q， 胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0122】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A、259L、260A和/或261Q，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0123】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A、259L和/或260A，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0124】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A、259L、260A和/或261Q，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0125】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：2E、3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、

206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A和/或259L，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0126】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A和/或259L，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0127】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A和/或259L，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0128】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A和/或259L，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0129】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A、259L、260A和/或261Q，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0130】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：1A、2E、3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A、259L、260A、261Q和/或262P，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0131】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H和/或257A，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0132】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H和/或257A，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0133】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H和/或257A，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0134】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、

255Q、256H、257A、259L、260A和/或261Q，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0135】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q和/或256H，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0136】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q和/或256H，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0137】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A、259L、260A和/或261Q，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0138】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A、259L、260A和/或261Q，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0139】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、

208L、209Q和/或255Q，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0140】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：4H、5L、98L、99G、100P、101D、102N、167L、171R、174L、175E、177K、255Q、256H、257A、259L、260A和262P，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0141】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：4H和5L。

【0142】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：98L、99G、100P、101D和102N。

【0143】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：167L、171R、174L、175E和177K。

【0144】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：255Q、256H、257A、259L、260A和262P。

【0145】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：4H、5L、167L、171R、174L、175E和177K。

【0146】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：4H、5L、98L、99G、100P、101D和102N。

【0147】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：4H、5L、255Q、256H、257A、259L、260A和262P。

【0148】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：4H、5L、167L、171R、174L、175E、177K、255Q、256H、257A、259L、260A和262P。

【0149】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：167L、171R、174L、175E、177K、255Q、256H、257A、259L、260A和262P。

【0150】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：98L、99G、100P、101D、102N、167L、171R、174L、175E、177K、255Q、256H、257A、259L、260A和262P，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0151】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：98L、99G、100P、101D、102N、167L、171R、174L、175E和177K，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0152】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：4H、5L、98L、99G、100P、101D、102N、167L、171R、174L、175E和177K，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0153】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：2E、3S、4H、5L、97E、98L、99G、100P、101D、102N、98L、99G、100P、101D、102N、103T、167L、168E、171R、174L、175E、177K、205P、206P、207E、255Q、256H、257A、259L、260A、261Q和262P，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0154】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：2E、3S、4H和5L。

【0155】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：97E、98L、99G、100P、101D和102N。

【0156】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：98L、99G、100P、101D、102N和103T。

【0157】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：167L、168E、171R、174L、175E和177K。

【0158】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：205P、206P和207E。

【0159】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：255Q、256H、257A、259L、260A、261Q和262P。

【0160】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：2E、3S、4H、5L、97E、98L、99G、100P、101D和102N。

【0161】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：2E、3S、4H、5L、167L、168E、171R、174L、175E和177K。

【0162】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：2E、3S、4H、5L、205P、206P和207E。

【0163】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：2E、3S、4H、5L、98L、99G、100P、101D、102N和103T。

【0164】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：205P、206P、207E、255Q、256H、257A、259L、260A、261Q和262P。

【0165】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：98L、99G、100P、101D、102N、103T、167L、168E、171R、174L、175E、177K、205P、206P和207E。

【0166】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：97E、98L、99G、100P、101D、102N、167L、168E、171R、174L、175E、177K、255Q、256H、257A、259L、260A、261Q和262P。

【0167】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：2E、3S、4H、5L、205P、206P、207E、255Q、256H、257A、259L、260A、261Q和262P。

【0168】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：2E、3S、4H、5L、97E、98L、99G、100P、101D、102N、255Q、256H、257A、259L、260A、261Q和262P。

【0169】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：2E、3S、4H、5L、255Q、256H、257A、259L、260A、261Q和262P。

【0170】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：2E、3S、4H、5L、97E、98L、99G、100P、101D、102N、167L、168E、171R、174L、175E、177K、255Q、256H、257A、259L、260A、261Q和262P。

【0171】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：167L、168E、171R、174L、175E、177K、205P、206P、207E、255Q、256H、257A、259L、260A、261Q和262P。

【0172】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：97E、98L、99G、100P、101D、102N、255Q、256H、257[a]、259L、260[a]、261Q和262P。

【0173】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：97E、98L、99G、100P、101D、102N、98L、99G、100P、101D、102N和103T。

【0174】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：97E、98L、99G、100P、101D、102N、205P、206P和207E。

【0175】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：97E、98L、99G、100P、101D、102N、167L、168E、171R、174L、175E和177K。

【0176】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：167L、168E、171R、174L、175E、177K、205P、206P和207E。

【0177】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：167L、168E、171R、174L、175E、177K、98L、99G、100P、101D、102N和103T。

【0178】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：167L、168E、171R、174L、175E、177K、255Q、256H、257A、259L、260A、261Q和262P。

【0179】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：205P、206P、207E、255Q、256H、257A、259L、260A、261Q和262P。

【0180】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：97E、98L、99G、100P、101D、102N、98L、99G、100P、

101D、102N、103T、167L、168E、171R、174L、175E、177K、205P、206P、207E、255Q、256H、257A、259L、260A、261Q和262P，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0181】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：2E、3S、4H、5L、97E、98L、99G、100P、101D、102N、98L、99G、100P、101D、102N、103T、167L、168E、171R、174L、175E、177K、205P、206P和207E，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0182】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：97E、98L、99G、100P、101D、102N、98L、99G、100P、101D、102N、103T、167L、168E、171R、174L、175E、177K、205P、206P和207E，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0183】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：1A、2E、3S、4H、5L、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、230E、205P、206P、207E、208L，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0184】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：1A、2E、3S、4H和5L。

【0185】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：164R、167L、168E、171R、174L、175E和177K。

【0186】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：204Y、205P、206P和230E。

【0187】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少

包含以下胺基酸殘基：205P、206P、207E和208L。

【0188】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：1A、2E、3S、4H、5L、164R、167L、168E、171R、174L、175E和177K。

【0189】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：1A、2E、3S、4H、5L、204Y、205P、206P和230E。

【0190】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：1A、2E、3S、4H、5L、205P、206P、207E和208L。

【0191】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：204Y、205P、206P、230E、205P、206P、207E和208L。

【0192】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：1A、2E、3S、4H、5L、204Y、205P、206P、230E、205P、206P、207E和208L。

【0193】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、230E、205P、206P、207E、208L，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0194】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：1A、2E、3S、4H、5L、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P和230E，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0195】 根據其他特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少

包含以下胺基酸殘基：1A、2E、3S、4H、5L、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P和230E，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0196】 根據某些實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：5L、98L、99G、100P、101D、102N、167L、171R、174L、175E、177K、207E、255Q、256H、257A、259L、260A和262P，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0197】 根據某些實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：4H、5L、98L、99G、100P、101D、102N、167L、171R、174L、175E、177K、207E、255Q、256H、257A、259L和260A，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0198】 根據某些實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：98L、99G、100P、101D、102N、167L、171R、174L、175E、177K、207E、255Q、256H、257A、259L、260A和262P，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0199】 根據某些實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：4H、5L、98L、99G、100P、101D、102N、167L、171R、174L、175E、177K、207E、255Q、256H、257A和259L，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0200】 根據某些實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：98L、99G、100P、101D、102N、167L、171R、174L、175E、177K、207E、255Q、256H、257A和259L，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編

號的。

【0201】 根據另外的特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、167L、168E、171R、174L、175E、177K、205P、206P、207E、255Q、256H、257A、259L、260A、261Q和262P，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0202】 根據另外的特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：2E、3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、167L、168E、171R、174L、175E、177K、205P、206P、207E、255Q、256H、257A、259L、260A和261Q，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0203】 根據又另外的特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：2E、3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A、259L、260A、261Q和262P，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0204】 根據又另外的特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：1A、2E、3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A、259L、260A和261Q，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0205】 根據又另外的特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：2E、3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、

206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A、259L、260A和261Q，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0206】 根據又另外的特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A、259L、260A、261Q和262P，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0207】 根據又另外的特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：1A、2E、3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A、259L和260A，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0208】 根據又另外的特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A、259L和260A，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0209】 根據又另外的特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A、259L、260A、261Q和262P，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0210】 根據又另外的特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：1A、2E、3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A和259L，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0211】 根據又另外的特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：1A、2E、3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A、259L和260A，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0212】 根據又另外的特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：1A、2E、3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A、259L、260A和/或262P，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0213】 根據又另外的特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：1A、2E、3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A、259L、260A和/或261Q，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0214】 根據又另外的特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：1A、2E、3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、

101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H和/或257A，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0215】 根據又另外的特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：1A、2E、3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q和/或256H，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0216】 根據又另外的特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：1A、2E、3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q和/或255Q，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0217】 根據又另外的特定實施例，本發明的多肽的特徵在於，所述表位至少包含以下胺基酸殘基：1A、2E、3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L和/或209Q，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號的。

【0218】 根據本發明的多肽藉由與如本文所公開的FcRn表位相互作用的至少一個免疫球蛋白單可變結構域（ISVD）特異性結合FcRn上的該表位。

【0219】 5.1 免疫球蛋白單可變結構域

【0220】 術語「免疫球蛋白單可變結構域」（ISVD）可與「單可變結構域」互換使用，定義了其中抗原結合位點存在於單個免疫球蛋白結構域上並由其形

成的免疫球蛋白分子。這使免疫球蛋白單可變結構域與「常規」免疫球蛋白（例如單株抗體）或其片段（如Fab、Fab'、F（ab'）$_2$、scFv、二scFv）區分開來，其中兩個免疫球蛋白結構域、特別是兩個可變結構域相互作用形成抗原結合位點。通常，在常規的免疫球蛋白中，重鏈可變結構域（V_H）和輕鏈可變結構域（V_L）相互作用形成抗原結合位點。在這種情況下，V_H和V_L二者的互補決定區（CDR）將促成抗原結合位點，即總共6個CDR將參與抗原結合位點的形成。

【0221】 鑒於以上定義，常規4鏈抗體（如IgG、IgM、IgA、IgD或IgE分子；本領域已知的）的抗原結合結構域或者源自這種常規4鏈抗體的Fab片段、F(ab')$_2$片段、Fv片段（如二硫化物連接的Fv或scFv片段）或雙抗體（本領域中全部已知的）將通常不被視為免疫球蛋白單可變結構域，因為在這些情況下，不是一個（單個）免疫球蛋白結構域發生與相應抗原表位的結合，而是一對（締合的）免疫球蛋白結構域（如輕鏈和重鏈可變結構域）即免疫球蛋白結構域的V_H-V_L對發生與相應抗原表位的結合，其共同地與相應抗原表位結合。

【0222】 相比之下，免疫球蛋白單可變結構域能夠在不與另外的免疫球蛋白可變結構域配對的情況下與抗原表位特異性地結合。免疫球蛋白單可變結構域的結合位點由單個V_H、單個V_{HH}或單個V_L結構域形成。

【0223】 因此，所述單可變結構域可以是輕鏈可變結構域序列（例如，V_L序列）或其合適的片段；或者重鏈可變結構域序列（例如，V_H序列或V_{HH}序列）或其合適的片段；只要它能夠形成單個抗原結合單元（即，基本上由單可變結構域組成的功能性抗原結合單元，使得單個抗原結合結構域不需要與另一個可變結構域相互作用以形成功能性抗原結合單元）。

【0224】 免疫球蛋白單可變結構域（ISVD）可以是例如重鏈ISVD，如V_H、

V_{HH}，包括駝類化V_H或人類化V_{HH}。較佳地，其是V_{HH}，包括駝類化V_H或人類化V_{HH}。重鏈ISVD可以源自常規四鏈抗體或重鏈抗體。

【0225】 例如，所述免疫球蛋白單可變結構域可以是（單）結構域抗體（或適合用作單結構域抗體的胺基酸序列）、「dAb」或dAb（或適合用作dAb的胺基酸序列）或Nanobody®分子（如本文所定義，並且包括但不限於V_{HH}）；其他單可變結構域，或其任一種的任何合適的片段。

【0226】 特別地，免疫球蛋白單可變結構域可以是Nanobody®免疫球蛋白單可變結構域（如V_{HH}，包括人類化V_{HH}或駝類化V_H）或其合適片段。[注意：Nanobody®是Ablynx N.V注冊商標]

【0227】 「V_{HH}結構域」也稱為V_{HH}、V_{HH}抗體片段和V_{HH}抗體，最初已被描述為「重鏈抗體」的（即「無輕鏈抗體」的；Hamers-Casterman等人 Nature 363: 446-448, 1993）抗原結合免疫球蛋白可變結構域。已選擇術語「V_{HH}結構域」以將這些可變結構域與常規4鏈抗體中存在的重鏈可變結構域（其在本文中稱為「V_H結構域」）以及與常規4鏈抗體中存在的輕鏈可變結構域（其在本文中稱為「V_L結構域」）區分開來。有關V_{HH}的進一步描述，參考Muyldermans的評論文章（Reviews in Molecular Biotechnology 74: 277-302, 2001）。

【0228】 典型地，免疫球蛋白的生成涉及實驗動物的免疫接種、產生免疫球蛋白的細胞的融合以產生融合瘤以及針對所需特異性的篩選。可替代地，可以藉由篩選天然或合成文庫（例如藉由噬菌體展示）生成免疫球蛋白。

【0229】 免疫球蛋白序列（如Nanobody® V_{HH}）的生成已經在各種出版物（其中WO 94/04678、Hamers-Casterman等人 1993和Muyldermans等人 2001（Molecular Biotechnology 74: 277-302, 2001中的綜述）可以作為例證）中被廣泛

地描述。在這些方法中，用靶抗原免疫駱駝科動物以誘導針對所述靶抗原的免疫反應。將從所述免疫獲得的V_{HH}庫針對結合所述靶抗原的V_{HH}進行進一步篩選。

【0230】 在這些情況下，抗體的生成需要純化的抗原用於免疫和/或篩選。可以從天然來源或在重組產生過程中純化抗原。

【0231】 免疫球蛋白序列的免疫和/或篩選可以使用此類抗原的肽片段進行。

【0232】 本技術可以使用不同來源的免疫球蛋白序列，包括小鼠、大鼠、兔、驢、人和駱駝科動物免疫球蛋白序列。所述技術還包括完全人、人類化或嵌合序列。例如，本發明包括駱駝科動物免疫球蛋白序列和人類化駱駝科動物免疫球蛋白序列，或者駝類化結構域抗體，例如如Ward等人所述的駝類化dAb（參見例如WO 94/04678以及Riechmann, Febs Lett., 339:285-290, 1994和Prot. Eng., 9:531-537, 1996）。此外，本發明還使用融合的免疫球蛋白序列，例如形成多價和/或多特異性構築體（對於含有一個或多個V_{HH}結構域的多價和多特異性多肽及其製備，還參考Conrath等人, J. Biol. Chem., 第276卷, 10. 7346-7350, 2001，以及例如WO 96/34103和WO 99/23221），以及包含標籤或其他功能部分（例如毒素、標記、放射化學物質等）的免疫球蛋白序列，其可衍生自本發明技術的免疫球蛋白序列。

【0233】 「人類化V_{HH}」包含與天然存在的V_{HH}結構域的胺基酸序列對應但是已經被「人類化」的胺基酸序列，即藉由將所述天然存在的V_{HH}序列（並且特別是架構序列）的胺基酸序列中的一個或多個胺基酸殘基用來自人類的常規4鏈抗體（例如，上文所示）的V_H結構域中的一個或多個相應位置處存在的一個或

多個胺基酸殘基替代而人類化。這能以本身已知的方式進行，這對於本領域技術人員來說是清楚的，例如基於本文的進一步描述和現有技術（例如，WO 2008/020079）。同樣，應注意，此類人類化V_{HH}可以以任何本身已知的合適方式來獲得，並且因此並不嚴格限於已經使用包含天然存在的V_{HH}結構域作為起始材料的多肽獲得的多肽。

【0234】「駝類化V_H」包含與天然存在的V_H結構域的胺基酸序列對應但是已經被「駝類化」的胺基酸序列，即藉由將來自常規4鏈抗體的天然存在的V_H結構域的胺基酸序列中的一個或多個胺基酸殘基用重鏈抗體的V_{HH}結構域中的一個或多個相應位置處存在的一個或多個胺基酸殘基替代而駝類化。這能以本身已知的方式進行，這對於本領域技術人員來說是清楚的，例如基於本文的進一步描述和現有技術（例如，WO 2008/020079）。如本文所定義，此類「駝類化」取代較佳地在V_H-V_L接合處形成和/或存在的胺基酸位置處插入和/或在所謂的駱駝科動物標誌殘基處插入，如本文所定義（參見例如WO 94/04678和Davies和Riechmann (1994和1996)，同上）。較佳地，用作用於生成或設計駝類化V_H的起始材料或起點的V_H序列較佳地是來自哺乳動物的V_H序列，更佳人的V_H序列，如V_H3序列。然而應注意，可以以任何本身已知的合適方式獲得此類駝類化V_H，並因此並不嚴格限於已經使用包含天然存在的V_H結構域作為起始材料的多肽獲得的多肽。

【0235】免疫球蛋白單可變結構域序列的較佳結構可以認為是由四個架構區（「FR」）構成，其在本領域和本文中分別稱為「架構區1」（「FR1」）、「架構區2」（「FR2」）、「架構區3」（「FR3」）和「架構區4」（「FR4」），所述架構區被三個互補決定區（「CDR」）中斷，所述三個互補決定區在本領

域和本文中分別稱為「互補決定區1」(「CDR1」)、「互補決定區2」(「CDR2」)和「互補決定區3」(「CDR3」)。

【0236】 如WO 08/020079(藉由參考併入本文)第58和59頁第q)段中進一步描述的,免疫球蛋白單可變結構域的胺基酸殘基可以根據Kabat等人給出的V_H結構域的一般編號進行編號(「Sequence of proteins of immunological interest」, US Public Health Services, NIH Bethesda, MD, 公佈號91),如在Riechmann和Muyldermans, 2000(J. Immunol. Methods 240 (1-2): 185-195;例如參見此出版物的圖2)的文章中施加於來自駱駝科動物的V_{HH}結構域。應注意,如本領域對於V_H結構域和對於V_{HH}結構域眾所周知的,每個CDR中胺基酸殘基的總數可以變化,並且可以不對應由Kabat編號指示的胺基酸殘基的總數(即,根據Kabat編號的一個或多個位置可能不會在實際序列中被佔用,或者實際序列可含有比Kabat編號允許的數目更多的胺基酸殘基)。這意味著,通常,根據Kabat的編號可以對應於或可以不對應於實際序列中胺基酸殘基的實際編號。V_H結構域和V_{HH}結構域中的胺基酸殘基總數通常在110至120,常常在112與115之間的範圍內。然而應注意,較小和較長的序列也可能適合於本文中描述的目的。

【0237】 在本申請中,除非另有說明,否則CDR序列是根據Kontermann和Dübel中描述的AbM編號確定的(Eds. 2010, Antibody Engineering, 第2卷, Springer Verlag Heidelberg Berlin, Martin, 第3章, 第33-51頁)。根據此方法,FR1包含位置1-25處的胺基酸殘基,CDR1包含位置26-35處的胺基酸殘基,FR2包含位置36-49處的胺基酸,CDR2包含位置50-58處的胺基酸殘基,FR3包含位置59-94處的胺基酸殘基,CDR3包含位置95-102處的胺基酸殘基,並且FR4包含位置103-113處的胺基酸殘基。

【0238】 CDR區的確定也可以根據不同的方法進行。在根據Kabat的CDR確定中，免疫球蛋白單可變結構域的FR1包含位置1-30處的胺基酸殘基，免疫球蛋白單可變結構域的CDR1包含位置31-35處的胺基酸殘基，免疫球蛋白單可變結構域的FR2包含位置36-49處的胺基酸，免疫球蛋白單可變結構域的CDR2包含位置50-65處的胺基酸殘基，免疫球蛋白單可變結構域的FR3包含位置66-94處的胺基酸殘基，免疫球蛋白單可變結構域的CDR3包含位置95-102處的胺基酸殘基，並且免疫球蛋白單可變結構域的FR4包含位置103-113處的胺基酸殘基。

【0239】 在這種免疫球蛋白序列中，所述架構序列可以是任何合適的架構序列，並且例如基於標準手冊以及本文中提及的另外的披露內容和現有技術，合適的架構序列的例子對於技術人員將是清楚的。

【0240】 所述架構序列較佳地是免疫球蛋白架構序列或者源自免疫球蛋白架構序列（例如，藉由人類化或駝類化）的架構序列（的合適組合）。例如，所述架構序列可以是源自輕鏈可變結構域（例如V_L序列）和/或重鏈可變結構域（例如V_H序列或V_{HH}序列）的架構序列。在一個特別較佳的態樣，所述架構序列是源自V_{HH}序列的架構序列（其中所述架構序列可以任選地已部分或完全人類化）或已駝類化的常規V_H序列（如本文所定義）。

【0241】 特別地，本發明中使用的ISVD序列中存在的架構序列可以含有一個或多個標誌殘基（如本文所定義），使得ISVD序列是Nanobody®分子，如V_{HH}，包括人類化V_{HH}或駝類化V_H。此類架構序列（的合適組合）的一些較佳但非限制性的例子將從本文的進一步公開內容中變得清楚。

【0242】 此外，如本文對於免疫球蛋白序列的一般性描述，也可以使用前述任何一種的合適片段（或片段的組合），如含有適當地側接一個或多個架構

序列和/或經由一個或多個架構序列連接的一個或多個CDR序列的片段（例如，按照與這些CDR和架構序列可能在衍生所述片段的全尺寸免疫球蛋白序列中出現的相同順序）。

【0243】 然而，應注意，關於ISVD序列（或用於表現所述ISVD序列的核苷酸序列）的來源，以及關於生成或獲得（或者已經生成或獲得）所述ISVD序列或核苷酸序列的方式，本發明不受限。因此，所述ISVD序列可以是天然存在的序列（來自任何合適的物種）或合成或半合成序列。在特定但非限制性的態樣，所述ISVD序列是天然存在的序列（來自任何合適的物種）或合成或半合成序列，包括但不限於「人類化」（如本文所定義）免疫球蛋白序列（如部分或完全人類化小鼠或兔免疫球蛋白序列，並且特別是部分或完全人類化V_{HH}序列），「駝類化」（如本文所定義）免疫球蛋白序列，以及已經藉由技術（如親和力成熟（例如從合成的、隨機的或天然存在的免疫球蛋白序列開始）、CDR移植、鑲飾、組合源自不同免疫球蛋白序列的片段、使用重疊引物的PCR組裝、以及技術人員熟知的工程化免疫球蛋白序列的類似技術）獲得的免疫球蛋白序列；或前述任何一種的任何合適組合。

【0244】 類似地，核苷酸序列可以是天然存在的核苷酸序列或合成或半合成序列，並且可以例如是藉由PCR從合適的天然存在的範本（例如，從細胞分離的DNA或RNA）分離的序列、已經從文庫（並且特別是表現文庫）分離的核苷酸序列、已經藉由將突變引入天然存在的核苷酸序列中而製備（使用本身已知的任何合適技術，如錯配PCR）的核苷酸序列、已經使用重疊引物藉由PCR製備的核苷酸序列或已經使用本身已知的DNA合成技術製備的核苷酸序列。

【0245】 如上所述，ISVD可以是Nanobody® V_{HH}或其合適片段。對於ISVD

的一般描述，參考以下進一步描述，以及本文引用的現有技術。然而，在這方面，應注意，此描述和現有技術主要描述了所謂的「V_H3類」的ISVD（即與V_H3類的人種系序列如DP-47、DP-51或DP-29具有高度序列同源性的ISVD）。然而，應注意，本發明在其最廣泛的意義上通常可以使用任何類型的ISVD並且例如還使用屬於所謂的「V_H4類」的ISVD（即與V_H4類的人種系序列如DP-78具有高度序列同源性的ISVD），如例如WO 2007/118670中所述。

【0246】 通常，ISVD（特別是V_{HH}序列，包括（部分）人類化V_{HH}序列和駝類化V_H序列)的特徵可以是在一個或多個架構序列(同樣如本文進一步所述）中存在一個或多個「標誌殘基」（如本文所述）。因此，通常，ISVD可以被定義為具有以下（一般）結構的免疫球蛋白序列：

FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 - FR4

其中FR1至FR4分別是指架構區1至4，並且其中CDR1至CDR3分別是指互補決定區1至3，並且其中標誌殘基中的一個或多個是如本文進一步所定義的。

【0247】 特別地，ISVD可以是具有（一般）結構的免疫球蛋白序列

FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 - FR4

其中FR1至FR4分別是指架構區1至4，並且其中CDR1至CDR3分別是指互補決定區1至3，並且其中所述架構序列是如本文進一步所定義的。

【0248】 更特別地，ISVD可以是具有（一般）結構的免疫球蛋白序列

FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 - FR4

其中FR1至FR4分別是指架構區1至4，並且其中CDR1至CDR3分別是指互補決定區1至3，並且其中：

根據Kabat編號，在位置11、37、44、45、47、83、84、103、104和108處的

胺基酸殘基中的一個或多個選自下表A-0中提及的標誌殘基。

【0249】 表A-0：Nanobody® ISVD中的標誌殘基

位置	人V_H3	標誌殘基
11	L、V；主要是L	L、S、V、M、W、F、T、Q、E、A、R、G、K、Y、N、P、I；較佳L
37	V、I、F；通常為V	$F^{(1)}$、Y、V、L、A、H、S、I、W、C、N、G、D、T、P；較佳$F^{(1)}$或Y
$44^{(8)}$	G	$E^{(3)}$、$Q^{(3)}$、$G^{(2)}$、D、A、K、R、L、P、S、V、H、T、N、W、M、I； 較佳$G^{(2)}$、$E^{(3)}$或$Q^{(3)}$；更佳$G^{(2)}$或$Q^{(3)}$。
$45^{(8)}$	L	$L^{(2)}$、$R^{(3)}$、P、H、F、G、Q、S、E、T、Y、C、I、D、V；較佳$L^{(2)}$或$R^{(3)}$
$47^{(8)}$	W、Y	$F^{(1)}$、$L^{(1)}$或$W^{(2)}$、G、I、S、A、V、M、R、Y、E、P、T、C、H、K、Q、N、D；較佳$W^{(2)}$、$L^{(1)}$或$F^{(1)}$
83	R或K；通常為R	R、$K^{(5)}$、T、$E^{(5)}$、Q、N、S、I、V、G、M、L、A、D、Y、H；較佳K或R；最較佳K
84	A、T、D；主要是A	$P^{(5)}$、S、H、L、A、V、I、T、F、D、R、Y、N、Q、G、E；較佳P
103	W	$W^{(4)}$、$R^{(6)}$、G、S、K、A、M、Y、L、F、T、N、V、Q、$P^{(6)}$、E、C；較佳W
104	G	G、A、S、T、D、P、N、E、C、L；較佳G
108	L、M或T；主要為L	Q、$L^{(7)}$、R、P、E、K、S、T、M、A、H；較佳Q或$L^{(7)}$

注釋：

(1) 特別但非排他地，與位置43-46處的KERE或KQRE組合。

(2) 通常為位置44-47處的GLEW。

(3) 通常為位置43-46處的KERE或KQRE，例如為位置43-47處的KEREL、KEREF、KQREL、KQREF、KEREG、KQREW或KQREG。可替代地，諸如以下的序列也是可能的：TERE（例如TEREL）、TQRE（例如TQREL）、KECE（例如KECEL或KECER）、KQCE（例如KQCEL）、RERE（例如REREG）、RQRE（例如RQREL、RQREF或RQREW）、QERE（例如QEREG）、QQRE,（例如QQREW、QQREL或QQREF）、KGRE（例如KGREG）、KDRE（例如KDREV）。一些其他可能的但較不較佳的序列包括例如DECKL和NVCEL。

(4) 具有位置44-47處的兩個GLEW，以及位置43-46處的KERE或KQRE。

(5) 常常為天然存在的V_{HH}結構域的位置83-84處的KP或EP。

(6) 特別但非排他地，與位置44-47處的GLEW組合。

(7) 前提是當位置44-47為GLEW時，（非人類化的）V_{HH}序列中的位置108總是為Q，所述序列還含有103處的W。

(8) GLEW基團還含有位置44-47處的GLEW樣序列，如例如GVEW、EPEW、GLER、DQEW、DLEW、GIEW、ELEW、GPEW、EWLP、GPER、GLER和ELEW

【0250】 5.2 特異性

【0251】 術語「特異性」、「特異性地結合」或「特異性結合」是指特定

結合單元（如ISVD）可以以足夠高的親和力（參見下文）結合的來自同一生物體的不同靶分子（如抗原）的數量。「特異性」、「特異性地結合」或「特異性結合」在本文中與「選擇性」、「選擇性地結合」或「選擇性結合」可互換使用。結合單元如ISVD較佳地與其指定標靶特異性地結合。可以基於親和力確定結合單元的特異性/選擇性。親和力表示分子相互作用的強度或穩定性。親和力通常藉由K_D或解離常數給出，以mol/L（或M）的單位來表示。親和力也可以表示為締合常數K_A，其等於$1/K_D$並且以（mol/L）$^{-1}$（或M^{-1}）的單位來表示。親和力是部分與靶分子上結合位點之間的結合強度的量度：K_D值越低，靶分子與靶向部分之間的結合強度越強。通常，本發明技術中使用的結合單元（如ISVD）將以10^{-5}至10^{-12} mol/L或更低、並且較佳10^{-7}至10^{-12} mol/L或更低、並且更佳10^{-8}至10^{-1} mol/L的解離常數（K_D）（即以10^{5}至10^{12} L/mol或更高、並且較佳10^{7}至10^{12} L/mol或更高、並且更佳10^{8}至10^{12} L/mol的締合常數（K_A））與其標靶結合。通常認為任何大於10^{-4} mol/L的K_D值（或任何小於10^{4} L/mol的K_A值）指示非特異性結合。被認為具有特異性的生物學相互作用（如免疫球蛋白序列與抗原的結合）的K_D典型地在10^{-5} mol/L（10000 nM或10 μM）至10^{-12} mol/L（0.001 nM或1 pM）或更低的範圍內。因此，特異性/選擇性結合可能意味著，使用相同的測量方法例如SPR，結合單元（或包含其的多肽）以10^{-5}至10^{-12} mol/L或更低的K_D值結合FcRn，並且以大於10^{-4} mol/L的K_D值結合相關標靶。因此，與由SEQ ID NO: 14或15的胺基酸組成的ISVD相比，所述ISVD對人FcRn較佳地展現至少一半的結合親和力，更佳地至少相同的結合親和力，其中所述結合親和力是使用相同方法如SPR來測量。與來自特定物種的特定標靶的特異性結合並不排除結合單元也可以與來自不同物種的類似標靶特異性地結合。例如，與人FcRn特異性結合不排除

結合單元（或包含所述結合單元的多肽）也可以與來自食蟹猴的FcRn特異性地結合。結合單元與其指定標靶的特異性結合可以藉由本身已知的任何合適方式（包括例如斯卡查德（Scatchard）分析和/或競爭性結合測定（如放射免疫測定（RIA）、酶免疫測定（EIA）和夾心式競爭測定）和本領域本身已知的其不同變體）；以及本文提及的其他技術來確定。解離常數可以是實際或表觀解離常數，正如技術人員所清楚的。確定解離常數的方法對技術人員是清楚的，並且例如包括以下提及的技術。在這一方面，還將清楚的是，可能無法測量大於10^{-4} mol/L或10^{-3} mol/L（例如為10^{-2} mol/L）的解離常數。任選地，如技術人員也清楚的，（實際或表觀）解離常數可以基於（實際或表觀）締合常數（K_A）藉由關係[$K_D = 1/K_A$]來計算。可以經由本身已知的不同技術（如熟知的表面等離子體共振（SPR）生物感測器技術（參見例如，Ober等人, 2001, Intern. Immunology 13: 30 1551-1559））來測量兩個分子之間的分子相互作用的親和力。如本文所用，術語「表面等離子體共振」是指光學現象，其允許藉由檢測生物感測器基質中蛋白質濃度的改變來分析即時生物特異性相互作用，其中一個分子被固定在生物感測器晶片上，並且另一個分子在流動條件下藉由所固定的分子，從而產生k_{on}、k_{off}測量值，並因此產生K_D（或K_A）值。例如，這可以使用熟知的BIAcore®系統（BIAcore International AB，GE Healthcare公司，烏普薩拉，瑞典和皮斯卡塔韋，新澤西州）進行。有關進一步說明，請參見Jonsson等人（1993, Ann. Biol. Clin. 51: 19-26）、Jonsson等人（1991 Biotechniques 11: 620-627）、Johnsson等人（1995, J. Mol. Recognit. 8: 125- 131）和Johnnson等人（1991, Anal. Biochem. 198: 268-277）。另一種確定生物分子相互作用的親和力的熟知的生物感測器技術是生物層干涉測量法（BLI）（參見例如，Abdiche等人, 2008, Anal. Biochem. 377: 209-217）。

如本文所用，術語「生物層干涉法」或「BLI」是指無標籤光學技術，其分析從兩個表面反射的光的干涉圖案：內部參考層（參考光束）和生物感測器尖端上的固定蛋白質的層（信號光束）。與生物感測器尖端結合的分子的數量變化導致干涉圖案的偏移，報告為波長偏移（nm），其大小是與生物感測器尖端表面結合的分子的數量的直接量度。由於可以即時測量相互作用，因此可以確定締合和解離速率以及親和力。例如，BLI可以使用熟知的Octet®系統（ForteBio, Pall Life Sciences的部門, 門洛派克, 美國）進行。可替代地，可以使用KinExA®平臺（Sapidyne Instruments Inc，美國博伊西）在動力學排阻測定（KinExA）（參見例如，Drake等人, 2004, Anal. Biochem., 328: 35-43）中測量親和力。如本文所用，術語「KinExA」是指用於測量未修飾分子的真實平衡結合親和力和動力學的基於溶液的方法。使抗體/抗原複合物的平衡溶液藉由具有用抗原（或抗體）預包被的珠的柱，從而允許游離的抗體（或抗原）與被包被的分子結合。用結合抗體（或抗原）的螢光標記的蛋白完成了對如此捕獲的抗體（或抗原）的檢測。GYROLAB®免疫測定系統為自動化生物分析和快速樣品周轉提供了平臺（Fraley等人 2013, Bioanalysis 5: 1765-74）。

【0252】 在特定實施例中，根據本發明的多肽特異性結合FcRn上的上述表位，其親和力（K_A）在10^6 M^{-1}與10^{11} M^{-1}之間。

【0253】 在特定實施例中，根據本發明的多肽特異性結合FcRn上的上述表位，其解離常數（K_D）在10^{-6} nM與10^{-11} M之間或更低。較佳地，所述K_D是藉由Kinexa、BLI或SPR測定，例如藉由SPR測定的。

【0254】 在特定實施例中，根據本發明的多肽特異性結合FcRn上的上述表位，其結合速率常數（k_{on}）選自至少約10^2 $M^{-1}s^{-1}$、至少約10^3 $M^{-1}s^{-1}$、至少約10^4 $M^{-1}s^{-1}$、

至少約10^5 $M^{-1}s^{-1}$、至少約10^6 $M^{-1}s^{-1}$、至少約10^7 $M^{-1}s^{-1}$和至少約10^8 $M^{-1}s^{-1}$，較佳地如藉由表面等離子體共振或BLI測量的。

【0255】 在特定實施例中，根據本發明的多肽特異性結合FcRn上的上述表位，其解離速率常數（k_{off}）選自至多約$10^{-1}s^{-1}$、至多約$10^{-2}s^{-1}$、至多約$10^{-3}s^{-1}$、至多約$10^{-4}s^{-1}$、至多約$10^{-5}s^{-1}$和至多約$10^{-6}s^{-1}$，較佳地如藉由表面等離子體共振或BLI測量的。

【0256】 在某些實施例中，本發明的FcRn結合多肽使得它們在人FcRn和來自至少一種、較佳來自至少兩種、更佳來自至少三種和基本上所有以下哺乳動物物種的FcRn之間具有交叉反應性：小鼠、狗、大鼠、兔、豚鼠、豬、綿羊、牛和食蟹猴。

【0257】 在稱ISVD展現與另一個ISVD相比「（改進的）對於與人FcRn和非人靈長類動物FcRn結合的交叉反應性」時，其意味著對於所述ISVD，對人FcRn和對非人靈長類動物FcRn的結合活性（如表示為K_D或k_{off}）的比率低於在相同測定中針對其他ISVD計算的該相同比率。對於與人FcRn和非人靈長類動物FcRn結合的良好交叉反應性允許在對非人靈長類動物進行的臨床前研究中評估根據本發明的FcRn結合多肽的毒性。

【0258】 在特定實施例中，本發明的FcRn結合多肽使得它們在人FcRn與食蟹猴FcRn之間，並且還較佳地在一方面人FcRn和/或食蟹猴FcRn與在另一方面大鼠FcRn和豬FcRn中的至少一種、較佳兩種之間（至少）具有交叉反應性。為了方便起見，在FcRn的序列中，突出顯示了被認為是本發明的多肽的推定表位的一部分的胺基酸段。在不限於任何特定機制或假設的情況下，假設本發明的多肽（基本上）能夠與存在於那些哺乳動物FcRn蛋白的胺基酸序列中的相應胺基

酸殘基段（在其中的一個或多個胺基酸殘基）結合，本發明的多肽與所述胺基酸殘基段具有交叉反應性。

【0259】 通常，本發明的FcRn結合多肽當以小於500 nM、較佳小於200 nM、更佳小於10 nM的親和力結合人FcRn；以及以小於500 nM、較佳小於200 nM、更佳小於10 nM的親和力結合來自那些上述物種的FcRn時（二者均使用SPR測定），可以認為在人FcRn與來自上述其他物種之一的FcRn之間具有交叉反應性。

【0260】 在特定實施例中，本發明提供FcRn結合多肽，其包含特異性結合如本文所公開的FcRn上的表位的至少一個ISVD，其中至少一個ISVD由4個架構區（分別為FR1至FR4）和3個互補決定區（分別為CDR1至CDR3）組成，並且特徵在於：

【0261】 CDR1（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列 [= X_1 X_2 X_3 M Y]或CDR1（根據AbM）具有SEQ ID NO: 5的胺基酸序列 [=X_a X_b X_c F X_e X_1 X_2 X_3 M Y]，其中

X_a是A、D、E、F、G、H、K、L、M、N、Q、S、T、W或Y，

X_b是F、I、L、M、V或Y，

X_c是A、E、G、I、L、M、N、P、S、T、V、W或Y，

X_e是D、E、G、K、M、N、P、Q、S或T，

X_1是A、D、E、G、K、N、Q、S、T或V，

X_2是A、F、L、M、N、Q、S、T、V或Y，以及

X_3是A、D、E、G、H、M、N、Q、S、T或V，

並且

CDR2（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 3的胺基酸序列 [= A I X_3 X_4 G G G X_8

X_9 X_{10} Y A D S V K G]或CDR2（根據AbM）具有SEQ ID NO: 6的胺基酸序列 [=A I X_3 X_4 G G G X_8 X_9 X_{10}]，其中

X_3是A、D、E、G、H、P、Q、R、S、T或V，

X_4是A、D、E、G、K、M、N、P、Q、R、S、T、V、W或Y，

X_8是A、D、G、H、K、L、M、Q、S、T或V，

X_9是A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W或Y，以及

X_{10}是A、D、E、H、S、T、V或Y，

並且

CDR3（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 4的胺基酸序列 [= D X_2 X_3 X_4 T X_6 X_7 T X_9 Y X_{11} X_{12}]或CDR3（根據AbM）具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列 [= D X_2 X_3 X_4 T X_6 X_7 T X_9 Y X_{11} X_{12}]，其中

X_2是A、D、E、F、G、I、L、M、Q、S、T、V、W或Y，較佳地A、E、F、G、I、L、M、Q、S、T、V、W或Y

X_3是L或N，較佳地L，

X_4是F、L、W或Y，

X_6是A、D、E、K、L、M、Q、S或W，

X_7是L、M或V，

X_9是A、D、E、F、G、H、K、L、M、Q、R、S、T、V、W或Y，

X_{11}是A、E、L、M、Q、S、T、V或W，以及

X_{12}是T或Y，

條件是胺基酸

SEQ ID NO: 2的X_1和X_3以及SEQ ID NO: 4的X_6分別不同時是E、D和D，或者

SEQ ID NO: 5的X_a、X_1和X_3以及SEQ ID NO: 7的X_6分別不同時是T、E、D和D，或者

SEQ ID NO: 2的X_1和X_3以及SEQ ID NO: 4的X_9分別不同時是E、D和K，或者

SEQ ID NO: 5的X_a、X_1和X_3以及SEQ ID NO: 7的X_9分別不同時是T、E、D和K，或者

SEQ ID NO: 2的X_3以及SEQ ID NO: 4的X_9分別不同時是D和K，或者

SEQ ID NO: 5的X_a和X_3以及SEQ ID NO: 7的X_9分別不同時是T、D和K，或者

SEQ ID NO: 2的X_1和X_3、SEQ ID NO: 3的X_4以及SEQ ID NO: 4的X_6或X_9分別不同時是E、D、Q、D和K，或者

SEQ ID NO: 5的X_a、X_1和X_3、SEQ ID NO: 6的X_4以及SEQ ID NO: 7的X_6和X_9分別不同時是T、E、D、Q、D和K，或者

SEQ ID NO: 2的X_1、SEQ ID NO: 3的X_4以及SEQ ID NO: 4的X_6和X_9分別不同時是E、Q、D和K，或者

SEQ ID NO: 5的X_a和X_1、SEQ ID NO: 6的X_4以及SEQ ID NO: 7的X_6和X_9分別不同時是T、E、Q、D和K，或者

SEQ ID NO: 2的X_3以及SEQ ID NO: 4的X_6分別不同時是D和D，或者

SEQ ID NO: 5的X_a和X_3以及SEQ ID NO: 7的X_6分別不同時是T、D和D，或者

SEQ ID NO: 2的X_1和X_3、SEQ ID NO: 3的X_4以及SEQ ID NO: 4的X_6分別不同時是E、D、Q和D，或者

SEQ ID NO: 5的X_a、X_1和X_3、SEQ ID NO: 6的X_4以及SEQ ID NO: 7的X_6分別不同時是T、E、D、Q和D，或者

SEQ ID NO: 2的X_1以及SEQ ID NO: 4的X_6和X_9分別不同時是E、D和K，或者

SEQ ID NO: 2的X_3、SEQ ID NO: 3的X_4以及SEQ ID NO: 4的X_6和X_9分別不同時是D、Q、D和K，或者

SEQ ID NO: 2的X_1和X_3、SEQ ID NO: 3的X_4以及SEQ ID NO: 4的X_9分別不同時是E、D、Q和K，或者

SEQ ID NO: 5的X_a、X_1和X_3、SEQ ID NO: 6的X_4以及SEQ ID NO: 7的X_9分別不同時是T、E、D、Q和K，或者

SEQ ID NO: 2的X_3以及SEQ ID NO: 4的X_6和X_9分別不同時是D、D和K，或者

SEQ ID NO: 2的X_3以及SEQ ID NO: 4的X_9分別不同時是D和S，或者

SEQ ID NO: 5的X_a和X_3以及SEQ ID NO: 7的X_9分別不同時是T、D和S，或者

SEQ ID NO: 2的X_1和X_3以及SEQ ID NO: 4的X_6和X_9分別不同時是E、D、D和S，或者

SEQ ID NO: 4的X_6和X_9分別不同時是D和K，或者

SEQ ID NO: 5的X_a以及SEQ ID NO: 7的X_6和X_9分別不同時是T、D和K，或者

SEQ ID NO: 2的X_1、SEQ ID NO: 3的X_4以及SEQ ID NO: 4的X_6和X_9分別不同時是E、Q、D和K，或者

SEQ ID NO: 2的X_3、SEQ ID NO: 3的X_4以及SEQ ID NO: 4的X_6和X_9分別不同時是D、Q、D和S，或者

SEQ ID NO: 5的X_a和X_3、SEQ ID NO: 6的X_4以及SEQ ID NO: 7的X_6和X_9分別不同時是T、D、Q、D和S，或者

SEQ ID NO: 2的X_1、SEQ ID NO: 3的X_4、SEQ ID NO: 4的X_6和X_9分別不同時是E、Q、D和S，或者

SEQ ID NO: 5的X_a和X_1、SEQ ID NO: 6的X_4、SEQ ID NO: 7的X_6和X_9分別不同時是T、E、Q、D和S，或者

SEQ ID NO: 2的X_1以及SEQ ID NO: 4的X_6和X_9分別不同時是E、D和K，或者

SEQ ID NO: 5的X_a和X_1以及SEQ ID NO: 7的X_6和X_9分別不同時是T、E、D和K，或者

SEQ ID NO: 2的X_3以及SEQ ID NO: 4的X_6和X_9分別不同時是D、D和K，或者

SEQ ID NO: 5的X_a和X_3以及SEQ ID NO: 7的X_6和X_9分別不同時是T、D、D和K，或者

SEQ ID NO: 2的X_1和X_3以及SEQ ID NO: 4的X_6和X_9分別不同時是E、D、D和K，或者

SEQ ID NO: 2的X_3以及SEQ ID NO: 4的X_6和X_9分別不同時是D、D和S，或者

SEQ ID NO: 2的X_1和X_3、SEQ ID NO: 3的X_4以及SEQ ID NO: 4的X_6或X_9分別不同時是E、D、Q、D和S，或者

SEQ ID NO: 5的X_a、X_1和X_3、SEQ ID NO: 6的X_4以及SEQ ID NO: 7的X_6和X_9分別不同時是T、E、D、Q、D和S，或者

SEQ ID NO: 2的X_1和X_3、SEQ ID NO: 3的X_4以及SEQ ID NO: 4的X_6或X_9分別不同時是E、D、Q、D和K，或者

SEQ ID NO: 5的X_a、X_1和X_3以及SEQ ID NO: 7的X_6和X_9分別不同時是T、E、D、D和S，或者

SEQ ID NO: 2的X_3、SEQ ID NO: 4的X_6和X_9分別不同時是D、D和S，或者

SEQ ID NO: 5的X_a和X_3、SEQ ID NO: 7的X_6和X_9分別不同時是T、D、D和S，或者

SEQ ID NO: 2的X_1和X_3以及SEQ ID NO: 4的X_9分別不同時是E、D和S，或者

SEQ ID NO: 3的X_4以及SEQ ID NO: 4的X_9分別不同時是Q和S，或者

SEQ ID NO: 5的X_a、SEQ ID NO: 6的X_4以及SEQ ID NO: 7的X_9分別不同時是T、Q和S。

【0262】 在特定實施例中，本發明提供FcRn結合多肽，其包含特異性結合如本文所公開的FcRn上的表位的至少一個ISVD，其中至少一個ISVD由4個架構區（分別為FR1至FR4）和3個互補決定區（分別為CDR1至CDR3）組成，並且特徵在於：

CDR1（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列 [= X_1 X_2 X_3 M Y]或CDR1（根據AbM）具有SEQ ID NO: 5的胺基酸序列 [=X_a X_b X_c F X_e X_1 X_2 X_3 M Y]，

其中

X_a是G或T，

X_b是F，

X_c是T，

X_e是S，

X_1是S、D或E，

X_2是Y，以及

X_3是A或D，

並且

CDR2（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 3的胺基酸序列 [= A I X_3 X_4 G G G X_8 X_9 X_{10} Y A D S V K G]或CDR2（根據AbM）具有SEQ ID NO: 6的胺基酸序列 [=A I X_3 X_4 G G G X_8 X_9 X_{10}]，其中

X_3是S，

X_4是Q或S，

X_8是S，

X_9是T，以及

X_{10}是D，

並且

CDR3（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 4的胺基酸序列 [= D X_2 X_3 X_4 T X_6 X_7 T X_9 Y X_{11} X_{12}]或CDR3（根據AbM）具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列 [= D X_2 X_3 X_4 T X_6 X_7 T X_9 Y X_{11} X_{12}]，其中

X_2是T，

X_3是L，

X_4是Y，

X_6是D、E或S，

X_7是L，

X_9是K、R、S或W，

X_{11}是S，以及

X_{12}是Y，

條件是胺基酸

SEQ ID NO: 2的X_1和X_3以及SEQ ID NO: 4的X_6分別不同時是E、D和D，或者

SEQ ID NO: 5的X_a、X_1和X_3以及SEQ ID NO: 7的X_6分別不同時是T、E、D和D，或者

SEQ ID NO: 2的X_1和X_3以及SEQ ID NO: 4的X_9分別不同時是E、D和K，或者

SEQ ID NO: 5的X_a、X_1和X_3以及SEQ ID NO: 7的X_9分別不同時是T、E、D和K，或者

SEQ ID NO: 2的X_3以及SEQ ID NO: 4的X_9分別不同時是D和K，或者

SEQ ID NO: 5的X_a和X_3以及SEQ ID NO: 7的X_9分別不同時是T、D和K，或者

SEQ ID NO: 2的X_1和X_3、SEQ ID NO: 3的X_4以及SEQ ID NO: 4的X_6或X_9分別不同時是E、D、Q、D和K，或者

SEQ ID NO: 5的X_a、X_1和X_3、SEQ ID NO: 6的X_4以及SEQ ID NO: 7的X_6和X_9

分別不同時是T、E、D、Q、D和K，或者

SEQ ID NO: 2的X_1、SEQ ID NO: 3的X_4以及SEQ ID NO: 4的X_6和X_9分別不同時是E、Q、D和K，或者

SEQ ID NO: 5的X_a和X_1、SEQ ID NO: 6的X_4以及SEQ ID NO: 7的X_6和X_9分別不同時是T、E、Q、D和K，或者

SEQ ID NO: 2的X_3以及SEQ ID NO: 4的X_6分別不同時是D和D，或者

SEQ ID NO: 5的X_a和X_3以及SEQ ID NO: 7的X_6分別不同時是T、D和D，或者

SEQ ID NO: 2的X_1和X_3、SEQ ID NO: 3的X_4以及SEQ ID NO: 4的X_6分別不同時是E、D、Q和D，或者

SEQ ID NO: 5的X_a、X_1和X_3、SEQ ID NO: 6的X_4以及SEQ ID NO: 7的X_6分別不同時是T、E、D、Q和D，或者

SEQ ID NO: 2的X_1以及SEQ ID NO: 4的X_6和X_9分別不同時是E、D和K，或者

SEQ ID NO: 2的X_3、SEQ ID NO: 3的X_4以及SEQ ID NO: 4的X_6和X_9分別不同時是D、Q、D和K，或者

SEQ ID NO: 2的X_1和X_3、SEQ ID NO: 3的X_4以及SEQ ID NO: 4的X_9分別不同時是E、D、Q和K，或者

SEQ ID NO: 5的X_a、X_1和X_3、SEQ ID NO: 6的X_4以及SEQ ID NO: 7的X_9分別不同時是T、E、D、Q和K，或者

SEQ ID NO: 2的X_3以及SEQ ID NO: 4的X_6和X_9分別不同時是D、D和K，或者

SEQ ID NO: 2的X_3以及SEQ ID NO: 4的X_9分別不同時是D和S，或者

SEQ ID NO: 5的X_a和X_3以及SEQ ID NO: 7的X_9分別不同時是T、D和S，或者

SEQ ID NO: 2的X_1和X_3以及SEQ ID NO: 4的X_6和X_9分別不同時是E、D、D和S，或者

SEQ ID NO: 4的X_6和X_9分別不同時是D和K，或者

SEQ ID NO: 5的X_a以及SEQ ID NO: 7的X_6和X_9分別不同時是T、D和K，或者

SEQ ID NO: 2的X_1、SEQ ID NO: 3的X_4以及SEQ ID NO: 4的X_6和X_9分別不同時是E、Q、D和K，或者

SEQ ID NO: 2的X_3、SEQ ID NO: 3的X_4以及SEQ ID NO: 4的X_6和X_9分別不同時是D、Q、D和S，或者

SEQ ID NO: 5的X_a和X_3、SEQ ID NO: 6的X_4以及SEQ ID NO: 7的X_6和X_9分別不同時是T、D、Q、D和S，或者

SEQ ID NO: 2的X_1、SEQ ID NO: 3的X_4、SEQ ID NO: 4的X_6和X_9分別不同時是E、Q、D和S，或者

SEQ ID NO: 5的X_a和X_1、SEQ ID NO: 6的X_4、SEQ ID NO: 7的X_6和X_9分別不同時是T、E、Q、D和S，或者

SEQ ID NO: 2的X_1以及SEQ ID NO: 4的X_6和X_9分別不同時是E、D和K，或者

SEQ ID NO: 5的X_a和X_1以及SEQ ID NO: 7的X_6和X_9分別不同時是T、E、D和K，或者

SEQ ID NO: 2的X_3以及SEQ ID NO: 4的X_6和X_9分別不同時是D、D和K，或者

SEQ ID NO: 5的X_a和X_3以及SEQ ID NO: 7的X_6和X_9分別不同時是T、D、D和K，或者

SEQ ID NO: 2的X_1和X_3以及SEQ ID NO: 4的X_6和X_9分別不同時是E、D、D和K，或者

SEQ ID NO: 2的X_3以及SEQ ID NO: 4的X_6和X_9分別不同時是D、D和S，或者

SEQ ID NO: 2的X_1和X_3、SEQ ID NO: 3的X_4以及SEQ ID NO: 4的X_6或X_9分別不同時是E、D、Q、D和S，或者

SEQ ID NO: 5的X_a、X_1和X_3、SEQ ID NO: 6的X_4以及SEQ ID NO: 7的X_6和X_9分別不同時是T、E、D、Q、D和S，或者

SEQ ID NO: 2的X_1和X_3、SEQ ID NO: 3的X_4以及SEQ ID NO: 4的X_6或X_9分別不同時是E、D、Q、D和K，或者

SEQ ID NO: 5的X_a、X_1和X_3以及SEQ ID NO: 7的X_6和X_9分別不同時是T、E、D、D和S，或者

SEQ ID NO: 2的X_3、SEQ ID NO: 4的X_6和X_9分別不同時是D、D和S，或者

SEQ ID NO: 5的X_a和X_3、SEQ ID NO: 7的X_6和X_9分別不同時是T、D、D和S，或者

SEQ ID NO: 2的X_1和X_3以及SEQ ID NO: 4的X_9分別不同時是E、D和S，或者

SEQ ID NO: 3的X_4以及SEQ ID NO: 4的X_9分別不同時是Q和S，或者

SEQ ID NO: 5的X_a、SEQ ID NO: 6的X_4以及SEQ ID NO: 7的X_9分別不同時是T、Q和S。

【0263】 在特定實施例中，本發明提供FcRn結合多肽，其包含特異性結合如本文所公開的FcRn上的表位的至少一個ISVD，其中至少一個ISVD由4個架構區（分別為FR1至FR4）和3個互補決定區（分別為CDR1至CDR3）組成，並且特徵在於：

CDR1（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列 [= X_1 X_2 X_3 M Y]或CDR1（根據AbM）具有SEQ ID NO: 5的胺基酸序列 [=X_a X_b X_c F X_e X_1 X_2 X_3 M Y]，其中

X_a是A、D、E、F、G、H、K、L、M、N、Q、S、T、W或Y，

X_b是F、I、L、M、V或Y，

X_c是A、E、G、I、L、M、N、P、S、T、V、W或Y，

X_e是D、E、G、K、M、N、P、Q、S或T，

X_1是A、D、E、G、K、N、Q、S、T或V，

X_2是A、F、L、M、N、Q、S、T、V或Y，以及

X_3是A、D、E、G、H、M、N、Q、S、T或V，

並且

CDR2（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 9的胺基酸序列 [= A I S S G G G S T D Y A D S V K G]或CDR2（根據AbM）具有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列 [= A I S S G G G S T D]，

並且

CDR3（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列 [= D T L Y T S L T S Y

S Y]或CDR3（根據AbM）具有SEQ ID NO: 13的胺基酸序列 [= D T L Y T S L T S Y S Y]。

【0264】 在特定實施例中，本發明提供FcRn結合多肽，其包含特異性結合如本文所公開的FcRn上的表位的至少一個ISVD，其中至少一個ISVD由4個架構區（分別為FR1至FR4）和3個互補決定區（分別為CDR1至CDR3）組成，並且特徵在於：

CDR1（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列 [= S Y A M Y]或CDR1（根據AbM）具有SEQ ID NO: 11的胺基酸序列 [=G F T F S S Y A M Y]

並且

CDR2（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 3的胺基酸序列 [= A I X_3 X_4 G G G X_8 X_9 X_{10} Y A D S V K G]或CDR2（根據AbM）具有SEQ ID NO: 6的胺基酸序列 [=A I X_3 X_4 G G G X_8 X_9 X_{10}]，其中

X_3是A、D、E、G、H、P、Q、R、S、T或V，

X_4是A、D、E、G、K、M、N、P、Q、R、S、T、V、W或Y，

X_8是A、D、G、H、K、L、M、Q、S、T或V，

X_9是A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W或Y，以及

X_{10}是A、D、E、H、S、T、V或Y，

並且

CDR3（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列 [= D T L Y T S L T S Y S Y]或CDR3（根據AbM）具有SEQ ID NO: 13的胺基酸序列 [= D T L Y T S L T S Y S Y]。

【0265】 在特定實施例中，本發明提供FcRn結合多肽，其包含特異性結合如本文所公開的FcRn上的表位的至少一個ISVD，其中至少一個ISVD由4個架構區（分別為FR1至FR4）和3個互補決定區（分別為CDR1至CDR3）組成，並且特徵在於：

CDR1（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列 [= S Y A M Y]或CDR1（根據AbM）具有SEQ ID NO: 11的胺基酸序列 [=G F T F S S Y A M Y]

並且

CDR2（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 9的胺基酸序列 [= A I S S G G G S T D Y A D S V K G]或CDR2（根據AbM）具有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列 [= A I S S G G G S T D]，

並且

CDR3（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 4的胺基酸序列 [= D X_2 X_3 X_4 T X_6 X_7 T X_9 Y X_{11} X_{12}]或CDR3（根據AbM）具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列 [= D X_2 X_3 X_4 T X_6 X_7 T X_9 Y X_{11} X_{12}]，其中

X_2是A、D、E、F、G、I、L、M、Q、S、T、V、W或Y，較佳地A、E、F、G、I、L、M、Q、S、T、V、W或Y

X_3是L或N，較佳地L，

X_4是F、L、W或Y，

X_6是A、D、E、K、L、M、Q、S或W，

X_7是L、M或V，

X_9是A、D、E、F、G、H、K、L、M、Q、R、S、T、V、W或Y，

X_{11}是A、E、L、M、Q、S、T、V或W，以及

X_{12}是T或Y，

條件是胺基酸SEQ ID NO: 4的X_6和X_9分別不同時是D和K，或者SEQ ID NO: 7的X_6和X_9分別不同時是D和K。

【0266】 在特定實施例中，本發明提供FcRn結合多肽，其包含特異性結合如本文所公開的FcRn上的表位的至少一個ISVD，其中至少一個ISVD由4個架構區（分別為FR1至FR4）和3個互補決定區（分別為CDR1至CDR3）組成，並且特徵在於：

CDR1（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列 [= X_1 X_2 X_3 M Y]或CDR1（根據AbM）具有SEQ ID NO: 5的胺基酸序列 [=X_a X_b X_c F X_e X_1 X_2 X_3 M Y]，其中

X_a是G或T，

X_1是S、D或E，

X_2是Y，以及

X_3是A或D，

並且

CDR2（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 9的胺基酸序列 [= A I S S G G G S T D Y A D S V K G]或CDR2（根據AbM）具有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列 [= A I S S G G G S T D]，

並且

CDR3（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列 [= D T L Y T S L T S Y S Y]或CDR3（根據AbM）具有SEQ ID NO: 13的胺基酸序列 [= D T L Y T S L T S Y S Y]。

【0267】 在特定實施例中，本發明提供FcRn結合多肽，其包含特異性結合如本文所公開的FcRn上的表位的至少一個ISVD，其中至少一個ISVD由4個架構區（分別為FR1至FR4）和3個互補決定區（分別為CDR1至CDR3）組成，並且特徵在於：

CDR1（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列 [= S Y A M Y]或CDR1（根據AbM）具有SEQ ID NO: 11的胺基酸序列 [=G F T F S S Y A M Y]

並且

CDR2（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 3的胺基酸序列 [= A I X_3 X_4 G G G X_8 X_9 X_{10} Y A D S V K G]或CDR2（根據AbM）具有SEQ ID NO: 6的胺基酸序列 [=A I X_3 X_4 G G G X_8 X_9 X_{10}]，其中

X_3是S，

X_4是Q或S，

X_8是S，

X_9是T，以及

X_{10}是D，

並且

CDR3（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列 [= D T L Y T S L T S Y S Y]或CDR3（根據AbM）具有SEQ ID NO: 13的胺基酸序列 [= D T L Y T S L T S Y S Y]。

【0268】 在特定實施例中，本發明提供FcRn結合多肽，其包含特異性結合如本文所公開的FcRn上的表位的至少一個ISVD，其中至少一個ISVD由4個架構區（分別為FR1至FR4）和3個互補決定區（分別為CDR1至CDR3）組成，並且

特徵在於：

CDR1（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列 [= S Y A M Y]或CDR1（根據AbM）具有SEQ ID NO: 11的胺基酸序列 [=G F T F S S Y A M Y]

並且

CDR2（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 9的胺基酸序列 [= A I S S G G G S T D Y A D S V K G]或CDR2（根據AbM）具有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列 [= A I S S G G G S T D]，

並且

CDR3（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 4的胺基酸序列 [= D X_2 X_3 X_4 T X_6 X_7 T X_9 Y X_{11} X_{12}]或CDR3（根據AbM）具有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列 [= D X_2 X_3 X_4 T X_6 X_7 T X_9 Y X_{11} X_{12}]，其中

X_2是T，

X_3是L，

X_4是Y，

X_6是D、E或S，

X_7是L，

X_9是K、R、S或W，

X_{11}是S，以及

X_{12}是Y，

條件是胺基酸SEQ ID NO: 4的X_6和X_9分別不同時是D和K，或者SEQ ID NO: 7的X_6和X_9分別不同時是D和K。

【0269】 在特定實施例中，本發明提供FcRn結合多肽，其包含特異性結合

如本文所公開的FcRn上的表位的至少一個ISVD，其中至少一個ISVD由4個架構區（分別為FR1至FR4）和3個互補決定區（分別為CDR1至CDR3）組成，並且特徵在於：

CDR1（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列 [= S Y A M Y]或CDR1（根據AbM）具有SEQ ID NO: 11的胺基酸序列 [=G F T F S S Y A M Y]，其中

SEQ ID NO: 8的位置1或SEQ ID NO: 11的位置6處的S已變為A、D、E、G、K、N、Q、T或V，和/或

SEQ ID NO: 8的位置2或SEQ ID NO: 11的位置7處的Y已變為A、F、L、M、N、Q、S、T或V，和/或

SEQ ID NO: 8的位置3或SEQ ID NO: 11的位置8處的A已變為D、E、G、H、M、N、Q、S、T或V，以及

CDR2（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 9的胺基酸序列 [= A I S S G G G S T D Y A D S V K G]或CDR2（根據AbM）具有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列 [= A I S S G G G S T D]，以及

CDR3（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列 [= D T L Y T S L T S Y S Y]或CDR3（根據AbM）具有SEQ ID NO: 13的胺基酸序列 [= D T L Y T S L T S Y S Y]。

【0270】 在特定實施例中，本發明提供FcRn結合多肽，其包含特異性結合如本文所公開的FcRn上的表位的至少一個ISVD，其中至少一個ISVD由4個架構區（分別為FR1至FR4）和3個互補決定區（分別為CDR1至CDR3）組成，並且特徵在於：

CDR1（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列 [= S Y A M Y]或CDR1

（根據AbM）具有SEQ ID NO: 11的胺基酸序列 [=G F T F S S Y A M Y]

以及

CDR2（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 9的胺基酸序列 [= A I S S G G G S T D Y A D S V K G]或CDR2（根據AbM）具有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列 [= A I S S G G G S T D]，其中

SEQ ID NO: 9的位置3或SEQ ID NO: 12的位置3處的S已變為A、D、E、G、H、P、Q、R、T或V，和/或

SEQ ID NO: 9的位置4或SEQ ID NO: 12的位置4處的S已變為A、D、E、G、K、M、N、P、Q、R、T、V、W或Y，和/或

SEQ ID NO: 9的位置8或SEQ ID NO: 12的位置8處的S已變為A、D、G、H、K、L、M、Q、T或V，和/或

SEQ ID NO: 9的位置9或SEQ ID NO: 12的位置9處的T已變為A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、V、W或Y，和/或

SEQ ID NO: 9的位置10或SEQ ID NO: 12的位置10處的D已變為A、E、H、S、T、V或Y，並且

CDR3（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列 [= D T L Y T S L T S Y S Y]或CDR3（根據AbM）具有SEQ ID NO: 13的胺基酸序列 [= D T L Y T S L T S Y S Y]。

【0271】 在特定實施例中，本發明提供FcRn結合多肽，其包含特異性結合如本文所公開的FcRn上的表位的至少一個ISVD，其中至少一個ISVD由4個架構區（分別為FR1至FR4）和3個互補決定區（分別為CDR1至CDR3）組成，並且特徵在於：

CDR1（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列 [= S Y A M Y]或CDR1（根據AbM）具有SEQ ID NO: 11的胺基酸序列 [=G F T F S S Y A M Y]

以及

CDR2（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 9的胺基酸序列 [= A I S S G G G S T D Y A D S V K G]或CDR2（根據AbM）具有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列 [= A I S S G G G S T D]

以及

CDR3（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列 [= D T L Y T S L T S Y S Y]或CDR3（根據AbM）具有SEQ ID NO: 13的胺基酸序列 [= D T L Y T S L T S Y S Y]，其中

SEQ ID NO: 10的位置2或SEQ ID NO: 13的位置2處的T已變為A、D、E、F、G、I、L、M、Q、S、V、W或Y，較佳地變為A、E、F、G、I、L、M、Q、S、V、W或Y，和/或

SEQ ID NO: 10的位置3或SEQ ID NO: 13的位置3處的L已變為N，較佳地其中SEQ ID NO: 13的位置3處的胺基酸為L（即，其未改變），和/或

SEQ ID NO: 10的位置4或SEQ ID NO: 13的位置4處的Y已變為F、L或W，和/或

SEQ ID NO: 10的位置6或SEQ ID NO: 13的位置6處的S已變為A、D、E、K、L、M、Q或W，和/或

SEQ ID NO: 10的位置7或SEQ ID NO: 13的位置7處的L已變為M或V，和/或

SEQ ID NO: 10的位置9或SEQ ID NO: 13的位置9處的S已變為A、D、E、F、

G、H、K、L、M、Q、R、T、V、W或Y，和/或

SEQ ID NO: 10的位置11或SEQ ID NO: 13的位置11處的S已變為A、E、L、M、Q、T、V或W，和/或

SEQ ID NO: 10的位置12或SEQ ID NO: 13的位置12處的Y已變為T，

條件是SEQ ID NO: 10的位置6和9或SEQ ID NO: 13的位置6和9處的胺基酸分別不同時變為D和K。

【0272】 在特定實施例中，本發明提供FcRn結合多肽，其包含特異性結合如本文所公開的FcRn上的表位的至少一個ISVD，其中至少一個ISVD由4個架構區（分別為FR1至FR4）和3個互補決定區（分別為CDR1至CDR3）組成，並且特徵在於：

CDR1（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列 [= S Y A M Y]或CDR1（根據AbM）具有SEQ ID NO: 11的胺基酸序列 [=G F T F S S Y A M Y]，其中

SEQ ID NO: 8的位置1或SEQ ID NO: 11的位置6處的S已變為D或E，和/或

SEQ ID NO: 8的位置3或SEQ ID NO: 11的位置8處的A已變為D，

並且

CDR2（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 9的胺基酸序列 [= A I S S G G G S T D Y A D S V K G]或CDR2（根據AbM）具有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列 [= A I S S G G G S T D]，其中

SEQ ID NO: 9的位置4或SEQ ID NO: 12的位置4處的S已變為Q，

並且

CDR3（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列 [= D T L Y T S L T S Y S Y]或CDR3（根據AbM）具有SEQ ID NO: 13的胺基酸序列 [= D T L Y T S L T S

Y S Y]，其中

SEQ ID NO: 10的位置6或SEQ ID NO: 13的位置6處的S已變為D或E，和/或

SEQ ID NO: 10的位置9或SEQ ID NO: 13的位置9處的S已變為K、R或W，

條件是SEQ ID NO: 10的位置6和9或SEQ ID NO: 13的位置6和9處的胺基酸分別不同時變為D和K。

【0273】 在特定實施例中，本發明提供FcRn結合多肽，所述FcRn結合多肽包含特異性結合本文所公開的FcRn上的表位的至少一個ISVD，其中至少一個ISVD由4個架構區（分別為FR1至FR4）和3個互補決定區（分別為CDR1至CDR3）組成，並且特徵在於：CDR1（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列 [= S Y A M Y]或CDR1（根據AbM）具有SEQ ID NO: 11的胺基酸序列 [=G F T F S S Y A M Y]，其中

SEQ ID NO: 8的位置1或SEQ ID NO: 11的位置6處的S已變為D或E，和/或

SEQ ID NO: 8的位置3或SEQ ID NO: 11的位置8處的A已變為D，以及

CDR2（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 9的胺基酸序列 [= A I S S G G G S T D Y A D S V K G]或CDR2（根據AbM）具有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列 [= A I S S G G G S T D]，以及

CDR3（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列 [= D T L Y T S L T S Y S Y]或CDR3（根據AbM）具有SEQ ID NO: 13的胺基酸序列 [= D T L Y T S L T S Y S Y]。

【0274】 在特定實施例中，本發明提供FcRn結合多肽，所述FcRn結合多肽包含特異性結合本文所公開的FcRn上的表位的至少一個ISVD，其中至少一個ISVD由4個架構區（分別為FR1至FR4）和3個互補決定區（分別為CDR1至CDR3）

組成，並且特徵在於：CDR1（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列 [= S Y A M Y]或CDR1（根據AbM）具有SEQ ID NO: 11的胺基酸序列 [=G F T F S S Y A M Y]，以及

CDR2（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 9的胺基酸序列 [= A I S S G G G S T D Y A D S V K G]或CDR2（根據AbM）具有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列 [= A I S S G G G S T D]，其中

SEQ ID NO: 9的位置4或SEQ ID NO: 12的位置4處的S已變為Q，以及

CDR3（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列 [= D T L Y T S L T S Y S Y]或CDR3（根據AbM）具有SEQ ID NO: 13的胺基酸序列 [= D T L Y T S L T S Y S Y]。

【0275】 在特定實施例中，本發明提供FcRn結合多肽，所述FcRn結合多肽包含特異性結合本文所公開的FcRn上的表位的至少一個ISVD，其中至少一個ISVD由4個架構區（分別為FR1至FR4）和3個互補決定區（分別為CDR1至CDR3）組成，並且特徵在於：CDR1（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列 [= S Y A M Y]或CDR1（根據AbM）具有SEQ ID NO: 11的胺基酸序列 [=G F T F S S Y A M Y]，

以及

CDR2（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 9的胺基酸序列 [= A I S S G G G S T D Y A D S V K G]或CDR2（根據AbM）具有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列 [= A I S S G G G S T D]，以及

CDR3（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列 [= D T L Y T S L T S Y S Y]或CDR3（根據AbM）具有SEQ ID NO: 13的胺基酸序列 [= D T L Y T S L T S

Y S Y]，其中

SEQ ID NO: 10的位置6或SEQ ID NO: 13的位置6處的S已變為D或E，和/或

SEQ ID NO: 10的位置9或SEQ ID NO: 13的位置9處的S已變為K、R或W，

條件是SEQ ID NO: 10的位置6和9或SEQ ID NO: 13的位置6和9處的胺基酸分別不同時變為D和K。

【0276】 在某些特定實施例中，本發明提供多肽，所述多肽的特徵在於特異性結合FcRn的所述至少一個ISVD由4個架構區（分別為FR1至FR4）和3個互補決定區（分別為CDR1至CDR3）組成，並且特徵在於：

a) CDR1（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列 [= S Y A M Y] 和/或具有與SEQ ID NO: 8的序列具有4、3、2或僅1個「胺基酸差異」（如本文所定義）的胺基酸序列；以及

b) CDR2（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 9的胺基酸序列 [= A I S S G G G S T D Y A D S V K G] 和/或具有與SEQ ID NO: 9的序列具有4、3、2或僅1個「胺基酸差異」（如本文所定義）的胺基酸序列；以及

c) CDR3（根據Kabat）具有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列 [= D T L Y T S L T S Y S Y] 和/或具有與SEQ ID NO: 10的序列具有4、3、2或僅1個「胺基酸差異」（如本文所定義）的胺基酸序列。

【0277】 在某些特定實施例中，本發明提供多肽，所述多肽的特徵在於特異性結合FcRn的所述至少一個ISVD由4個架構區（分別為FR1至FR4）和3個互補決定區（分別為CDR1至CDR3）組成，並且特徵在於：

a) CDR1（根據AbM）具有SEQ ID NO: 11的胺基酸序列 [=G F T F S S Y A M Y] 和/或具有與SEQ ID NO: 11的序列具有4、3、2或僅1個「胺基酸差異」（如

本文所定義）的胺基酸序列；以及

b) CDR2（根據AbM）具有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列 [= A I S S G G G S T D] 和/或具有與SEQ ID NO: 12的序列具有4、3、2或僅1個「胺基酸差異」（如本文所定義）的胺基酸序列；以及

c) CDR3（根據AbM）具有SEQ ID NO: 13的胺基酸序列 [= D T L Y T S L T S Y S Y] 和/或具有與SEQ ID NO: 13的序列具有4、3、2或僅1個「胺基酸差異」（如本文所定義）的胺基酸序列。

【0278】 在特定實施例中，本發明的FcRn結合多肽的特徵在於，特異性結合如本文所公開的FcRn上的表位的至少一個ISVD具有SEQ ID NO: 14或SEQ ID NO: 15的序列。

【0279】 在特定實施例中，本發明的FcRn結合多肽的特徵在於特異性結合本文所公開的FcRn上的表位的至少一個ISVD與SEQ ID NO: 14或SEQ ID NO: 15的胺基酸序列具有至少80%，如90%，或甚至95%序列同一性。

【0280】 在某些特定實施例中，本發明提供了如本文所述的多肽，所述多肽的特徵在於ISVD為（單）結構域抗體、Nanobody® V_{HH}、V_{HH}、人類化V_{HH}或駝類化V_H。

【0281】 在特定實施例中，與包含沒有4、3、2或1個胺基酸差異的CDR的胺基酸序列或多肽的結合相比，如本文所述的包含具有一個或多個具有1、2、3或4個胺基酸差異的CDR的ISVD的多肽以大約相同的親和力結合FcRn，所述親和力是如藉由表面等離子體共振測量的。

【0282】 當比較兩個免疫球蛋白單可變結構域時，術語「胺基酸差異」是指與第二序列相比，第一序列位置上的單個胺基酸殘基的插入、缺失或置換；

可以理解，兩個免疫球蛋白單可變結構域可以含有一個、兩個或更多個這樣的胺基酸差異。

【0283】 出於比較兩個或更多個免疫球蛋白單可變結構域或其他胺基酸序列（例如像本發明的多肽等）的目的，第一胺基酸序列與第二胺基酸序列之間的「序列同一性」的百分比（本文也稱為「胺基酸同一性」）可以如WO 08/020079（藉由引用併入本文）第49和50頁f) 段所述來計算或確定，例如藉由將[第一胺基酸序列中胺基酸殘基與第二胺基酸序列中相應位置處的胺基酸殘基相同的數量]除以[第一胺基酸序列中胺基酸殘基的總數量]並乘以[100%]，其中與第一胺基酸序列相比在第二胺基酸序列中胺基酸殘基的每個缺失、插入、取代或添加被視為單個胺基酸殘基（位置）處的差異，即，作為本文定義的「胺基酸差異」；可替代地，可以使用已知的用於序列比對的利用標準設定的電腦演算法（例如NCBI Blast v2.0）計算兩個胺基酸序列之間的序列同一性程度。例如，WO 04/037999、EP 0 967 284、EP 1 085 089、WO 00/55318、WO 00/78972、WO 98/49185和GB 2 357 768-A中描述了用於確定序列同一性程度的其他一些技術、電腦演算法和設置。

【0284】 通常，為了根據上文概述的計算方法確定兩個胺基酸序列之間的「序列同一性」的百分比，將具有最大胺基酸殘基數量的胺基酸序列作為「第一」胺基酸序列，並且另一個胺基酸序列作為「第二」胺基酸序列。

【0285】 此外，在確定兩個免疫球蛋白單可變結構域之間的序列同一性程度時，本領域技術人員可以考慮所謂的「保守」胺基酸取代，其通常可以描述為這樣的胺基酸取代，其中胺基酸殘基被另一個具有相似化學結構的胺基酸殘基替代，並且對多肽的功能、活性或其他生物學特性具有很小的影響或基本上

沒有影響。這種保守的胺基酸取代是本領域熟知的，例如來自WO 04/037999、GB-A-3 357 768、WO 98/49185、WO 00/46383和WO 01/09300；以及此類取代的（較佳）類型和/或組合可以基於WO 04/037999和WO 98/49185以及其中引用的另外的參考文獻的相關教導來選擇。保守取代的例子在下文中進一步描述。

【0286】 應用於本文所述的多肽的任何胺基酸取代也可以基於Schulz等人, 1978（Principles of Protein Structure, Springer-Verlag）開發的對不同物種的同源蛋白質之間胺基酸變化頻率的分析，基於Chou和Fasman 1975（Biochemistry 13: 211）和1978（Adv. Enzymol. 47: 45-149）開發的對結構形成電位的分析，以及基於Eisenberg等人, 1984（Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 140-144）、Kyte和Doolittle 1981（J Molec. Biol. 157: 105-132）和Goldman等人, 1986（Ann. Rev. Biophys. Chem. 15: 321-353）開發的對蛋白質疏水性模式的分析，所有這些都藉由引用以其全文併入本文。關於ISVD的一級、二級和三級結構的資訊在本說明書和上面引用的一般背景技術中給出。此外，為此目的，來自美洲駝的VHH結構域的晶體結構例如由Desmyter等人 1996（Nature Structural Biology, 3: 803）、Spinelli等人 1996（Natural Structural Biology 3: 752-757）和Decanniere等人, 1999（Structure, 7: 361）給出。關於在常規V_H結構域中形成V_H/V_L介面的一些胺基酸殘基以及這些位置上潛在的駝類化取代的進一步資訊可以在上面引用的現有技術中找到。

【0287】 免疫球蛋白單可變結構域和核酸序列如果在整個長度上具有100%序列同一性（如本文所定義），則稱其為「完全相同」。

【0288】 與SEQ ID NO: 14和/或15的序列相比，本發明的FcRn結合多肽較佳地還含有（至少）：一個或多個人類化取代；

和/或

一個或多個突變（即胺基酸取代、缺失或添加，特別是取代），其減少預先存在的抗體的結合；並且可以任選地含有本文所述的一個或多個另外的突變（例如，提高FcRn結合多肽的化學穩定性）。

【0289】 對於合適的人類化取代（及其合適的組合），例如參考WO 09/138519（或WO 09/138519中引用的現有技術）和WO 08/020079（或WO 08/020079中引用的現有技術），以及WO 08/020079中的表A-3至表A-8（其為顯示可能的人類化取代的列表）。這種人類化取代的一些較佳但非限制性的例子是Q108L和A14P或其合適的組合。這種人類化取代也可以適當地與如本文所述的一個或多個其他突變（如一個或多個減少預先存在的抗體的結合的突變）組合。

【0290】 關於可以減少預先存在的抗體的結合的合適突變（以及此類突變的合適組合），例如參考WO 2012/175741和WO 2015/173325，還參考例如WO 2013/024059和WO 2016/118733。

【0291】 考慮了本文所述的多肽或ISVD的胺基酸序列修飾。例如，可能希望改善多肽或ISVD的結合親和力和/或其他生物學特性。藉由將適當的核苷酸變化引入編碼多肽或ISVD的核酸中或藉由肽合成製備如本文所述的多肽或ISVD的胺基酸序列變體。

【0292】 此類修飾包括例如本文所述的多肽或ISVD內的殘基缺失和/或插入和/或取代。進行缺失、插入和取代的任何組合以得到最終構築體，條件是最終構築體具有期望的特徵。胺基酸變化也可以改變結合分子的轉譯後過程，如改變醣基化位點的數目或位置。較佳地，在CDR中可以取代1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸，而在架構區（FR）中可以取代1、2、3、4、5、6、7、8、

9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或25個胺基酸。取代較佳地是如本文所述的保守取代。另外地或可替代地，可以在每個CDR中插入或缺失1、2、3、4、5或6個胺基酸（當然，取決於它們的長度），而可以在每個FR中插入或缺失1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或25個胺基酸。

【0293】 可用於鑑定如本文所述的多肽或ISVD的作為較佳誘變位置的某些殘基或區域的方法被稱為「丙胺酸掃描誘變」，如Cunningham和Wells 1989（Science 244: 1081-1085）所描述的。在此，鑑定結合分子內的殘基或靶殘基組（例如，帶電荷的殘基，如Arg、Asp、His、Lys和Glu）並且用中性或帶負電的胺基酸（最佳地丙胺酸或聚丙胺酸）替代以影響胺基酸與表位的相互作用。然後藉由在或對取代位點引入更多或其他變體，完善對取代展示功能敏感性的胺基酸位置。因此，儘管用於引入胺基酸序列變異的位點是預先決定的，然而突變本身的本質不必預先決定。例如，為了分析給定位點處的突變的性能，在標靶密碼子或區域處進行ala掃描或隨機誘變，並且針對所需活性篩選所表現的結合分子變體。

【0294】 較佳地，胺基酸序列插入包括長度範圍為1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個殘基至含有100個或更多個殘基的多肽的氨基和/或羧基末端融合物。

【0295】 另一個類型的變體是胺基酸取代變體。這些變體在胺基酸序列、ISVD或多肽中較佳（至少）1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸殘基被不同殘基替代。進行取代誘變的最感興趣的位點包括CDR，特別是高變區，但是也考慮FR改變。例如，如果CDR序列包含6個胺基酸，則設想這些胺基酸中的一個、兩個或三個被取代。同樣，如果CDR序列包含15個胺基酸，則設想這些胺

基酸中的一個、兩個、三個、四個、五個或六個被取代。

【0296】 通常，如果在一個或多個或所有CDR中胺基酸被取代，則較佳的是，隨後獲得的「取代」序列與「原始」CDR序列至少60%，更佳65%，甚至更較佳70%，特別較佳75%，更特別較佳80%或甚至超過90%相同。這意味著它取決於CDR的長度，即CDR與「取代」序列相同的程度。例如，具有5個胺基酸的CDR較佳與其取代序列80%相同，以便至少一個胺基酸被取代。因此，胺基酸序列、ISVD或多肽的CDR可以與其取代序列具有不同程度的同一性，例如，CDR1可能具有80%，而CDR3可能具有90%。

【0297】 較佳的胺基酸取代是保守取代。此類保守取代較佳是指這樣的取代，其中下組 (a) - (e)中的一個胺基酸被同一組中的另一個胺基酸殘基取代：(a) 小脂肪族、非極性或弱極性殘基：Ala、Ser、Thr、Pro和Gly；(b) 極性、帶負電荷的殘基及其（不帶電荷的）醯胺：Asp、Asn、Glu和Gln；(c) 極性、帶正電荷的殘基：His、Arg和Lys；(d) 大脂肪族、非極性殘基：Met、Leu、Ile、Val和Cys；和 (e) 芳香族殘基：Phe、Tyr和Trp。另外較佳的保守取代如下：Ala取代為Gly或取代為Ser；Arg取代為Lys；Asn取代為Gln或取代為His；Asp取代為Glu；Cys取代為Ser；Gln取代為Asn；Glu取代為Asp；Gly取代為Ala或取代為Pro；His取代為Asn或取代為Gln；Ile取代為Leu或取代為Val；Leu取代為Ile或取代為Val；Lys取代為Arg、取代為Gln或取代為Glu；Met取代為Leu、取代為Tyr或取代為Ile；Phe取代為Met、取代為Leu或取代為Tyr；Ser取代為Thr；Thr取代為Ser；Trp取代為Tyr；Tyr取代為Trp；和/或Phe取代為Val、取代為Ile或取代為Leu。然而，設想了任何取代（包括非保守取代），只要多肽保留其特異性結合本文所述的FcRn上的表位，在酸性pH（如pH 5.0至6.8）下以如本文所述的親和力（例如，在10^{-6}

與10^{-11} M之間的K_D）特異性結合FcRn的能力和/或其CDR與「原始」CDR序列具有至少60%、更佳65%、甚至更較佳70%、特別較佳75%、更特別較佳80%的同一性即可。

【0298】 如實例部分所述，只有經過嚴格的篩選和選擇方法，諸位發明人才能鑑定以pH依賴性方式與FcRn結合的ISVD。因此，本發明涉及包含在酸性pH下結合FcRn的至少一個ISVD的多肽，所述ISVD選自SEQ ID NO: 14和15（表A-1）。

【0299】 較佳的CDR序列如表A-1中的SEQ ID NO 8至13和104至105所示。序列分析進一步表明，CDR中存在許多可能的序列變異（參見表A-1中的SEQ ID NO: 2至7）。

【0300】 表A-1：較佳ISVD和CDR序列的序列ID

Nanobody® ISVD ID	**SEQ ID NO.**	**序列**
T0263018B11-親本	14	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMYWVRQAPGKGLEWVSAISSGGGSTDY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDT ALYYCAADTLYTSLTWYSYWGQGTLVTVSS
T0263018B11-W100cS	15	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMYWVRQAPGKGLEWVSAISSGGGSTDY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDT ALYYCAADTLYTSLTSYSYWGQGTLVTVSS
T0263018B11-親本 /W100cS (CDR1 – AbM)	11	GFTFSSYAMY
T0263018B11-親本 /W100cS (CDR2 – AbM)	12	AISSGGGSTD
T0263018B11-親本 (CDR3 – AbM)	105	DTLYTSLTWYSY
T0263018B11-W100cS (CDR3 – AbM)	13	DTLYTSLTSYSY
T0263018B11-親本 /W100cS (CDR1 – Kabat)	8	SYAMY
T0263018B11-親本 /W100cS (CDR2 – Kabat)	9	AISSGGGSTDYADSVKG
T0263018B11-親本 (CDR3	104	DTLYTSLTWYSY

– Kabat)		
T0263018B11-W100cS (CDR3 – Kabat)	10	DTLYTSLTSYSY
CDR1 (可變序列 -Kabat)	2	X_1 X_2 X_3 M Y，其中 X_1是A、D、E、G、K、N、Q、S、T或V， X_2是A、F、L、M、N、Q、S、T、V或Y，以及 X_3是A、D、E、G、H、M、N、Q、S、T或V
CDR2 (可變序列 -Kabat)	3	A I X_3 X_4 G G G X_8 X_9 X_{10} Y A D S V K G，其中 X_3是A、D、E、G、H、P、Q、R、S、T或V， X_4是A、D、E、G、K、M、N、P、Q、R、S、T、V、W或Y， X_8是A、D、G、H、K、L、M、Q、S、T或V， X_9是A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W或Y，以及 X_{10}是A、D、E、H、S、T、V或Y，
CDR3 (可變序列 -Kabat)	4	D X_2 X_3 X_4 T X_6 X_7 T X_9 Y X_{11} X_{12}，其中 X_2是A、D、E、F、G、I、L、M、Q、S、T、V、W或Y，較佳地X_2是A、E、F、G、I、L、M、Q、S、T、V、W或Y X_3是L或N，較佳地X_3是L， X_4是F、L、W或Y， X_6是A、D、E、K、L、M、Q、S或W， X_7是L、M或V， X_9是A、D、E、F、G、H、K、L、M、Q、R、S、T、V、W或Y， X_{11}是A、E、L、M、Q、S、T、V或W，以及 X_{12}是T或Y
CDR1 (可變序列 -AbM)	5	X_a X_b X_c F X_e X_1 X_2 X_3 M Y，其中 X_a是A、D、E、F、G、H、K、L、M、N、Q、S、T、W或Y， X_b是F、I、L、M、V或Y， X_c是A、E、G、I、L、M、N、P、S、T、V、W或Y， X_e是D、E、G、K、M、N、P、Q、S或T， X_1是A、D、E、G、K、N、Q、S、T或V， X_2是A、F、L、M、N、Q、S、T、V或Y，以及 X_3是A、D、E、G、H、M、N、Q、S、T或V
CDR2 (可變序列 -AbM)	6	A I X_3 X_4 G G G X_8 X_9 X_{10}，其中 X_3是A、D、E、G、H、P、Q、R、S、T或V， X_4是A、D、E、G、K、M、N、P、Q、R、S、T、V、W或Y， X_8是A、D、G、H、K、L、M、Q、S、T或V， X_9是A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W或Y，以及 X_{10}是A、D、E、H、S、T、V或Y
CDR3 (可變序列 -AbM)	7	D X_2 X_3 X_4 T X_6 X_7 T X_9 Y X_{11} X_{12}，其中

		X_2是A、D、E、F、G、I、L、M、Q、S、T、V、W或Y，較佳地X_2是A、E、F、G、I、L、M、Q、S、T、V、W或Y X_3是L或N，較佳地X_3是L， X_4是F、L、W或Y， X_6是A、D、E、K、L、M、Q、S或W， X_7是L、M或V， X_9是A、D、E、F、G、H、K、L、M、Q、R、S、T、V、W或Y， X_{11}是A、E、L、M、Q、S、T、V或W，以及 X_{12}是T或Y

【0301】 本發明的多肽結合FcRn上的特定的獨特和新的表位，所述表位不同於FcRn的天然配體即血清白蛋白和IgG所結合的FcRn上的表位（如圖2和圖3所示）。

【0302】 在特定實施例中，根據本發明的FcRn結合多肽使得當它們與FcRn分子結合或以其他方式與FcRn分子結合時，FcRn分子與血清白蛋白和/或IgG的結合不會（顯著）受到影響、減少或抑制。

【0303】 在其他特定實施例中，本發明提供了多肽，所述多肽的特徵在於其包含至少一個ISVD，所述至少一個ISVD特異性結合FcRn上的胺基酸殘基，這些胺基酸殘基不參與FcRn與血清白蛋白和/或IgG的結合。FcRn上的胺基酸殘基參與結合至少一個ISVD、血清白蛋白和/或IgG可以例如藉由測定FcRn上的胺基酸殘基與至少一個ISVD上的胺基酸殘基，與血清白蛋白上的胺基酸殘基和/或與IgG上的胺基酸殘基的相互作用來測定，例如藉由結晶學研究來測定。在該特定實施例中，所述多肽包含至少一個ISVD，所述至少一個ISVD特異性結合FcRn上的表位，所述表位包含不包含在血清白蛋白所結合的FcRn上的表位和/或IgG所結合的FcRn上的表位中的胺基酸殘基。在該特定實施例中，所述多肽包含至少一個ISVD，所述至少一個ISVD特異性結合FcRn上的不被血清白蛋白和/或IgG結

合的胺基酸殘基。

【0304】 根據特定實施例，本發明的FcRn結合多肽還較佳地使得其與具有SEQ ID NO: 14和/或15的胺基酸序列的多肽競爭結合FcRn和/或使得其「交叉阻斷」（如本文所定義）具有SEQ ID NO: 14和/或15的胺基酸序列的多肽與FcRn的結合。

【0305】 術語「交叉阻斷（cross-block）」、「交叉阻斷（cross-blocked）」和「交叉阻斷（cross-blocking）」在本文中可互換地用於表示免疫球蛋白單可變結構域或多肽干擾配體與其標靶（如天然配體與其一個或多個受體）結合的能力。可以使用競爭結合測定來確定本發明的免疫球蛋白單可變結構域或多肽能夠干擾另一種化合物如天然配體與其標靶的結合的程度，因此是否可以被稱為根據本發明的交叉阻斷。一種特別合適的定量交叉阻斷測定使用基於FACS或ELISA的方法或Alphascreen來測量根據本發明的標記（例如，His標記或生物素化）免疫球蛋白單可變結構域或多肽與其他結合劑之間在其與標靶的結合方面的競爭。用於確定結合分子是否交叉阻斷或能夠交叉阻斷多肽的合適的基於FACS、ELISA或Alphascreen置換的測定是眾所周知的。應當理解，這些測定可以與本文所述的任何免疫球蛋白單可變結構域或其他結合劑一起使用。因此，通常，根據本發明的交叉阻斷多肽是例如在上述交叉阻斷測定中將與標靶結合的多肽，使得在測定期間以及在第二多肽存在下或在天然配體存在下，根據本發明的免疫球蛋白單可變結構域或多肽的記錄置換是以0.01 mM或更少的量存在的待測試的潛在交叉阻斷劑的最大理論置換（例如需要被交叉阻斷的冷（例如，未標記的）免疫球蛋白單可變結構域或多肽的置換）的在60%與100%之間（例如，在基於ELISA/Alphascreen的競爭測定中）或在80%與100%之間（例如，

在基於FACS的競爭測定中）。

【0306】 在特定實施例中，本發明的FcRn結合多肽使得其結合FcRn上的與具有SEQ ID NO: 14和/或15的胺基酸序列的多肽所結合的胺基酸殘基和/或表位基本上相同的胺基酸殘基和/或表位，甚至更佳地使得其與具有SEQ ID NO: 14和/或15的胺基酸序列的多肽基本共用相同的胺基酸相互作用。為此，根據特定但非限制性態樣，根據本發明的FcRn結合多肽較佳地具有與SEQ ID NO: 14和/或15的序列相同的CDR，或者與SEQ ID NO: 14和/或15的序列相比，較佳地在其CDR中僅包含這樣的突變（如保守胺基酸取代），所述突變仍然允許其進行與具有SEQ ID NO: 14和/或15的序列的多肽相同或基本上相同的與FcRn的胺基酸相互作用。

【0307】 在特定實施例中，本發明的FcRn結合多肽以pH依賴性方式特異性結合如本文所公開的FcRn上的獨特表位，使得其在酸性pH、特別是在5.0與6.8之間的酸性pH下的結合親和力比在7.4的中性或生理pH下的結合親和力高至少三倍。在這些特定實施例中，本發明的多肽顯示出與FcRn的條件性特異性結合，並且因此藉由利用體內FcRn介導的再循環機制而具有延長的體內血清半衰期。因此，本發明的多肽可用於延長它們適當地連接、結合或融合的感興趣的治療性標靶或治療分子的體內半衰期。

【0308】 本文所用的在5.0與6.8之間的pH是指酸性生理pH值，例如，它可以是小於或大於5.0或6.8的pH值和/或，它可以是在5.0與6.8之間範圍內的任何pH值，如5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6或6.7或稍大或稍小的pH值。本文所用的pH 7.4是指中性生理pH，例如它可以是在7.2與7.4之間的pH（並且可能稍大或稍小）。

【0309】 在本發明的某些特定實施例中，FcRn結合多肽與FcRn的pH依賴性相互作用確保這些多肽在內體的酸性環境中被最佳且快速地捕獲，並當再經歷pH 7.4時（即在內體外）在再循環後被有效釋放。

【0310】 以這種方式，本發明人已經能夠證明根據本發明某一態樣的多肽藉由以pH依賴性方式特異性結合FcRn顯示出增加的體內半衰期（如本文進一步描述的實例所證明的）。

【0311】 根據本發明的多肽或包含其的融合蛋白、構築體或化合物（並在本文中進一步描述）的半衰期通常可以定義為胺基酸序列、化合物或多肽的血清濃度在體內降低50%所花費的時間，例如由於序列或化合物的降解和/或序列或化合物藉由自然機制清除或隔絕導致的降低。特別地，半衰期可以如WO 2009/068627中所定義。

【0312】 根據本發明的多肽或包含其的融合蛋白、構築體或化合物（並在本文中進一步描述）的體內半衰期可以以本身已知的任何方式測定，如藉由藥動學分析測定。合適的技術對於本領域技術人員將是清楚的，並且可以例如通常涉及以下步驟：向溫血動物（即人或另一種合適的哺乳動物，如小鼠、兔、大鼠、豬、狗或靈長類動物，例如來自獼猴屬的猴子（例如並且特別地，食蟹猴（cynomologus monkey）（食蟹猴（*Macaca fascicularis*））和/或恒河猴（rhesus monkey）（恒河猴（*Macaca mulatta*））和狒狒（baboon）（狒狒（Papio ursinus））））適當投予合適劑量的本發明的胺基酸序列、化合物或多肽；從所述動物收集血液樣品或其他樣品；測定所述血液樣品中本發明的胺基酸序列、化合物或多肽的水準或濃度；以及從由此獲得的資料（繪圖）計算本發明的胺基酸序列、化合物或多肽的水準或濃度與用劑時的初始水準相比降低50%的時間。例如，參考

下面的實驗部分，以及標準手冊，如Kenneth, A等人, Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists和Peters等 人, Pharmacokinete analysis: A Practical Approach (1996)。還參考"Pharmacokinetics", M Gibaldi和D Perron, Marcel Dekker出版, 第2修訂版(1982)。半衰期可以使用諸如t1/2-α、t1/2-β和曲線下面積（AUC）的參數來表示。例如，參考下面的實驗部分，以及標準手冊，如Kenneth等人, 1996（Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists）和Peters等人, 1996(Pharmacokinetic Analysis: A Practical Approach）。還參考Gibaldi和Perron 1982（Pharmacokinetics, Dekker M, 第2修訂版）。在本說明書中，「半衰期增加」是指這些參數中的任一個，例如這些參數中的任兩個，或基本上所有這三個參數的增加。術語「半衰期增加」或「增加的半衰期」特別是指t1/2-β的增加，無論t1/2-α和/或AUC或兩者是否增加。

【0313】 因此，在特定實施例中，與現有技術中描述的已知的FcRn結合多肽、（融合）蛋白、構築體或化合物相比，包含與根據本發明且如本文所公開的FcRn上的獨特表位結合的至少一個ISVD的根據本發明的多肽以及包含其的融合蛋白、構築體和化合物（並在本文中進一步描述）將具有增加的半衰期。

【0314】 通常，根據本發明的多肽以及包含其的融合蛋白、構築體和化合物（並在本文中進一步描述）較佳地具有如下半衰期，其是現有技術中已知的FcRn結合胺基酸序列和蛋白質的半衰期的至少1.5倍，較佳至少2倍，例如至少5倍，例如至少10倍或超過20倍或更大（如在人或合適的動物如小鼠或食蟹猴中測量的）。

【0315】 此外，根據本發明的多肽以及包含其的融合蛋白、構築體和化合物（並在本文中進一步描述）較佳地具有如下半衰期，其與現有技術中已知的

FcRn結合胺基酸序列和蛋白質的半衰期相比增加至少30%、至少50%、至少75%，例如至少100%或增加超過200%，如超過300%、超過400%、超過500%或更大（如在人或合適的動物如小鼠或食蟹猴中測量的）。

【0316】 此外，包含結合FcRn上的獨特表位的至少一個ISVD並與另一部分（如一個或多個治療部分）融合的根據本發明的多肽以及包含其的融合蛋白、構築體和化合物（並在本文中進一步描述）與所述另一部分（如一個或多個治療部分本身）相比具有增加的半衰期。

【0317】 通常，本文所述的構築體或融合蛋白較佳地具有如下半衰期，其是相應其他部分（如治療部分本身）的半衰期是至少1.5倍，較佳至少2倍，例如至少5倍，例如至少10倍或超過20倍的半衰期（如在人或合適的動物如小鼠或食蟹猴中測量的）。

【0318】 如所述，在一態樣，本發明的FcRn結合劑可以用於增加（一個或多個）免疫球蛋白單可變結構域如結構域抗體、單結構域抗體、「dAb」、V_{HH}或Nanobody® V_{HH}（如V_{HH}、人類化V_{HH}或駝類化V_H如駝類化人V_H）的半衰期。

【0319】 此外，本發明提供的FcRn結合多肽以及包含其的融合蛋白、構築體和化合物（並在本文中進一步描述）較佳地在人中具有如下半衰期（定義為t1/2β）：大於1小時，較佳大於2小時，更佳大於6小時，如大於12小時，例如，約一天、兩天、一周、兩周以及長達人體血清白蛋白或IgG的半衰期（估計為約19天），但後者可能不太重要。

【0320】 根據本發明的不同實施例的FcRn結合多肽還較佳地使得：

【0321】 它們在人中具有如下血清半衰期（表示為t1/2β）：大於6小時，較佳大於12小時，更佳大於24小時，甚至更較佳大於72小時；例如，約一周、

兩周以及長達人體血清白蛋白或IgG的半衰期（估計為約19天）；和/或使得：當它們與治療部分或實體連接時，它們賦予本發明所得多肽在人中的如下血清半衰期（表示為t1/2β）：大於6小時，較佳大於12小時，更佳大於24小時，甚至更較佳大於72小時；例如，約一周、兩周以及長達人體血清白蛋白或IgG的半衰期（估計為約19天）。

【0322】 除其他因素外，人類以外的哺乳動物物種中的半衰期主要取決於本發明的FcRn結合多肽對來自所述哺乳動物物種的FcRn的結合特性（例如親和力）以及所述物種中幼稚血清白蛋白的半衰期。根據本發明的較佳實施例，當本發明的FcRn結合多肽在人FcRn與來自另一種哺乳動物物種的FcRn之間具有交叉反應性（如本文所定義）時，則在所述物種中測定的本發明的FcRn結合多肽（和/或包含所述FcRn結合多肽的本發明化合物）的半衰期較佳地是所述物種中血清白蛋白半衰期的至少5%，例如至少10%，更佳至少25%，例如約50%，並且可能高達100%。

【0323】 在特定實施例中，在5.0與6.8之間的酸性pH下，根據本發明的多肽特異性結合FcRn，其親和力（K_A）在10^{-3} nM^{-1}與10^{2} nM^{-1}之間。這些多肽在酸性pH、較佳地在5.0與6.8之間的pH下對FcRn的親和力（K_A）比相同多肽在7.4的中性或生理pH下對FcRn的親和力（K_A）高至少三倍。

【0324】 在其他特定實施例中，在5.0與6.8之間的酸性pH下，根據本發明的多肽與FcRn結合的親和力比相同多肽在7.4的中性或生理pH下對FcRn的親和力（K_A）高至少十倍。在又其他特定實施例中，在5.0與6.8之間的酸性pH下，根據本發明的多肽與FcRn結合的親和力比相同多肽在7.4的中性或生理pH下對FcRn的親和力（K_A）高至少五十倍，如高至少一百倍。

【0325】 在某些特定實施例中，本發明提供了如本文所述的多肽，所述多肽的特徵在於至少一個ISVD在7.4的中性或生理pH下結合FcRn，其親和力比所述至少一個ISVD在5.0與6.8之間的酸性pH下結合FcRn的親和力低至少三倍，如至少十倍，如至少五十倍，如至少一百倍。

【0326】 在特定實施例中，在生理pH下，如在7.4的pH下，所述至少一個ISVD以低於10^4 L/mol的K_A值結合FcRn。

【0327】 在某些特定實施例中，本發明提供了如本文所述的多肽，所述多肽的特徵在於在中性或生理pH下如在7.4的pH下所述至少一個ISVD沒有可檢測地、選擇性地或特異性地結合FcRn，或者展現出不結合或基本上不結合FcRn。

【0328】 在特定實施例中，在5.0與6.8之間的酸性pH下，根據本發明的多肽特異性結合FcRn，其解離常數（K_D）在10^{-6} M與10^{-11} M之間或更低。較佳地，所述K_D是藉由Kinexa、BLI或SPR測定的，例如藉由SPR測定的。

【0329】 在特定實施例中，在5.0與6.8之間的酸性pH下，根據本發明的多肽特異性結合FcRn，其解離常數（K_D）在10^3 nM與10^{-2} nM之間或更低。這些胺基酸序列和多肽在酸性pH，較佳地在5.0與6.8之間的pH下對FcRn的解離常數（K_D）比相同胺基酸序列和多肽在約7.4的中性或生理pH下對FcRn的解離常數（K_D）好至少三倍（即更低的值）。在另外的特定實施例中，在5.0與6.8之間的酸性pH下，根據本發明的多肽與FcRn結合的親和力比相同多肽在約7.4的中性或生理pH下對FcRn的親和力（K_D）高/好至少十倍。在又另外的特定實施例中，在5.0與6.8之間的酸性pH下，根據本發明的多肽與FcRn結合的親和力比相同多肽在約7.4的中性或生理pH下對FcRn的親和力（K_D）高/好至少五十倍，如至少100倍。

【0330】 在某些特定實施例中，本發明提供了如本文所述的多肽，所述多

肽的特徵在於至少一個ISVD在7.4的中性或生理pH下結合FcRn，其親和力比所述至少一個ISVD在5.0與6.8之間的酸性pH下結合FcRn的親和力低/差至少三倍，如至少十倍，如至少五十倍，如至少一百倍。

【0331】 在特定實施例中，在生理pH下，如在7.4的pH下，至少一個ISVD以大於10^{-4} mol/L的K_D值結合FcRn。

【0332】 在某些特定實施例中，本發明提供了如本文所述的多肽，所述多肽的特徵在於在中性或生理pH下如在7.4的pH下所述至少一個ISVD沒有可檢測地、選擇性地或特異性地結合FcRn，或者展現出不結合或基本上不結合FcRn。

【0333】 因此，本發明涉及本文所述的多肽，所述多肽包含結合FcRn的至少一個ISVD，其平均K_D值在1000 nM與10 pM之間，如平均K_D值為900 nM或更小，甚至更較佳平均K_D值為800 nM或更小，如小於700、600、500、400、300、200、100、50 nM或甚至更小，如小於40、30、20、10、5、1 nM，如小於500、400、300、200、100、90、80、70、60、50、40、30、20 pM或甚至更小，如小於10 pM。較佳地，所述K_D是藉由Kinexa、BLI或表面等離子體共振（SPR）測定，例如藉由SPR測定的。較佳地，藉由對重組蛋白進行SPR來測量平均K_D。

【0334】 本發明還涉及本文所述的多肽，所述多肽包含在酸性pH下結合FcRn的至少一個ISVD，其EC50值在1000 nM與1 pM之間，如平均EC50值為1000 nM或更小，甚至更較佳平均EC50值為900 nM或更小，如小於800、700、600、500、400、300、200、100、50 nM或甚至更小，如小於40、30、20、10、5或1 nM或甚至更小，如小於500、400、300、200、100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、5 pM或甚至更小，如小於4 pM。

【0335】 在特定實施例中，在5.0與6.8之間的酸性pH下，根據本發明的多

肽特異性結合FcRn，其結合速率常數（k_{on}）選自至少約10^2 $M^{-1}s^{-1}$、至少約10^3 $M^{-1}s^{-1}$、至少約10^4 $M^{-1}s^{-1}$、至少約10^5 $M^{-1}s^{-1}$、至少約10^6 $M^{-1}s^{-1}$、至少約10^7 $M^{-1}s^{-1}$和至少約10^8 $M^{-1}s^{-1}$，較佳地如藉由表面等離子體共振或BLI測量的。

【0336】 在特定實施例中，在5.0與6.8之間的酸性pH下，根據本發明的多肽特異性結合FcRn，其解離速率常數（k_{off}）選自至多約$10^{-1}s^{-1}$、至多約$10^{-2}s^{-1}$、至多約$10^{-3}s^{-1}$、至多約$10^{-4}s^{-1}$、至多約$10^{-5}s^{-1}$和至多約$10^{-6}s^{-1}$，較佳地如藉由表面等離子體共振或BLI測量的。

【0337】 在特定實施例中，在5.0與6.8之間的酸性pH下，根據本發明的多肽特異性結合FcRn，其解離速率常數（k_{off}）選自至多約$10^{-1}s^{-1}$、至多約$10^{-2}s^{-1}$、至多約$10^{-3}s^{-1}$、至多約$10^{-4}s^{-1}$、至多約$10^{-5}s^{-1}$和至多約$10^{-6}s^{-1}$。這些胺基酸序列和多肽在酸性pH，較佳在5.0與6.8之間的pH下對FcRn的解離速率常數（k_{off}）比相同胺基酸序列和多肽在7.4的中性或生理pH下對FcRn的解離速率常數（k_{off}）低至少三倍。在另外的特定實施例中，在5.0與6.8之間的酸性pH下，根據本發明的多肽與FcRn結合的解離速率常數（k_{off}）比相同多肽在7.4的中性或生理pH下對FcRn的解離速率常數（k_{off}）低至少十倍。在又另外的特定實施例中，在5.0與6.8之間的酸性pH下，根據本發明的多肽與FcRn結合的解離速率常數（k_{off}）比相同多肽在7.4的中性或生理pH下對FcRn的解離速率常數（k_{off}）低至少五十倍，如低至少100倍。

【0338】 在某些特定實施例中，本發明提供了本文所述的多肽，所述多肽的特徵在於所述至少一個ISVD在7.4的中性或生理pH下結合FcRn，其解離速率常數（k_{off}）比所述至少一個ISVD在5.0與6.8之間的酸性pH下結合FcRn的解離速率常數（k_{off}）高至少3倍，如至少10倍，如至少50倍，如至少100倍。

【0339】 在某些特定實施例中，本發明提供了如本文所述的多肽，所述多肽的特徵在於在中性或生理pH下如在7.4的pH下所述至少一個ISVD沒有可檢測地、選擇性地或特異性地結合FcRn，或者展現出不結合或基本上不結合FcRn。

【0340】 因此，本發明提供了可用於各種應用的改進的FcRn結合劑，包括但不限於延長（現有或未來）治療化合物的體內半衰期。在特定實施例中，本發明的多肽對FcRn上的獨特的構形表位具有高親和力，所述表位不同於血清白蛋白和IgG所結合的FcRn上的表位。

【0341】 在特定實施例中，本發明的多肽在5.0與6.8之間的酸性pH下對FcRn上的特定表位具有高親和力，同時在7.4的生理或中性pH下顯示出與FcRn的降低的結合或不顯示任何可檢測的、選擇性的和/或特異性的結合。

【0342】 在某些特定實施例中，本發明的多肽具有至少30 kDa的分子量，特別是具有30 kDa至100 kDa之間的分子量。根據這些特定實施例，本發明的化合物可以最有效且最佳地應用於多種應用，特別是用於治療分子的體內半衰期延長。

【0343】 因此，在特定實施例中，本發明提供多肽，所述多肽包含：

以pH依賴性方式特異性結合FcRn的至少一個ISVD以及至少一個另外的部分，所述多肽的特徵在於

a) 所述至少一個ISVD以pH依賴性方式特異性結合FcRn，使得在5.0與6.8之間的pH下的結合親和力比在7.4的pH下的結合親和力高至少三倍，以及

b) 所述多肽具有至少30 kDa的分子量。

【0344】 在某些另外的特定實施例中，所述多肽具有在約30 kDa與200 kDa之間，如在約30 kDa與100 kDa之間的分子量。

【0345】 **5.3 多特異性多肽**

【0346】 通常，包含單個構建塊、單個免疫球蛋白單可變結構域或單個Nanobody® ISVD或基本上由其組成的根據本發明的多肽在本文中分別稱為「單價」蛋白或多肽、「單價構築體」、「單價構建塊」、「單價免疫球蛋白單可變結構域」、「單價Nanobody® ISVD」或「單價Nanobody® V_{HH}」。

【0347】 包含兩個或更多個免疫球蛋白單可變結構域（如至少兩個本發明的免疫球蛋白單可變結構域）或基本上由其組成的多肽在本文中稱為「多價」多肽、（融合）蛋白、化合物或「多價構築體」。這種多價構築體的一些非限制性例子將從本文的進一步描述中變得清楚。

【0348】 本發明多肽含有至少兩個構建塊、ISVD、Nanobody® ISVD或Nanobody® V_{HH}，其中至少一個構建塊、ISVD、Nanobody® ISVD或Nanobody® V_{HH}針對第一抗原（即針對第一標靶，例如FcRn）並且至少一個構建塊、ISVD、Nanobody® ISVD或Nanobody® V_{HH}針對第二抗原（即，針對不同於第一標靶的第二標靶，例如，血清白蛋白或除FcRn以外的治療性標靶），也將稱為本發明的「多特異性」多肽，並且存在於此類多肽中的構建塊、ISVD、Nanobody® ISVD或Nanobody® V_{HH}在本文中也將被稱為「多價形式」或「多特異性形式」。因此，例如，本發明的「雙特異性」多肽是這樣的多肽，其包含至少一個針對第一標靶（例如FcRn）的構建塊、ISVD、Nanobody® ISVD或Nanobody® V_{HH}和至少一個針對第二標靶（即，針對不同於所述第一標靶的第二標靶，例如，血清白蛋白）的另外的構建塊、ISVD、Nanobody® ISVD或Nanobody® V_{HH}，而本發明的「三特異性」多肽是這樣的多肽，其包含至少一個針對第一標靶（例如FcRn）的構建塊、ISVD、Nanobody® ISVD或Nanobody® V_{HH}，針對與所述第一標靶不

同的第二標靶（例如，血清白蛋白）的第二構建塊、ISVD、Nanobody® ISVD或Nanobody® V_{HH}和至少一個針對第三抗原（即，不同於第一和第二標靶，例如除FcRn和血清白蛋白以外的治療性標靶）等的另外的構建塊、ISVD、Nanobody® ISVD或Nanobody® V_{HH}。從說明書中可以清楚地看出，本發明不限於雙特異性多肽，本發明的多特異性多肽可以包含至少針對第一標靶的第一構建塊、ISVD、Nanobody® ISVD或Nanobody® V_{HH}，針對第二標靶的第二構建塊、ISVD、Nanobody® ISVD或Nanobody® V_{HH}和任意數量的針對一個或多個標靶的構建塊、ISVD、Nanobody® ISVD或Nanobody® V_{HH}，這些標靶可能分別與第一標靶和/或第二標靶相同或不同。

【0349】 術語雙特異性多肽、雙特異性形式、雙特異性構築體、雙特異性Nanobody®構築體、雙特異性和雙特異性ISVD構築體在本文中可互換使用。

【0350】 從以上和本文的進一步描述中將清楚，本發明的免疫球蛋白單可變結構域可以作為「構建塊」用以形成本發明的多肽，例如，藉由將所述ISVD與其他基團、殘基、部分或結合單元適當地組合，以形成如本文所述的化合物或構築體（例如而不限於本文所述的本發明的二價/三價/四價/多價和雙特異性/三特異性/四特異性/多特異性多肽），其將一種或多種所需特性或生物學功能組合在一個分子內。

【0351】 在另外的特定實施例中，本發明提供了多肽，其中所述至少一個ISVD和所述至少一個另外的結合部分彼此直接連接或藉由連接子連接。

【0352】 本發明的化合物、構築體或多肽通常可以藉由這樣的方法製備，該方法包括至少一個步驟：將本發明的一個或多個免疫球蛋白單可變結構域適當地連接到一個或多個其他基團、殘基、部分或結合單元，任選地經由一個或

多個合適的連接子，從而提供本發明的化合物、構築體或多肽。本發明的多肽也可以藉由這樣的方法來製備，該方法通常至少包括以下步驟：提供編碼本發明多肽的核酸，以合適的方式表現所述核酸以及回收本發明的表現多肽。這樣的方法可以以本身已知的方式進行，這對於本領域技術人員來說是清楚的，例如基於本文進一步描述的方法和技術。從包含至少一個本發明的ISVD的多肽開始，設計/選擇和/或製備本發明的化合物、構築體或多肽的過程在本文中也稱為「格式化」所述本發明的多肽；而構成本發明化合物、構築體或多肽一部分的本發明多肽被稱為「格式化」或「以」所述本發明化合物、構築體或多肽的「形式」。本發明的多肽可以被格式化的方式的示例和這種形式的示例將基於本文的公開對於本領域技術人員將是清楚的；這種格式化的免疫球蛋白單可變結構域或多肽形成本發明的另一態樣。

【0353】 例如，此類另外的基團、殘基、部分或結合單元可以是一個或多個另外的免疫球蛋白，使得所述化合物或構築體是（融合）蛋白或（融合）多肽。在一個較佳但非限制性的態樣，所述一個或多個其他基團、殘基、部分或結合單元是免疫球蛋白單可變結構域（ISVD）。甚至更佳地，所述一個或多個其他基團、殘基、部分或結合單元選自結構域抗體、適合用作結構域抗體的免疫球蛋白單可變結構域、單結構域抗體、適合用作單結構域抗體的免疫球蛋白單可變結構域（ISVD）、「dAb」、適合用作dAb的免疫球蛋白單可變結構域、V_{HH}、人類化V_{HH}、駝類化V_H或Nanobody® V_{HH}。可替代地，此類基團、殘基、部分或結合單元可以例如是化學基團、殘基、部分，其本身可以具有或可以不具有生物學和/或藥理學活性。例如但不限於，此類基團可以與一個或多個本發明的免疫球蛋白單可變結構域或多肽連接，從而提供本發明的ISVD或多肽的「衍

生物」，如本文進一步描述。

【0354】 同樣在本發明的範圍內的是化合物或構築體，其包含一個或多個本文所述的衍生物或基本上由其組成，並且任選地進一步包含一個或多個其他基團、殘基、部分或結合單元，任選地藉由一個或多個連接子連接。較佳地，所述一個或多個其他基團、殘基、部分或結合單元是免疫球蛋白單可變結構域。在上述化合物或構築體中，所述一個或多個本發明免疫球蛋白單可變結構域和所述一個或多個基團、殘基、部分或結合單元可以彼此直接連接和/或經由一個或多個合適的連接子或間隔子連接。例如，當所述一個或多個基團、殘基、部分或結合單元是免疫球蛋白單可變結構域時，所述連接子也可以是免疫球蛋白單可變結構域，使得所得的化合物或構築體是融合蛋白或融合多肽。

【0355】 在一些實施例中，多肽包含至少兩個或更多個本文公開的免疫球蛋白單可變結構域。在一些實施例中，多肽基本上由兩個或更多個本文公開的免疫球蛋白單可變結構域組成。「基本上由兩個或更多個免疫球蛋白單可變結構域組成」的多肽，是除了兩個或更多個本文公開的免疫球蛋白單可變結構域之外不具有另外的免疫球蛋白單可變結構域的多肽。例如，基本上由兩個免疫球蛋白單可變結構域組成的多肽不包括任何另外的免疫球蛋白單可變結構域。然而，應當理解，基本上由兩個或更多個免疫球蛋白單可變結構域組成的多肽可以包括另外的功能，例如標記、毒素、一個或多個連接子、結合序列等。這些另外的功能包括基於胺基酸和基於非胺基酸的基團。在一些實施例中，多肽由一個或多個本文公開的免疫球蛋白單可變結構域組成。應當理解，術語「多肽構築體」和「多肽」可以在本文中互換使用（除非上下文另有明確規定）。

【0356】 在一些實施例中，多肽包括包含本文公開的免疫球蛋白單可變結

構域的多價或多特異性構築體。在一些實施例中，多肽包含一個或多個本文公開的基於抗體的支架和/或基於非抗體的支架。在一些實施例中，多肽包含血清結合蛋白部分。在一些實施例中，血清結合蛋白部分是免疫球蛋白單可變結構域。在一些實施例中，免疫球蛋白單可變結構域是Nanobody® V_{HH}。

【0357】 應當理解，構建塊在多肽上的順序（取向），例如第一構建塊、第二構建塊、第三構建塊等，可以根據本領域技術人員的需要以及可能取決於這些構建塊在多肽中的位置的相對親和力來選擇。多肽是否包含連接子是設計選擇的問題。然而，與其他取向相比，具有或不具有連接子的一些取向可以提供較佳的結合特性。例如，第一和第二構建塊在本發明多肽中的順序可以是（從*N*末端到*C*末端）：（i）第一構建塊（例如，第一ISVD，例如第一Nanobody® V_{HH}）-[連接子]-第二構建塊（例如，第二ISVD，例如第二Nanobody® V_{HH}）；或（ii）第二構建塊（例如，第二ISVD，例如第二Nanobody® V_{HH}）-[連接子]-第一構建塊（例如，第一ISVD，例如第一Nanobody® V_{HH}）；（其中連接子是任選的）。本發明涵蓋了所有取向。

【0358】 包含至少一個ISVD和至少一個其他結合部分的根據本發明的多肽使得至少一個ISVD和至少一個其他結合部分彼此直接連接或藉由連接子（例如肽連接子）連接。使用連接子連接兩個或更多個（多）肽是本領域熟知的。一類常用的肽連接子稱為「Gly-Ser」或「GS」連接子。這些是基本上由甘胺酸（G）和絲胺酸（S）殘基組成的連接子，並且通常包含肽基序如GGGGS（SEQ ID NO: 86）基序的一個或多個重複（例如，展現式$(Gly\text{-}Gly\text{-}Gly\text{-}Gly\text{-}Ser)_n$，其中n可以是1、2、3、4、5、6、7或更大）。此類GS連接子的一些常用的例子是9GS連接子（GGGGSGGGS，SEQ ID NO: 87）、15GS連接子（n = 3）和35GS連接

子（n＝7）。例如，參考Chen等人, Adv. Drug Deliv. Rev. 2013年10月15日; 65(10): 1357–1369；和Klein等人, Protein Eng. Des. Sel. (2014) 27 (10): 325-330。在特定但非限制性實施例中，連接子選自3A、3GS、5GS、7GS、9GS、10GS、15GS、18GS、20GS、25GS、30GS和35GS的連接子（SEQ ID NO: 37至48）。在其他特定實施例中，連接子可以是IgG鉸鏈區，如IgG1鉸鏈區（SEQ ID NO: 50或126）。較佳地，連接子可以是IgG1短鉸鏈區（SEQ ID NO: 126）和/或35GS連接子（SEQ ID NO: 48）。

【0359】 表A-2：連接子序列（「ID」是指如本文所用的SEQ ID NO）

名稱	ID	胺基酸序列
3A連接子	37	AAA
5GS連接子	38	GGGGS
7GS連接子	39	SGGSGGS
8GS連接子	40	GGGGSGGS
9GS連接子	41	GGGGSGGGS
10GS連接子	42	GGGGSGGGGS
15GS連接子	43	GGGGSGGGGSGGGGS
18GS連接子	44	GGGGSGGGGSGGGGSGGS
20GS連接子	45	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
25GS連接子	46	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
30GS連接子	47	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
35GS連接子	48	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
40GS連接子	49	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
G1鉸鏈	50	EPKSCDKTHTCPPCP
9GS-G1鉸鏈	51	GGGGSGGGSEPKSCDKTHTCPPCP
美洲駝上部長鉸鏈區	52	EPKTPKPQPAAA
G3鉸鏈	53	ELKTPLGDTTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCP
短G1鉸鏈	126	DKTHTCPPCP

【0360】 在某些另外的特定實施例中，至少一個另外的部分是蛋白質部分，例如另外的ISVD。

【0361】 在某些另外的特定實施例中，至少一個另外的部分是蛋白質部分，

例如血清蛋白質，特別是但不限於血清白蛋白。

【0362】 在某些另外的特定實施例中，至少一個另外的部分是蛋白質結合部分，例如血清蛋白質結合部分，例如血清白蛋白結合部分，特別是血清蛋白質結合ISVD，更特別是血清白蛋白結合ISVD。

【0363】 在某些另外的特定實施例中，至少一個血清白蛋白結合部分特異性結合血清白蛋白上的胺基酸殘基，這些胺基酸殘基不參與血清白蛋白與FcRn的結合。

【0364】 在某些另外的特定實施例中，本發明提供本文所述的多肽，其特徵在於，至少一個與血清白蛋白特異性結合的ISVD是（單）結構域抗體、V_{HH}、Nanobody® V_{HH}、人類化V_{HH}、或駝類化V_H。

【0365】 在某些另外的特定實施例中，至少一個另外的部分是至少一個與血清白蛋白結合的ISVD。

【0366】 在某些另外的特定實施例中，至少一個另外的部分是至少一個與血清白蛋白結合的ISVD，其基本上由4個架構區（分別為FR1至FR4）和3個互補決定區（分別為CDR1至CDR3）組成，其中CDR1為SFGMS（SEQ ID NO: 16），CDR2為SISGSGSDTLYADSVKG（SEQ ID NO: 17）和CDR3是GGSLSR（SEQ ID NO: 18），CDR根據Kabat定義確定；和/或其中CDR1是GFTFRSFGMS（SEQ ID NO: 19），CDR2是SISGSGSDTL（SEQ ID NO: 20）和CDR3是GGSLSR（SEQ ID NO: 21），CDR根據AbM定義確定（Kontermann等人, 2010）。

【0367】 國際申請WO 06/122787描述了許多與（人）血清白蛋白結合的ISVD。這些ISVD包括稱為Alb-1的Nanobody® V_{HH}（WO 06/122787中的SEQ ID NO: 52）及其人類化變體，例如Alb-8（WO 06/122787中的SEQ ID NO: 62）。此

外，WO 2012/175400描述了Alb-1的進一步改進的形式，稱為Alb-23。

【0368】 在特定實施例中，本發明的多肽包含至少一個本文公開的與FcRn上的表位結合的ISVD，並且還包含選自以下的血清白蛋白結合部分：Alb-1、Alb-3、Alb-4、Alb-5、Alb-6、Alb-7、Alb-8、Alb-9、Alb-10和Alb-23，較佳地Alb-8或Alb-23或其變體，如WO 2012/175400的第7-9頁中所示，以及WO 2012/175741、WO 2015/173325、WO 2017/080850、WO 2017/085172、WO 2018/104444、WO 2018/134235、WO 2018/134234中所述的白蛋白結合劑。表A-3也顯示了一些較佳的血清白蛋白結合劑中。

【0369】 表A-3：結合血清白蛋白的ISVD序列（「ID」是指如本文所用的SEQ ID NO）

名稱	ID	胺基酸序列
Alb8	22	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
Alb23	23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGK GPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
Alb129	24	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
Alb132	25	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGK GPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRP EDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
Alb11	26	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
Alb11 (S112K)-A	27	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
Alb82	28	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
Alb82-A	29	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
Alb82-AA	30	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP

		EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSAA
Alb82-AAA	31	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSAAA
Alb82-G	32	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG
Alb82-GG	33	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGG
Alb82-GGG	34	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGG
Alb23002	35	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGK GPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
Alb223	36	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGK GPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA

【0370】 在本發明的特定實施例中，本發明的多肽包含至少一個本文公開的與FcRn上的表位結合的ISVD並且還包含具有ALB23002的全胺基酸序列的血清白蛋白結合ISVD（SEQ ID NO: 35，參見表A-3）。

【0371】 同樣在較佳的實施例中，與人血清白蛋白結合的ISVD的胺基酸序列可以與SEQ ID NO: 35具有大於90%，例如大於95%或大於99%的序列同一性，其中任選地CDR如上定義的那樣定義為SEQ ID NO: 16至18（根據Kabat）或SEQ ID NO: 19至21（根據AbM）。特別地，結合人血清白蛋白的ISVD較佳地具有SEQ ID NO: 35的胺基酸序列。

【0372】 當這種與人血清白蛋白結合的ISVD在至少一個CDR中相對於對應參考CDR序列（如上文定義為SEQ ID NO: 16至18（根據Kabat）或SEQ ID NO: 19至21（根據AbM））具有2個或1個胺基酸差異時，與構築體ALB23002相比，ISVD較佳對人血清白蛋白具有至少一半的結合親和力，較佳至少相同的結合親和力，其中結合親和力是使用相同的方法（如SPR）測量的。

【0373】 在這種與人血清白蛋白結合的ISVD具有C末端位置時，其可展現C末端丙胺酸（A）或甘胺酸（G）延伸，並且較佳地選自SEQ ID NO: 24、25、27、29、30、31、32、33、34和36（參見表A-3）。在較佳實施例中，與人血清白蛋白結合的ISVD具有與*C*末端位置不同的另一個位置（即不是本發明的多肽的*C*末端ISVD），並且選自SEQ ID NO: 22、23、26、28和35（參見表A-3）。

【0374】 在特定實施例中，本發明的多肽包含至少第一和至少第二免疫球蛋白單可變結構域（ISVD），其中所述至少第一ISVD在酸性pH下對FcRn具有高親和力/特異性結合，並且所述至少第二ISVD對血清白蛋白具有高親和力/特異性結合。根據本發明的特定實施例的多肽、多肽構築體、ISVD構建塊以及CDR序列和FR序列的組合的較佳序列顯示在表A-4至A-8中。

【0375】 表A-4：根據本發明的特定實施例的多價ISVD構築體的構型

名稱	SEQ ID NO.	構建塊1	連接子	構建塊2
T0263018B11 (親本)-9GS-ALB23002	122	T0263018B11	35GS	ALB23002
T0263018B11 (W100cS)-9GS-ALB23002	123	T0263018B11 (W100cS)	35GS	ALB23002
ALB23002-9GS-T0263018B11 (親本)	124	ALB23002	35GS	T0263018B11
ALB23002-9GS-T0263018B11 (W100cS)	125	ALB23002	35GS	T0263018B11 (W100cS)

【0376】 表A-5：根據本發明的多特異性多肽中使用的不同單價VHH構建塊的胺基酸序列（「ID」是指如本文所用的SEQ ID NO.）

名稱	ID	胺基酸序列
T0263018B11 (親本)	14	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMYWVRQAPGKGLEWVSAISSGGGSTDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAADTLYTSLTWYSYWGQGTLVTVSS
T0263018B11 (W100cS)	15	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMYWVRQAPGKGLEWVSAISSGGGSTDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAADTLYTSLTSYSYWGQGTLVTVSS

名稱	ID	胺基酸序列
ALB23002	35	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS

【0377】 表A-6：根據AbM編號的CDR和架構的序列（「ID」是指給出的SEQ ID NO.）

構建塊	ID	FR1	ID	CDR1	ID	FR2	ID	CDR2	ID	FR3	ID	CDR3	ID	FR4	ID
T0263018B11 (親本)	14	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS	114	GFTFSSYAMY	11	WVRQAPGKGLEWVS	115	AISSGGGSTD	12	YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAA	116	DTLYTSLTWYSY	105	WGQGTLVTVSS	117
T0263018B11 (W100cS)	15	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS	114	GFTFSSYAMY	11	WVRQAPGKGLEWVS	115	AISSGGGSTD	12	YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAA	116	DTLYTSLTSYSY	13	WGQGTLVTVSS	117
ALB23002	35	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS	118	GFTFRSFGMS	19	FGMSWVRQAPGKGPEWVS	119	SISGSGSDTL	20	YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI	120	GGSLSR	21	SSQGTLVTVSS	121

【0378】 表A-7：根據AbM編號的CDR和架構的序列（「ID」是指給出的SEQ ID NO.）

構建塊	ID	FR1	ID	CDR1	ID	FR2	ID	CDR2	ID	FR3	ID	CDR3	ID	FR4	ID
T0263018B11 (親本)	14	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS	106	SYAMY	8	WVRQAPGKGLEWVS	107	AISSGGGSTDYADSVKG	9	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAA	108	DTLYTSLTWYSY	104	WGQGTLVTVSS	109
T0263018B11 (W100cS)	15	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS	106	SYAMY	8	WVRQAPGKGLEWVS	107	AISSGGGSTDYADSVKG	9	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAA	108	DTLYTSLTSYSY	10	WGQGTLVTVSS	109
ALB23002	35	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR	110	SFGMS	16	WVRQAPGKGPEWVS	111	SISGSGSDTLYADSVKG	17	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI	112	GGSLSR	18	SSQGTLVTVSS	113

【0379】 表A-8：選擇的多價多肽的胺基酸序列（「ID」是指給出的SEQ ID

NO.）

名稱	ID	胺基酸序列
T0263018B11 (親本)-9GS-ALB23002	122	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMYWVRQAPGKGLEWVSAISSGGGSTDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAADTLYTSLTWYSYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
T0263018B11 (W100cS)-9GS-ALB23002	123	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMYWVRQAPGKGLEWVSAISSGGGSTDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAADTLYTSLTSYSYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGS EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
ALB23002-9GS-T0263018B11 (親本)	124	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTL YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS GGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMYWVRQAPGKG LEWVSAISSGGGSTDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAD TLYTSLTWYSYWGQGTLVTVSS
ALB23002-9GS-T0263018B11 (W100cS)	125	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTL YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS GGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMYWVRQAPGK GLEWVSAISSGGGSTDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAA DTLYTSLTSYSYWGQGTLVTVSS

【0380】 在特定實施例中，本發明提供本文所述的多肽，其特徵在於所述多肽還包含治療部分，其包含（單）結構域抗體、Nanobody® V_{HH}、V_{HH}、人類化V_{HH}或駝類化V_H。

【0381】 在特定實施例中，本發明的多肽包含至少第一、至少第二和至少第三免疫球蛋白單可變結構域（ISVD），其中所述至少第一ISVD在酸性pH下對FcRn具有高親和力/特異性結合；所述至少第二ISVD對血清白蛋白具有高親和力/特異性結合，以及所述至少第三ISVD對除FcRn和血清白蛋白以外的治療相關抗原具有高親和力/特異性結合。

【0382】 應認識到（如在實例部分中也證明的），與FcRn結合的ISVD和與血清白蛋白結合的ISVD和/或與除FcRn和白蛋白以外的治療性標靶結合的ISVD可以以任何順序定位在本發明的多肽中。更特定地，在一個實施例中，結合FcRn的ISVD定位在*N*末端，而結合另一種抗原的ISVD定位在*C*末端。在另一

個實施例中，結合其他抗原的ISVD定位在*N*末端，而結合FcRn的ISVD定位在*C*末端。

【0383】 本發明還提供了化合物或構築體，特別是蛋白質或多肽，其包含一個或多個本發明的ISVD或多肽或基本上由其組成，並且任選地還包含一個或多個其他基團、殘基、部分或結合單元。如本領域技術人員將從本文的進一步公開中清楚的那樣，此類其他基團、殘基、部分、結合單元或胺基酸序列可以向或可以不向本發明的多肽(和/或存在它的化合物或構築體)提供另外的功能，並且可以改變或可以不改變本發明的多肽的特性。

【0384】 在特定實施例中，至少一個另外的部分是免疫球蛋白（Ig）的Fc區。因此，在某些特定實施例中，本發明提供以pH依賴性方式特異性結合FcRn的至少一個ISVD，以及至少一個另外的部分，其特徵在於：

a) 所述至少一個ISVD以pH依賴性方式特異性結合FcRn，使得在5.0與6.8之間的pH下的結合親和力比在7.4的pH下的結合親和力高至少三倍，

b) 所述多肽具有至少30 kDa的分子量，特別是約30 kDa至100 kDa之間，以及

c) 所述至少一個另外的部分是免疫球蛋白（Ig）的Fc區或Fc結構域。

【0385】 在特定實施例中，本發明提供本文所述的多肽，其中至少一個另外的部分是免疫球蛋白G（IgG）的Fc區或Fc結構域。在特定實施例中，本發明提供本文所述的多肽，其中至少一個另外的部分是免疫球蛋白G 4型（IgG4）的Fc區或Fc結構域。

【0386】 在特定實施例中，本發明提供本文所述的多肽，其中至少一個另外的部分是免疫球蛋白A（IgA）的Fc區或Fc結構域。

【0387】 在一些特定實施例中，Fc結構域是免疫球蛋白的野生型Fc結構域。野生型Fc結構域可以結合FcRn，其K_D值大於500 nM，例如，大於600 nM。

【0388】 在某些其他特定實施例中，Fc結構域可以是結合FcRn的免疫球蛋白的突變Fc結構域，其K_D值小於約550、525、500、475、450、425、400、375、350、325、300、275、250、225、200、175、150、125或100 nM（例如，在5.0與6.8之間的pH下）。在某些其他特定實施例中，Fc結構域可以是突變Fc結構域，其在5.0與6.8之間的pH下或在中性或生理pH下，例如在7.4的pH下不可檢測地、選擇性地或特異性地結合FcRn，或者表現出不結合或基本上不結合FcRn。

【0389】 包含至少一個根據本發明的多肽和至少一個Fc結構域的合適的構築體和形式將從本文的進一步描述中變得清楚。合適的Fc結構域的突變變體以及Fc結構域構築體的合適形式是本領域眾所周知的，並且特別在公開的專利申請EP 2654790、US 10239944、US 20120251531、US 9133274、WO 2014065945、WO 2015150447和WO 2021016571中進行了描述。

【0390】 因此，如上所述，根據本發明的多肽還包含IgG的Fc結構域。IgG的Fc結構域是指免疫球蛋白G重鏈的*C*末端非抗原結合區，其含有至少一部分恒定區。在特定實施例中，Fc結構域可以是天然Fc區，即，它存在於天然抗體中，或者它可以是變體Fc區，包含與天然Fc結構域相比的一個或多個改變、突變或變異。在特定實施例中，IgG的Fc結構域也可以是天然Fc結構域的片段或變體Fc結構域的片段。在某些實施例中，本文所述的多肽包含人IgG的天然Fc結構域，例如較佳人IgG4的天然Fc（例如Uniprot序列P01861，SEQ ID NO: 129）。在其他實施例中，根據本發明的多肽包含變體Fc結構域，其相對於未修飾的親本Fc分子對Fc配體具有改變的結合性質。例如，本文所述的多肽可包含一個或多個

胺基酸殘基234、235、236、237、297、318、320和322被不同的胺基酸殘基取代的Fc區，使得變體Fc區對效應配體（例如Fc受體或補體的C1組分）具有改變的親和力，如均為Winter等人的美國專利號5,624,821和5,648,260中所述。

【0391】 在特定實施例中，本發明的多肽包含具有降低的效應子功能的Fc變體結構域，特別是殘基234和235取代為丙胺酸的所謂的「FALA」或「LALA」Fc突變體。額外的任選突變包括精胺酸殘基409取代為離胺酸，缺失離胺酸殘基447。在其他實施例中，Fc變體結構域包含本文所述的所謂的「FALA」突變和S228P突變。這些Fc變體被稱為「pFALA」。

【0392】 在特定實施例中，根據本發明的多肽包含Fc變體結構域，與天然Fc結構域相比，其顯示出與FcRn受體的改進結合。這種Fc變體包括在一個或多個Fc區域殘基259、308、428和434處具有取代的那些。增加Fc與FcRn結合的其他變體包括：250E、250Q、428L、428F、250Q/428L（Hinton等人, 2004, J. Biol. Chem. 279(8): 6213-6216，Hinton等人, 2006, Journal of Immunology 176:346-356）、256A、272A、286A、305A、307A、307Q、311A、312A、376A、378Q、380A、382A、434A（Shields等 人, Journal of Biological Chemistry, 2001, 276(9):6591-6604）。

【0393】 在某些特定實施例中，根據本發明的多肽包含Fc變體結構域，其中甲硫胺酸428被離胺酸取代，天門冬醯胺酸434被絲胺酸取代。

【0394】 在特定實施例中，根據本發明的多肽包含Fc變體結構域，與天然Fc結構域相比，其顯示出與FcRn受體的降低的結合或不結合。這種Fc變體包括在一個或多個Fc區域殘基253、310和453處具有取代的那些。

【0395】 在特定實施例中，根據本發明的多肽包含Fc變體結構域，其中異

白胺酸428被丙胺酸取代，組胺酸310被丙胺酸取代，組胺酸453被丙胺酸取代，任選地與組胺酸453被丙胺酸取代組合。

【0396】 在特定實施例中，所述至少一個另外的部分是非蛋白質部分，例如但不限於聚乙二醇（PEG）部分。

【0397】 因此，在某些特定實施例中，本發明提供以pH依賴性方式特異性結合FcRn的至少一個ISVD，以及至少一個另外的部分，其特徵在於：

a) 所述至少一個ISVD以pH依賴性方式特異性結合FcRn，使得在5.0與6.5之間的pH下的結合親和力比在7.4的pH下的結合親和力高至少三倍，以及

b) 所述多肽具有至少30 kDa的分子量，特別是在約30 kDa與100 kDa之間，

c)所述至少一個另外的部分是非蛋白質部分，例如但不限於聚乙二醇（PEG）部分。

【0398】 在特定實施例中，本發明提供本文所述的多肽，其特徵在於所述多肽還包含治療部分。

【0399】 在特定實施例中，至少一個治療部分包含治療性蛋白質、多肽、化合物、因子或其他實體或基本上由其組成。在一個較佳實施例中，治療部分針對期望的抗原或標靶，能夠結合期望的抗原（特別是能夠特異性結合期望的抗原），和/或能夠與期望的標靶相互作用。在另一個實施例中，所述至少一個治療部分包含治療性蛋白質或多肽或基本上由其組成。在進一步的實施例中，所述至少一個治療部分包含結合結構域或結合單元或基本上由其組成，例如免疫球蛋白或免疫球蛋白序列（包括但不限於免疫球蛋白的片段），例如抗體或抗體片段（包括但不限於ScFv片段），或另一種合適的蛋白質支架，如蛋白A結構域（如Affibodies™）、澱粉酶抑肽、纖連蛋白、脂質運載蛋白、CTLA-4、T

細胞受體、設計的錨蛋白重複序列、親合體（avimer）和PDZ結構域（Binz等人, Nat. Biotech 2005, 第23卷: 1257），以及基於DNA或RNA的結合部分，包括但不限於DNA或RNA適配體（Ulrich等人, Comb Chem High Throughput Screen 2006 9(8):619-32）。

【0400】 在又另一態樣，至少一個治療部分包含抗體可變結構域或基本上由其組成，例如重鏈可變結構域或輕鏈可變結構域。

【0401】 在一個較佳態樣，至少一個治療部分包含至少一個免疫球蛋白單可變結構域或基本上由其組成，例如結構域抗體、單結構域抗體、「dAb」或V_{HH}（例如Nanobody® V_{HH}、人類化V_{HH}或駝類化V_H）或IgNAR結構域。

【0402】 例如但不限於，本發明的此類多肽、化合物或構築體可以包含：

- 至少一個本發明的FcRn結合劑和至少一個針對治療性標靶的ISVD（較佳是Nanobody® V_{HH}）；或

- 至少一個本發明的FcRn結合劑和至少一個血清白蛋白結合劑（如本文所述）和至少一個針對治療性標靶的ISVD（較佳是Nanobody® V_{HH}）；或

- 至少一個本發明的FcRn結合劑和至少一個免疫球蛋白的Fc區（如本文所述）和至少一個針對治療性標靶的ISVD（較佳是Nanobody® V_{HH}）；或

- 至少一個本發明的FcRn結合劑和至少一個血清白蛋白結合劑（如本文所述）和至少一個免疫球蛋白的Fc區（如本文所述）和至少一個針對治療性標靶的ISVD（較佳是Nanobody® V_{HH}）。

【0403】 在本發明的這些多肽、化合物或構築體中，兩個或更多個構建塊、ISVD或Nanobody® V_{HH}和任選地一個或多個多肽、一個或多個其他基團、藥物、藥劑、殘基、部分或結合單元可以直接彼此連接（例如在WO 99/23221中描述）

和/或可以經由一個或多個合適的間隔子或連接子彼此連接，或其任何組合。

【0404】 用於多價多特異性多肽中的合適的間隔子或連接子對技術人員來說是清楚的，並且通常可以是本領域中用於連接胺基酸序列的任何連接子或間隔子。較佳地，所述連接子或間隔子適合用於構建旨在用於醫藥用途的蛋白質或多肽。

【0405】 例如，連接子可以是合適的胺基酸序列，並且特別是具有1個與50個之間，較佳1個與30個之間，如1個與10個之間的胺基酸殘基的胺基酸序列。這種胺基酸序列的一些較佳例子包括gly-ser連接子，例如類型$(gly_xser_y)_z$，如（例如$(gly_4ser)_3$或$(gly_3ser_2)_3$，如WO 99/42077中所述，以及Ablynx在本文中所述申請中描述的30GS、15GS、9GS和7GS連接子（參見例如WO 06/040153和WO 06/122825），以及鉸鏈樣區域，例如天然存在的重鏈抗體的鉸鏈區或類似序列（如WO 94/04678中所述）。較佳連接子如表A-2所示。

【0406】 一些其他特別較佳的連接子是聚丙胺酸（如AAA），以及連接子GS30（WO 06/122825中的SEQ ID NO: 85）和GS9（WO 06/122825中的SEQ ID NO: 84）。

【0407】 其他合適的連接子通常包括有機化合物或聚合物，特別是適合用於醫藥用途的蛋白質中的那些。例如，聚(乙二醇)部分用於連接抗體結構域，參見例如WO 04/081026。

【0408】 涵蓋在本發明的範圍內的是，所使用的一個或多個連接子的長度、柔性程度和/或其他特性（但不是關鍵的，因為它通常用於在ScFv片段中使用的連接子）可能對本發明的最終多肽的特性具有某些影響，所述最終多肽的特性包括但不限於對FcRn或一種或多種其他抗原的親和力、特異性或親合力。基於

本文的公開內容，技術人員將能夠任選地在一些有限的常規實驗之後確定用於本發明的具體多肽中的一個或多個最佳連接子。

【0409】 例如，在包含針對第一和第二標靶的構建塊、ISVD或Nanobody V_{HH}的本發明的多價多肽中，連接子的長度和柔性較佳使其允許所述多肽中存在的本發明的每個構建塊、ISVD或Nanobody V_{HH}結合其同源標靶（例如每個標靶上的抗原決定簇）。同樣，基於本文的公開內容，技術人員將能夠任選地在一些有限的常規實驗之後確定用於本發明的具體多肽中的一個或多個最佳連接子。

【0410】 以下也在本發明的範圍內：使用的一個或多個連接子賦予本發明的多肽一種或多種其他有利的特性或功能，和/或提供一個或多個用於形成衍生物和/或用於附接官能團的位點（例如，如本文針對本發明的ISVD、Nanobody V_{HH}或多肽的衍生物所描述的）。例如，含有一個或多個帶電胺基酸殘基的連接子可以提供改善的親水特性，而形成或含有小表位或標籤的連接子可以用於檢測、鑑定和/或純化的目的。同樣，基於本文的公開內容，技術人員將能夠任選地在一些有限的常規實驗之後確定用於本發明的具體多肽中的最佳連接子。

【0411】 最後，當在本發明的多肽中使用兩個或更多個連接子時，這些連接子可以相同或不同。同樣，基於本文的公開內容，技術人員將能夠任選地在一些有限的常規實驗之後確定用於本發明的具體多肽中的最佳連接子。

【0412】 通常，為了便於表現和產生，本發明的多肽將是線性多肽。然而，本發明在其最廣義上不限於此。例如，當本發明的多肽包含三個或更多個構建塊、ISVD或Nanobody V_{HH}時，可以藉由使用具有三個或更多個「臂」的連接子將它們連接，每個「臂」與構建塊、ISVD或Nanobody V_{HH}連接，從而提供「星

形」構築體。也可以使用環狀環構築體，儘管通常不太較佳。

【0413】 本發明還涉及製備本文所述的多肽、ISVD、化合物和構築體的方法。本發明的多肽、ISVD、化合物和構築體可以以本身已知的方式製備，如本領域技術人員將從本文的進一步描述中清楚的那樣。例如，本發明的多肽、ISVD、化合物和構築體可以以本身已知的用於製備抗體，特別是用於製備抗體片段（包括但不限於（單）結構域抗體和ScFv片段）的任何方式製備。製備多肽和構築體的一些較佳但非限制性方法包括本文所述的方法和技術。

【0414】 產生本發明的多肽、ISVD、化合物和構築體的方法可包括以下步驟：

編碼本發明所述ISVD、多肽或蛋白質構築體的核酸在合適的宿主細胞或宿主生物體（本文也稱為「本發明的宿主」）中或在另一種合適的表現系統中表現，任選地隨後：

分離和/或純化由此獲得的本發明的多肽、ISVD、化合物和構築體。

【0415】 特別地，這種方法可以包括以下步驟：

在使本發明的所述宿主細胞或宿主生物體表現和/或產生至少一種本發明的多肽、ISVD、化合物和/或構築體的條件下培養和/或維持本發明的宿主細胞或宿主生物體；

分離和/或純化由此獲得的本發明的多肽、ISVD、化合物和/或構築體。

【0416】 5.2 核酸序列和基因構築體

【0417】 因此，本發明還涉及編碼本發明的ISVD、多肽、化合物、（融合）蛋白或（多特異性）構築體的核酸或核苷酸序列（也稱為「本發明的核酸」或「本發明的核苷酸序列」）。本發明的核酸可以以單鏈或雙鏈DNA或RNA的形

式，並且較佳以雙鏈DNA的形式。例如，本發明的核苷酸序列可以是基因組DNA、cDNA或合成DNA（如密碼子使用已針對在預期宿主細胞或宿主生物體中表現特定調整的DNA）。

【0418】 根據本發明的一個實施例，本發明的核酸基本上是分離的形式，如文中定義。本發明的核酸也可以是載體的形式，存在於載體中和/或載體的一部分，例如質體、粘粒或YAC，其也可以基本上是分離的形式。核酸序列被認為是「（以）基本上分離的（形式）」-例如，與其天然生物來源和/或從中獲得它的反應培養基或培養基相比-當它與至少一種通常在所述來源或培養基中與之相關的其他組分分離時，例如另一種核酸、另一種蛋白質/多肽、另一種生物組分或大分子或至少一種污染物、雜質或次要組分。特別地，當核酸序列或胺基酸序列被純化至少2倍，特別是至少10倍，更特別是至少100倍和高達1000倍或更多時，它被認為是「基本上分離的」。「基本上分離形式」的核酸序列較佳基本上是均勻的，如使用合適的技術（例如合適的層析技術，例如聚丙烯醯胺凝膠電泳）測定。

【0419】 出於比較兩個或更多個核苷酸序列的目的，第一核苷酸序列與第二核苷酸序列之間的「序列同一性」的百分比可以如下進行計算：(第一核苷酸序列中核苷酸與第二核苷酸序列中相應位置處的核苷酸相同的數量]/[第一核苷酸序列中核苷酸的總數量]) × [100%]，其中與第一核苷酸序列相比在第二核苷酸序列中核苷酸的每個缺失、插入、取代或添加被視為單個核苷酸（位置）處的差異。

【0420】 替代地，兩個或更多個核苷酸序列之間的序列同一性程度可以使用已知的用於序列比對的電腦演算法，例如NCBI Blast v2.0，使用標準設定來計

算。用於確定序列同一性程度的一些其他技術、電腦演算法和設置例如在WO 04/037999、EP 0 967 284、EP 1 085 089、WO 00/55318、WO 00/78972、WO 98/49185和GB 2 357 768-A中描述。通常，為了根據上述計算方法確定兩個核苷酸序列之間的「序列同一性」百分比，核苷酸數量最多的核苷酸序列將作為「第一」核苷酸序列，另一個核苷酸序列將作為「第二」核苷酸序列。

【0421】 本發明的核酸可以基於本文給出的關於本發明的多肽或蛋白質構築體的資訊，以本身已知的方式製備或獲得，和/或可以從合適的天然來源分離。另外，對於本領域技術人員來說清楚的是，為了製備本發明的核酸，還可以將若干個核苷酸序列（如編碼本發明的免疫球蛋白單可變結構域的至少一個核苷酸序列）和例如編碼一個或多個連接子的核酸以合適的方式連接在一起。

【0422】 生成本發明核酸的技術對於技術人員將是清楚的，並且可以例如包括但不限於自動化DNA合成；定點誘變；將兩個或更多個天然存在的和/或合成序列（或其兩個或更多個部分）組合，引入可導致截短的表現產物的表現的突變；引入一個或多個限制位點（例如，以使用合適的限制酶產生容易被消化和/或連接的盒和/或區域），和/或使用一種或多種「錯配」引物藉由PCR反應引入突變。這些和其他技術對於技術人員而言將是清楚的，並且再次參考文中提到的標準手冊（如Sambrook等人和Ausubel等人）以及下面的實例。

【0423】 本發明的核酸也可以是基因構築體的形式、存在於基因構築體中和/或基因構築體的一部分，如本領域技術人員所清楚的。這種基因構築體通常包含至少一個本發明的核酸，其任選地與本身已知的基因構築體的一個或多個元件連接，例如一個或多個合適的調節元件（例如一個或多個合適的啟動子、增強子、終止子等）和本文所指的基因構築體的另外的元件。包含至少一個本

發明的核酸的這種基因構築體在本文中也稱為「本發明的基因構築體」。

【0424】 本發明的基因構築體可以是DNA或RNA，並且較佳為雙鏈DNA。本發明的基因構築體也可以是適合於轉化預期宿主細胞或宿主生物體的形式，適合於整合到預期宿主細胞的基因組DNA中的形式或者適合於在預期宿主生物體中獨立複製、維持和/或遺傳的形式。例如，本發明的基因構築體可以是載體的形式，例如質體、粘粒、YAC、病毒載體或轉座子。特別地，載體可以是表現載體，即能夠提供體外和/或體內表現的載體（例如在合適的宿主細胞、宿主生物體和/或表現系統中）。

【0425】 在一個較佳但非限制性實施例中，本發明的基因構築體包含

a) 至少一個本發明的核酸；可操作地連接到

b) 一個或多個調節元件，例如啟動子和任選地合適的終止子；

以及還任選地

c) 一個或多個本身已知的基因構築體的另外的元件；其中術語「調節元件」、「啟動子」、「終止子」和「可操作地連接」具有其在本領域中的通常含義（如本文中進一步描述的）；並且其中存在於基因構築體中的所述「另外的元件」可以是例如3'-或5'-UTR序列、前導序列、選擇標記、表現標記/報告基因和/或可能促進或增加轉化或整合（效率）的元件。這些和其他適合這種基因構築體的元件對於本領域技術人員來說是清楚的，並且可能例如取決於所使用的構築體的類型；預期的宿主細胞或宿主生物體；感興趣的本發明的核苷酸序列的表現方式（例如藉由組成型、暫態或誘導型表現）；和/或要使用的轉化技術。例如，本身已知的用於表現和產生抗體和抗體片段（包括但不限於（單）結構域抗體和ScFv片段）的調節序列、啟動子和終止子可以以基本類似的方式使用。

【0426】 較佳地，在本發明的基因構築體中，所述至少一個本發明的核酸和所述調節元件，以及任選地所述一個或多個另外的元件彼此「可操作地」連接，這通常意味著它們彼此處於功能關係。例如，如果啟動子能夠啟動或以其他方式控制/調節編碼序列的轉錄和/或表現，則所述啟動子被認為與編碼序列「可操作地連接」（其中所述編碼序列應理解為在所述啟動子的「控制下」）。通常，當兩個核苷酸序列可操作地連接時，它們將在相同的方向上並且通常也在相同的閱讀框中。它們通常也基本上是連續的，儘管這也可能不是必需的。

【0427】 **5.3 宿主和宿主細胞**

【0428】 本發明的核酸和/或本發明的基因構築體可用於轉化宿主細胞或宿主生物體，即用於表現和/或生產本發明的多肽或蛋白質構築體。宿主較佳地是非人宿主。合適的宿主或宿主細胞對本領域技術人員將是清楚的，並且可以是例如任何合適的真菌、原核或真核細胞或細胞株或任何合適的真菌、原核或真核生物，例如：

【0429】 細菌菌株，包括但不限於革蘭氏陰性菌株，如大腸桿菌（*Escherichia coli*）；變形桿菌屬（Proteus），例如奇異變形桿菌（*Proteus mirabilis*）；假單胞菌（Pseudomonas），例如螢光假單胞菌（*Pseudomonas fluorescens*）的菌株；和革蘭氏陽性菌株，如芽孢桿菌屬（Bacillus），例如枯草芽孢桿菌（*Bacillus subtilis*）或短芽孢桿菌（*Bacillus brevis*）；鏈黴菌屬（Streptomyces），例如變青鏈黴菌（*Streptomyces lividans*）；葡萄球菌屬（Staphylococcus），例如肉葡萄球菌（*Staphylococcus carnosus*）；以及乳球菌屬（Lactococcus），例如乳酸乳球菌（*Lactococcus lactis*）的菌株；真菌細胞，包括但不限於來自木黴屬（Trichoderma）物種，例如來自裡氏木黴（*Trichoderma reesei*）；脈孢黴屬

（Neurospora），例如來自粗糙脈孢黴（*Neurospora crassa*）；糞殼菌屬（Sordaria），例如來自大孢糞殼（*Sordaria macrospora*）；麴黴屬（Aspergillus），例如來自黑麴黴（*Aspergillus niger*）或來自醬油麴黴（*Aspergillus sojae*）；或來自其他絲狀真菌（filamentous fungi）的細胞；酵母細胞，包括但不限於來自酵母屬（Saccharomyces）物種，例如釀酒酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）；裂殖酵母屬（Schizosaccharomyces），例如粟酒裂殖酵母（*Schizosaccharomyces pombe*）；畢赤酵母屬（Pichia），例如巴斯德畢赤酵母（*Pichia pastoris*）或甲醇畢赤酵母（*Pichia methanolica*）；漢遜酵母屬（Hansenula），例如多形漢遜酵母（*Hansenula polymorpha*）；克魯維酵母屬（Kluyveromyces），例如乳酸克魯維酵母（*Kluyveromyces lactis*）；阿氏酵母屬（Arxula），例如解腺嘌呤阿氏酵母（*Arxula adeninivorans*）；耶氏酵母屬（Yarrowia），例如解脂耶氏酵母（*Yarrowia lipolytica*）的細胞；兩棲動物細胞或細胞株，如爪蟾屬（Xenopus）卵母細胞；昆蟲衍生的細胞或細胞株，如衍生自鱗翅目（lepidoptera）的細胞/細胞株，包括但不限於灰翅夜蛾屬（Spodoptera）SF9和Sf21細胞或衍生自果蠅屬（Drosophila）的細胞/細胞株，如Schneider和Kc細胞；植物或植物細胞，例如煙草植物；和/或哺乳動物細胞或細胞株，例如衍生自人的細胞或細胞株，來自哺乳動物的細胞或細胞株，包括但不限於CHO細胞、BHK細胞（例如BHK-21細胞）和人細胞或細胞株，如HeLa、COS（例如COS-7）和PER.C6細胞；以及本身已知的用於表現和產生抗體和抗體片段（包括但不限於（單）結構域抗體和ScFv片段）的所有其他宿主或宿主細胞，這對於本領域技術人員來說將是清楚的。還參考了上文引用的一般背景技術，以及例如WO 94/29457；WO 96/34103；WO 99/42077；Frenken等人 1998（Res. Immunol. 149: 589-99）；Riechmann和Muyldermans 1999（J.

Immunol. Met. 231: 25-38）；van der Linden 2000（J. Biotechnol. 80: 261-70）；Joosten等人2003（Microb. Cell Fact. 2: 1）；Joosten等人2005（Appl. Microbiol. Biotechnol. 66: 384-92）；以及本文引用的進一步參考資料。

【0430】 為了多肽、ISVD、化合物或構築體在細胞中表現，它們也可以表現為所謂的「內體(intrabodies)」，例如WO 94/02610、WO 95/22618和US 7004940；WO 03/014960；Cattaneo和Biocca 1997（Intracellular Antibodies: Development and Applications. Landes and Springer-Verlag）；和Kontermann 2004（Methods 34: 163-170）中所述。

【0431】 根據本發明的一個較佳但非限制性實施例，本發明的多肽、ISVD、（融合）蛋白或構築體在細菌細胞中產生，特別是適合大規模醫藥生產的細菌細胞，例如上述菌株的細胞。

【0432】 根據本發明的另一個較佳但非限制性實施例，本發明的多肽、ISVD、（融合）蛋白或構築體在酵母細胞中產生，特別是適合大規模醫藥生產的酵母細胞，例如上述物種的細胞。

【0433】 根據本發明的又另一個較佳但非限制性實施例，本發明的多肽、ISVD、（融合）蛋白或構築體在哺乳動物細胞中產生，特別地在人細胞或人細胞株的細胞中，更特別地在適合於大規模醫藥生產的人細胞或人細胞株（如上文提到的細胞株）的細胞中。

【0434】 用於轉化本發明的宿主或宿主細胞的合適技術對於技術人員來說是清楚的，並且可取決於預期的宿主細胞/宿主生物體和要使用的基因構築體。再次參考上述手冊和專利申請。

【0435】 在轉化之後，可以進行檢測和選擇那些已經已成功地用本發明的

核苷酸序列/基因構築體轉化的宿主細胞或宿主生物的步驟。這可以例如是基於本發明的基因構築體中存在的選擇性標記物的選擇步驟或涉及例如使用特異性抗體檢測本發明的多肽的步驟。

【0436】 轉化的宿主細胞（可以是穩定細胞株的形式）或宿主生物（可以是穩定的突變系或菌株的形式）形成本發明的另外的態樣。

【0437】 較佳地，這些宿主細胞或宿主生物使得它們表現或（至少）能夠表現（例如在合適的條件下）本發明的ISVD、多肽、化合物、（融合）蛋白或構築體（並且在宿主生物的情況下：在其至少一種細胞、部分、組織或器官中表現）。本發明還包括本發明的宿主細胞或宿主生物體的另外的世代、後代和/或子代，例如藉由細胞分裂或藉由有性或無性繁殖獲得的。

【0438】 因此，在另一態樣，本發明涉及表現（或在合適的情況下能夠表現）本發明的ISVD、多肽、（融合）蛋白或構築體的宿主或宿主細胞；和/或含有編碼其的核酸的宿主或宿主細胞。此類宿主或宿主細胞的一些較佳但非限制性的例子可以總體上如WO 04/041867、WO 04/041865或WO 09/068627中描述的。例如，本發明的ISVD、多肽、（融合）蛋白和構築體可以有利地在酵母菌株（如巴斯德畢赤酵母的菌株）中表現、產生或製造。還參考了WO 04/25591、WO 10/125187、WO 11/003622和WO 12/056000，這些文獻還描述了在畢赤酵母和其他宿主/宿主細胞中表現/產生免疫球蛋白單可變結構域和包含所述免疫球蛋白單可變結構域的多肽。

【0439】 為了產生/獲得本發明的多肽、ISVD、（融合）蛋白或構築體的表現，轉化的宿主細胞或轉化的宿主生物體通常可以在使得表現/產生本發明的（期望）ISVD、多肽、（融合）蛋白或構築體的條件下保持、維持和/或培養。

合適的條件對於技術人員而言將是清楚的，並且通常將取決於所使用的宿主細胞/宿主生物體、以及控制本發明的（相關）核苷酸序列的表現的調節元件。同樣，參考以上關於本發明的基因構築體的段落中提到的手冊和專利申請。

【0440】 通常，合適的條件可以包括使用合適的培養基、存在合適的食物來源和/或合適的營養物、使用合適的溫度、以及任選地存在合適的誘導因子或化合物（例如，當本發明的核苷酸序列在誘導型啟動子的控制下時）；所有這些都可以由技術人員選擇。同樣，在此類條件下，本發明的ISVD、多肽、（融合）蛋白或構築體可以以組成型方式、以暫態方式或僅在適當誘導時表現。

【0441】 技術人員還將清楚，本發明的多肽、ISVD、（融合）蛋白或構築體可以（首先）以未成熟形式產生（如上所述），然後可根據使用的宿主細胞/宿主生物體進行轉譯後修飾。此外，本發明的ISVD、多肽、（融合）蛋白或構築體可以被醣基化，這同樣取決於所使用的宿主細胞/宿主生物體。

【0442】 然後可以使用本身已知的蛋白質分離和/或純化技術，如（製備）層析法和/或電泳技術、差異沉澱技術、親和技術（例如，使用與本發明的多肽或構築體融合的特異性可切割胺基酸序列）和/或製備免疫學技術（即使用針對要分離的胺基酸序列的抗體），從宿主細胞/宿主生物體和/或從其中培育所述宿主細胞或宿主生物的培養基分離本發明的多肽、ISVD、（融合）蛋白或構築體。

【0443】 多肽或蛋白被認為是「（以）基本上分離的（形式）」-例如，與其天然生物來源和/或從中獲得它的反應培養基或培養基相比-當它與至少一種通常在所述來源或培養基中與之相關的其他組分分離時，例如另一種蛋白質/多肽、另一種生物組分或大分子或至少一種污染物、雜質或次要組分。特別地，當多肽或蛋白被純化至少2倍，特別是至少10倍，更特別是至少100倍和高達1000

倍或更多時，它被認為是「基本上分離的」。「基本上分離形式」的多肽或蛋白較佳基本上是均勻的，如使用合適的技術（例如合適的層析技術，例如聚丙烯醯胺凝膠電泳）測定。

【0444】 **5.4 醫藥組合物、疫苗以及治療和/或預防方法**

【0445】 本發明還涉及包含本發明的多肽、ISVD化合物或構築體（多特異性多肽）的醫藥組合物。因此，本發明還提供了本發明的多肽、ISVD化合物或構築體（多特異性多肽）和/或醫藥組合物在醫學（作為藥物）中的用途。因此，本發明提供了用於醫學（作為藥物）的多肽、ISVD化合物或構築體（多特異性多肽）和/或醫藥組合物。本發明還涉及本發明的多肽、ISVD化合物或構築體（多特異性多肽）和/或醫藥組合物用於治療性和/或預防性應用（即，在治療性和/或預防性治療的方法中）的用途。因此，本發明提供了本發明的多肽、ISVD化合物或構築體（多特異性多肽）和/或醫藥組合物，其用於治療性和/或預防性治療的方法（即，用於治療性和/或預防性應用）。

【0446】 在上述方法中，本發明的多肽、ISVD、化合物或構築體和/或包含其的組合物可以以任何合適的方式投予，這取決於要使用的特定醫藥配製品或組合物。因此，本發明的多肽、ISVD、化合物或構築體和/或包含其的組合物可以例如口服、腹膜內、靜脈內、皮下、肌肉內或藉由任何其他繞過胃腸道的投予途徑、鼻內、透皮、局部、藉由栓劑、吸入投予，這同樣取決於要使用的特定醫藥配製品或組合物。臨床醫生將能夠選擇合適的投予途徑和用於這種投予的合適的醫藥配製品或組合物，這取決於要預防或治療的疾病或障礙以及臨床醫生公知的其他因素。

【0447】 如本文所用，術語「治療劑」是指可用於預防（預防）、治療和

/或管理疾病或障礙的任何藥劑，例如過度增殖性細胞障礙，例如癌症，或其一種或多種症狀。在某些實施例中，術語「治療劑」是指本發明的多特異性多肽。較佳地，治療劑是已知對疾病或障礙或其一種或多種症狀的治療、預防和/或管理有用、或已經或正在使用的藥劑。

【0448】 如本文所用，本上下文中的「治療有效量」是指在疾病和/或障礙的治療和/或管理中提供治療益處的單獨療法或與其他療法組合的量。在一態樣，治療有效量是指足以治癒、改變、穩定或控制疾病和/或障礙或其一種或多種症狀的治療量。在另一態樣，治療有效量是指足以減輕疾病和/或障礙症狀的治療量。在另一態樣，治療有效量是指足以延緩或最小化疾病和/或障礙傳播的治療量。與本發明的多特異性多肽的量結合使用，該術語可以包括改善整體治療、減少或避免不希望的影響、或增強另一種療法的治療效果或與另一種療法的協同作用的量。在一個實施例中，在本領域已知或本文所述的測定中，治療有效量的療法相對於對照（例如，陰性對照如磷酸鹽緩衝鹽水）減少或避免不想要的效果，或將另一種療法的治療效果或與另一種療法的協同作用提高至少5%，較佳至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少100%。

【0449】 如本文所用，術語「療法」是指可用於治療、預防（預防）和/或管理疾病和/或障礙或其症狀的任何方案、方法和/或藥劑。在某些實施例中，術語「療法」（「therapies」和「therapy」）是指可用於治療、預防和/或管理疾病和/或障礙或其一種或多種為本領域技術人員如醫務人員所知的症狀的生物療法、支持療法和/或其他療法。

【0450】 如本文所用，在向個體投予一種或多種療法的上下文中，術語「治療」（「treat」、「treatment」和「treating」）是指減少或改善疾病或障礙的進展、嚴重性和/或持續時間，和/或改善投予一種或多種療法（包括但不限於投予一種或多種預防劑或治療劑）導致的一種或多種症狀。在本發明的上下文中，術語「治療」（「treat」、「treatment」和「treating」）可以涉及治療性和/或預防性（預防性）治療。術語「預防性治療」是指減少對臨床病症的易感性的療法。因此，術語「治療」（「treat」、「treatment」、「treating」）及其等同術語是指獲得所需的藥理學或生理學效果，涵蓋對包括人類的哺乳動物的病理病症、疾病或障礙的任何治療。所述作用就完全或部分預防病理病症、疾病或障礙或其症狀而言可以是預防性的和/或就部分或完全治癒病理病症、疾病或障礙和/或可歸因於所述病理病症、疾病或障礙的不利影響而言可以是治療性的。也就是說，「治療」包括 (1) 防止病理病症、疾病或障礙在個體中發生或復發，(2) 抑制病理病症、疾病或障礙，例如阻止其發展，(3) 停止或終止病理病症、疾病或障礙或至少與之相關的症狀，使宿主不再患有病理病症、疾病或障礙或其症狀，例如導致病理病症、疾病或障礙或其症狀的消退，或 (4) 減輕、緩解或改善病理病症、疾病或障礙或與之相關的症狀，其中改善在廣義上是指至少減少參數（如炎症、疼痛或免疫缺陷）的幅度。

【0451】 本發明的多肽、ISVD、化合物或構築體和/或包含其的組合物根據適合於預防和/或治療要預防或治療的疾病和/或障礙的治療方案投予。臨床醫生通常能夠確定合適的治療方案，這取決於因素，例如要治療的疾病和/或障礙的階段、要治療的疾病和/或障礙的嚴重程度和/或其症狀的嚴重程度、要使用的本發明的特定多肽、ISVD、化合物或構築體、投予的具體途徑和要使用的醫藥

配製品或組合物、患者的年齡、性別、體重、飲食、一般狀況以及臨床醫生已知的類似因素。

【0452】 通常，治療方案將包括以一種或多種醫藥有效量或劑量投予一種或多種本發明的多肽、ISVD、化合物或構築體，或一種或多種包含其的組合物。一種或多種具體投予量或劑量可由臨床醫生確定，同樣基於上述因素。

【0453】 通常，在上述方法中，將使用本發明的單個多肽、ISVD、化合物或構築體。然而，組合使用兩種或更多種本發明的多肽、ISVD、化合物和/或構築體在本發明的範圍內。

【0454】 本發明的多肽、ISVD、化合物或構築體還可以與一種或多種另外的醫藥活性化合物或主成分組合使用，即作為組合治療方案，這可能會或可能不會導致協同效應。同樣，基於上述因素和專家判斷，臨床醫生將能夠選擇此類另外的化合物或主成分，以及合適的組合治療方案。

【0455】 特別地，本發明的多肽、ISVD、化合物或構築體可以與用於或可用於預防和/或治療本文引用的疾病和/或障礙的其他醫藥活性化合物或主成分組合使用，其結果為可能會或可能不會獲得協同效應。此類化合物和主成分的例子以及用於投予它們的途徑、方法和醫藥配製品或組合物對臨床醫生來說是清楚的。

【0456】 當兩種或更多種物質或主成分（principle）用作組合治療方案的一部分時，它們可以藉由相同的投予途徑或藉由不同的投予途徑基本上同時或在不同時間（例如，基本上同時地、連續地或根據交替方式）投予。當物質或主成分藉由相同的投予途徑同時投予時，它們可以作為不同的醫藥配製品或組合物來投予，或者作為組合的醫藥配製品或組合物的一部分來投予，如技術人

員將清楚的。

【0457】 在一態樣，本公開文本提供了用於投予免疫球蛋白單可變結構域及包含一個或多個免疫球蛋白單可變結構域、多肽、化合物和/或構築體的其多肽構築體的方法。在一些實施例中，免疫球蛋白單可變結構域、多肽、化合物和/或構築體作為醫藥組合物投予。除了免疫球蛋白單可變結構域及其多肽構建物外，醫藥組合物還包括醫藥上可接受的載劑。

【0458】 由於本發明的化合物或多肽具有增加的半衰期，因此較佳將它們投予到循環中。因此，它們可以以允許本發明化合物或多肽進入循環的任何適當方式投予，例如靜脈內、藉由注射或輸注，或以任何其他合適的方式（包括口服投予、皮下投予、肌肉內投予、藉由皮膚投予、鼻內投予、藉由肺投予等）。合適的投予方法和途徑對本領域技術人員來說將是清楚的，再次例如也從Ablynx N.V.的公開專利申請的教導中，例如WO 04/041862、WO 2006/122786、WO 2008/020079、WO 2008/142164或WO 2009/068627。

【0459】 短語「醫藥上可接受的」在本文中用於指在合理的醫學判斷的範圍內，適用於與人類和動物的組織接觸而不產生過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，且具有相稱的合理益處/風險比的那些化合物、材料、組合物和/或劑型。

【0460】 如本文所用的短語「醫藥上可接受的載劑」意指醫藥上可接受的材料、組合物或媒劑，例如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑或溶劑包封材料，它們參與將主題化合物從身體的一個器官或部分攜帶或運輸到身體的另一個器官或部分。在與配製品的其他成分相容並且對患者無害的意義上，每種載劑必須是「可接受的」。

【0461】 製備這些配製品或組合物的方法包括使免疫球蛋白單可變結構域或多肽構築體與載體和任選的一種或多種輔助成分結合的步驟。通常，藉由以下方式製備配製品：將免疫球蛋白單可變結構域或多肽構築體與液體載體或細碎的固體載體或兩者均勻且緊密地結合，然後（如果必要的話）使產品成形。

【0462】 本發明還提供了作為疫苗或作為免疫原性組合物的多肽、ISVD化合物或構築體（多特異性多肽）和/或醫藥組合物。因此，本發明還提供了包含本發明的多肽、ISVD化合物或構築體（多特異性多肽）和/或醫藥組合物的疫苗。

【0463】 本文使用的術語「疫苗」是指藉由誘導包括免疫記憶的適應性免疫反應來建立或提高對特定疾病的免疫力的物質或組合物，即當以有效量投予於個體時，刺激產生保護性抗體或保護性T細胞反應的物質或組合物。疫苗可以是預防性的或治療性的。在一態樣，本發明的疫苗是預防性疫苗。

【0464】 本發明的疫苗可包含「佐劑」。本文所用的術語「佐劑」是指當添加到免疫原性藥劑中時，在暴露於混合物後非特異性地增強或加強受體宿主對藥劑的免疫反應的物質。

【0465】 附圖、序列表和實驗部分/實例僅用於進一步說明本發明，不應被解釋或理解為以任何方式限制本發明和/或所附申請專利範圍的範圍，除非本文另有明確說明。

【0466】 在本說明書中說明和討論的實施例僅旨在向本領域技術人員傳授諸位發明人已知的製造和使用本發明的最佳方式。在不偏離本發明的情況下，本發明的上述實施例的修改和變異是可能的，如本領域技術人員根據上述傳授內容所理解的。因此，應當理解的是，在申請專利範圍及其等同物的範圍內，

可以按不同於具體描述的方式實施本發明。

【0467】 現在將藉由以下非限制性較佳態樣、實例和附圖進一步描述本發明。

【0468】 貫穿本申請引用的所有參考文獻（包括文獻參考文獻、已頒發的專利、公開的專利申請案和共同繫屬的專利申請案）的全部內容藉由引用明確併入本文，特別是對於上文引用的教導。

【0469】 **6. 實例**

【0470】 **6.1 實例1：藉由噬菌體展示選擇FcRn特異性ISVD**

【0471】 從合成文庫中鑑定出結合FcRn的ISVD選殖株。在合成的ISVD文庫中，將序列多樣性（長度和胺基酸組成）引入ISVD序列的CDR中。將DNA文庫選殖到pAX319載體中。pAX319是一種衍生自市售質體載體pUC119的表現載體。在具有ISVD蛋白編碼序列的框中，載體編碼C末端FLAG3標籤和His_6標籤。pAX319允許產生展示單獨ISVD蛋白作為與pIII蛋白的融合蛋白的噬菌體顆粒。根據標準方案製備噬菌體（參見例如本文引用的Ablynx N.V.提交的現有技術和申請），並在過濾滅菌後在4℃下儲存以備進一步使用。使用重組生物素化人FcRn/b2M（hFcRn；Immunitrack ITF01或ACRO FCM-H82W4）和食蟹猴FcRn/b2M（cFcRn；Immunitrack ITF05或ACRO FCM-C82W5）來挖掘文庫，在選擇輪次之間交替進行。將文庫噬菌體顆粒在存在1 μM人b2M（Sino Biologicals 11976-H08H）的情況下並且在存在或不存在5 μM人血清白蛋白（HSA；Albumin Bioscience 9803）的情況下與0.05 nM-50 nM生物素化hFcRn或cFcRn培育2 h，隨後在鏈黴親和素或中性粒蛋白包被的磁珠或中性粒蛋白包被的板上捕獲。用CPA

pH 5.5或PBS pH 6.0緩衝液（使用珠時補充0.05% Tween-20）洗去未結合的噬菌體，並藉由添加胰蛋白酶（1 mg/ml PBS）、CPA pH 7.4或PBS pH 7.4緩衝液洗脫結合的噬菌體，持續5或15 min。藉由添加終濃度為0.8 mM蛋白酶抑制劑AEBSF立即中和胰蛋白酶活性。作為對照，並行進行在沒有抗原的情況下的選擇。洗脫的噬菌體用於感染指數生長的大腸桿菌TG-1細胞以進行噬菌體拯救。從所選擇的輸出中製備的噬菌體用作隨後選擇輪次的輸入。將來自不同選擇條件的選殖株單獨地挑選到96孔主機板中進行篩選。周質提取物根據標準方案製備（例如參見WO 03/035694、WO 04/041865、WO 04/041863、WO 04/062551以及本文引用的Ablynx N.V.提交的其他現有技術和申請）。

【0472】 6.2 實例2：篩選和序列分析

【0473】 6.2.1實例2.1. ELISA中與人FcRn/b2M的結合

【0474】 ELISA中與人FcRn/b2M的結合在CPA pH 5.5、PBS pH 6.0或PBS pH 7.4（補充0.05% Tween20和0.1%酪蛋白）中進行。為此，將高結合384孔Spectraplate（Perkin Elmer）在4°C下用2 μg/mL中性粒蛋白包被過夜，並在第二天在RT下在封閉緩衝液（PBS + 1%酪蛋白）中封閉至少一小時。將生物素化FcRn/b2M（20 nM；人：ACRO（FCM-H82W4））在室溫（RT）下捕獲一小時。將含有帶有$Flag_3$-His_6標籤的ISVD的周質提取物在補充0.05% Tween20 + 0.1%酪蛋白的測定緩衝液中以1:10或1:50稀釋，並在RT下在包被孔上培育一至兩個小時。洗去未結合的ISVD，並使用小鼠抗FLAG-HRP（Sigma；目錄號A8592）催化顯色底物esTMB（SDT Reagents）的轉化來檢測結合的ISVD。在Tecan Infinite M1000或Clariostar - BMG上讀取450/620 nm處的吸光度（資料未顯示）。根據通常已知

的程式（Pardon等人, 2014）使用Sanger測序對在酸性pH下顯示與FcRn結合的ISVD選殖株進行測序。

【0475】 6.2.2實例2.2. 藉由表面等離子體共振（SPR）測定解離速率

【0476】 測序後，對獨特的序列進行重新排列並產生新的周質提取物。將$FLAG_3$-His_6標記的ISVD蛋白使用200 µL Phytips（Phynexus）藉由IMAC純化。

【0477】 所有動力學測量均在ProteOn XPR36（BioRad Laboratories, Inc.）、MASS-2（Sierra感測器，Gmbh）或SPR-32（Bruker Corporation）上進行。對於解離速率測量，將生物素化hFcRn/hb2M或cFcRn/cb2M在ProteOn NLC感測器（BioRad Laboratories, 1765021）或MASS-2生物素標籤捕獲（Bruker Corporation, 1862620）晶片上捕獲。將phytip純化的周質提取物在運行緩衝液（CPA + 150 mM NaCl + 0.005% Tw20，pH 5.5、pH 6.0或pH 7.4）中以1:10稀釋，並在配體表面上注射（締合：45 µL/min，120 s；解離：45 µL/min，600 s-3600 s）。實驗在25°C下進行。選擇在pH 7.4下未顯示可檢測到的解離速率，或者在pH 7.4與pH 5.5或pH 6.0之間的解離速率差異至少10倍的ISVD選殖株進行純化。表1中顯示了對於選擇的選殖株獲得的解離速率。

【0478】 表1.在pH 5.5和pH 7.4下ISVD選殖株對人和食蟹猴FcRn的解離速率

ISVD名稱	kd (1/s) 食蟹猴FcRn			kd (1/s) 人FcRn		
	pH 5.5	pH 7.4	pH 7.4/5.5	pH 5.5	pH 7.4	pH 7.4/5.5
T0263002A04	7,7E-04	4,4E-02	58	5,0E-04	3,2E-02	64
T0263002A06	1,3E-03			1,6E-03		
T0263002C10	3,8E-03			8,9E-04		
T0263002D03	1,8E-03	*8,4E-02*	47	1,5E-03	6,7E-02	44
T0263002D09	3,5E-03	*3,6E-02*	10	1,6E-03	*1,8E-02*	11
T0263002F08	9,4E-05			5,1E-05		
T0263002F11	3,5E-04	2,9E-02	82	1,7E-04	2,2E-02	129

T0263002G09	3,4E-03			6,9E-04		
T0263002G10	2,5E-03			1,3E-03	2,6E-02	20
T0263004A11	1,6E-02			1,5E-02		
T0263004F02	2,3E-02			2,2E-02		
T0263005A09	2,8E-04			1,7E-04		
T0263005A12	2,6E-04			2,6E-04		
T0263005C03	7,6E-03			7,5E-03		
T0263005C12	*9,0E-03*			1,1E-02		
T0263005D10	4,5E-04	1,1E-02	25	3,1E-04	5,4E-03	17
T0263005E05	*4,7E-03*			*4,9E-03*		
T0263005E06	2,9E-04	2,7E-02	94	1,6E-04	1,7E-02	102
T0263005E10	2,5E-03	*2,9E-02*	11	4,0E-03		
T0263005F02	6,0E-03			2,9E-03		
T0263005F06	3,6E-03			2,9E-03		
T0263005G02	2,8E-04			2,8E-04		
T0263008E03	3,2E-03	*4,3E-02*	14	*1,9E-03*	*1,6E-02*	8
T0263010G05	1,5E-02			2,6E-02		
T0263011A09	7,5E-03			7,3E-03		
T0263011C12	5,0E-03			5,6E-03		
T0263012A07	8,9E-04			1,0E-03		
T0263012F05	4,4E-04			*4,1E-04*		
T0263017A07	2,0E-03			1,4E-03		
T0263017C01	7,7E-03			1,1E-02		
T0263017E07	1,3E-04			1,6E-04		
T0263017F08	1,2E-03			1,1E-03		
T0263017G03	1,9E-04	6,0E-03	32	4,9E-05	1,6E-03	33
T0263018A08	3,6E-04			3,2E-04		
T0263018B11	3,3E-04	6,5E-02	198	5,0E-04	8,9E-02	177
T0263018F03	*2,0E-03*	*4,8E-02*	24	*1,1E-03*	2,5E-02	22

空白儲存格：未檢測到解離速率；*斜體和底線*：指示性值

【0479】 6.3 實例3：ISVD產生、純化和表徵

【0480】 藉由篩選k_d（1^{-s}）在pH 7.4下相對於pH 5.5或6.0差異超過10倍而獲得的具有pH依賴性結合的ISVD（還包括保留在pH 5.5或6.0下顯示特異性結合但在pH 7.4下沒有檢測到解離速率的ISVD）作為無標籤蛋白質表現和純化。基於其最佳的pH依賴性FcRn結合特性（在pH 5.5或6.0與7.4之間最大解離速率差異以及pH 5.5或6.0下最高親和力）以及它們以中大規模最佳表現和產生的能力，最終進一步選擇了有限數量的ISVD。藉由在pH 6.0和pH 7.4下對人和食蟹猴FcRn

的親和力測定來表徵ISVD的選擇。此外，在HSA競爭FACS中表徵這些結合劑，以基於它們可能的FcRn表位將它們分組（資料未顯示），並證實在酸性pH下與細胞表現的FcRn結合。

【0481】 6.3.1實例3.1 ISVD表現構築體的產生和蛋白質表現

【0482】 將用各自攜帶獨特限制性位點的正向FR1和反向FR4引物的特定組合藉由PCR獲得的含ISVD的DNA片段採用合適的限制性酶消化，並連接到ISVD表現載體的匹配選殖盒中（如下所述）。然後將連接混合物用於轉化電感受態或化學感受態大腸桿菌TG1（分別為Lucigen，目錄號60502或定制）或TOP10（ThermoFisher Scientific，目錄號分別為C404052或C4081201）細胞，這些細胞在適當的抗生素選擇壓力（康黴素或博萊黴素）下生長。藉由質體DNA的Sanger測序（LGC基因組學）驗證了抗性選殖株。

【0483】 單價ISVD在大腸桿菌TG1細胞（Lucigen，目錄號60502）中表現。還參考了WO 04/25591、WO 10/125187、WO 11/003622和WO 12/056000，這些文獻還描述了在大腸桿菌和其他宿主/宿主細胞中表現/產生免疫球蛋白單可變結構域和包含所述免疫球蛋白單可變結構域的多肽。

【0484】 多價ISVD構築體在巴斯德畢赤酵母中表現。酵母表現載體含有AOX1啟動子和終止子、吉歐黴素抗性基因以及釀酒酵母（Saccharomyces cerevisiae）α-交配因子信號肽的編碼資訊。將ISVD構建塊與GS連接子組合，並且經由金門選殖（Golden Gate cloning）選殖到表現載體中（Engler C, Marillonnet S. Golden Gate cloning. Methods Mol Biol. 2014; 1116:119-31）。表現載體含有兩個BpiI限制性位點，其用於選殖包含於一個或多個載體中的經PCR擴增的單價ISVD以及GS連接子。所有這些元件均側接BpiI位點。在選殖盒的每個位置使用

獨特的核苷酸突出端允許按預定順序無縫連接。Sanger序列確認後，將源自大腸桿菌（E. *coli*）TOP10的質體DNA線性化，並且藉由電穿孔轉化到內部製備的高感受態巴斯德畢赤酵母菌株NRRL Y-11430（ATCC 76273）中。

【0485】 **6.3.2實例3.2 ISVD純化**

【0486】 將His_6標記的ISVD藉由本領域已知的方法純化，並且將無標籤的ISVD用本領域已知的蛋白A層析法純化，並藉由OD280/OD340測量測定濃度。藉由SDS-PAGE和質譜法進行品質控制。

【0487】 **6.3.3實例3.3 藉由表面等離子體共振(SPR)進行單價和二價ISVD的親和力測定**

【0488】 藉由在pH 6.0和pH 7.4下對人FcRn的親和力測定來表徵所選擇的ISVD。

【0489】 在ProteOn XPR36（BioRad Laboratories, Inc.）、MASS-2（Sierra感測器，Gmbh）或SPR-32（Bruker Corporation）儀器上測定單價純化的無標籤ISVD對人FcRn的親和力。以同樣的方式，在ProteOn XPR36(BioRad Laboratories, Inc.）、MASS-2（Sierra感測器，Gmbh）或SPR-32（Bruker Corporation）儀器上測定包含兩個相同的純化的無標籤ISVD單價構建塊的二價ISVD構築體對人FcRn的親和力。對於親和力測量，在ProteOn NLC感測器（ProteOn）或生物素標籤捕獲晶片或高容量胺晶片（用中性粒蛋白預固定；MASS-2）上捕獲約1000-3000RU（hFcRn/hb2M；ACRO Biosystems FCM-H82W4）。以6種不同的濃度（在1與4000 nM之間）注射ISVD，並允許以45 μL/min結合120 s，並且以45 μL/min解離600 s-3600 s。由於在pH 7.4下的結合較低，因此與pH 5.5或6.0相比，使用更高的ISVD濃度來測定pH 7.4下的親和力。傳感圖的評價基於1:1 Langmuir

解離模型同時擬合結合和解離速率。對於一些所選擇的ISVD，在pH 6.0和pH 7.4下對人FcRn的親和力如表2所示。

【0490】 表2.在pH 6.0和pH 7.4下單價和二價ISVD對人FcRn的親和力

ISVD名稱	形式	K_D (M) 人FcRn		
		pH 6.0	pH 7.4	pH 7.4/6.0
T0263002A06	單價	2.5E-08	1.6E-06	62
	二價	2.1E-08	1.1E-06	50
T0263002F11	單價	7.9E-10	4.7E-08	60
	二價	1.5E-09	9.6E-08	66
T0263018B11	單價	8.3E-09	5.4E-07	65
	二價	1.9E-08	1.0E-06	54
T0263012A07	單價	3.3E-08	1.1E-05	323
	二價	7.9E-08	3.8E-06	48
T0263018A08	單價	2.5E-08	4.9E-06	198

【0491】 6.4 實例4：T0263018B11的工程化

【0492】 如實例2.1所述在PBS中以pH 6.0（稀釋周質提取物為1:1000）和pH 7.4（稀釋周質提取物為1:10）進行ELISA。經過篩選和測序後，產生206個獨特選殖株（含有FLAG3-His6標籤）的phytip純化周質提取物，並如實例2.2所述測定這些選殖株在pH 6.0和pH 7.4下對人和食蟹猴FcRn的解離速率（參見表3）。選擇與親本T0263018B11相比kd在pH 7.4下相對於pH 6.0具有更大倍數差異的16個取代以用於亞選殖株和純化為無標籤ISVD蛋白（如實例3.1和3.2中所述），並藉由親和力測定進行表徵（參見表4）。

【0493】 表3.在pH 6.0和pH 7.4下T0263018B11單取代變體對人和食蟹猴FcRn的解離速率

取代 (Kabat)	人FcRn			食蟹猴FcRn		
	pH 6.0	pH 7.4	pH 7.4/6.0	pH 6.0	pH 7.4	pH 7.4/6.0
	k_d (s^{-1})	k_d (s^{-1})	比率	k_d (s^{-1})	k_d (s^{-1})	比率
親本	**8.8E-04**	**2.8E-02**	**32**	**6.5E-04**	**2.5E-02**	**38**
G26D	1.2E-03	6.3E-02	53	9.5E-04	5.8E-02	61
G26E	9.5E-04	4.2E-02	44	8.1E-04	5.0E-02	62

G26F	7.8E-04	3.1E-02	40	6.6E-04	3.6E-02	55
G26L	1.0E-03	4.1E-02	41	8.7E-04	5.4E-02	62
G26S	9.1E-04	4.7E-02	52	7.9E-04	5.3E-02	67
G26T	1.8E-03	1.3E-01	72	1.5E-03	1.8E-01	120
G26Y	6.5E-04	2.7E-02	42	5.5E-04	2.8E-02	51
G26A	6.8E-04	3.7E-02	55	2.4E-04	2.8E-02	116
G26H	5.5E-04	3.4E-02	62	1.6E-04	2.6E-02	159
G26K	6.1E-04	3.4E-02	55	2.5E-04	2.5E-02	101
G26M	6.3E-04	3.3E-02	52	7.1E-05	2.5E-02	349
G26N	8.1E-04	4.2E-02	53	3.7E-04	3.2E-02	86
G26Q	6.5E-04	3.4E-02	53	1.3E-05	2.6E-02	2008
G26W	5.0E-04	2.7E-02	55	ND	ND	ND
F27L	1.3E-03	5.0E-02	38	1.0E-03	4.8E-02	48
F27V	1.9E-03	9.6E-02	51	1.3E-03	7.7E-02	59
F27I	1.0E-03	4.5E-02	45	3.6E-04	3.1E-02	85
F27M	8.3E-04	3.9E-02	47	4.0E-04	2.8E-02	69
F27Y	1.2E-03	5.4E-02	45	4.2E-04	3.9E-02	93
T28E	2.8E-03	1.4E-01	50	1.9E-03	1.3E-01	68
T28L	1.8E-03	7.3E-02	41	1.3E-03	6.2E-02	48
T28P	1.5E-03	3.9E-02	26	1.2E-03	3.3E-02	28
T28A	1.0E-03	4.6E-02	44	5.2E-04	3.3E-02	65
T28G	7.5E-04	3.8E-02	51	2.0E-04	2.8E-02	138
T28I	1.1E-03	4.9E-02	46	4.4E-04	3.3E-02	75
T28M	7.2E-04	3.3E-02	47	3.7E-04	2.4E-02	64
T28N	1.9E-03	9.7E-02	51	9.0E-04	6.9E-02	77
T28S	6.1E-04	3.0E-02	48	2.5E-04	2.1E-02	85
T28W	4.1E-04	2.4E-02	59	1.7E-04	1.4E-02	80
T28Y	1.2E-03	7.1E-02	59	5.3E-04	4.2E-02	79
T28V	3.2E-03	1.2E-01	38	2.2E-03	9.2E-02	42
F29D	3.6E-03	1.4E-01	39	2.8E-03	1.5E-01	54
F29G	3.3E-03	1.5E-01	45	2.5E-03	1.4E-01	56
F29H	3.9E-03	1.4E-01	36	3.1E-03	1.3E-01	42
F29I	2.0E-03	1.0E-01	50	1.5E-03	8.3E-02	55
F29L	2.3E-03	1.2E-01	52	1.7E-03	1.1E-01	65
F29P	2.6E-03	1.1E-01	42	1.9E-03	1.1E-01	58
F29Q	2.1E-03	9.3E-02	44	1.7E-03	8.8E-02	52
F29S	1.6E-03	6.6E-02	41	1.3E-03	5.9E-02	45
F29T	2.1E-03	1.0E-01	48	1.6E-03	8.6E-02	54
F29V	2.1E-03	8.9E-02	42	1.6E-03	8.6E-02	54
F29Y	1.5E-03	6.0E-02	40	1.2E-03	5.4E-02	45
S30D	3.2E-03	1.3E-01	41	2.6E-03	1.7E-01	65
S30E	1.9E-03	7.1E-02	37	1.6E-03	7.3E-02	46
S30T	1.6E-03	5.9E-02	37	1.4E-03	6.2E-02	44
S30G	6.6E-04	2.5E-02	38	5.4E-04	1.9E-02	35

S30K	7.8E-03	6.9E-02	9	3.0E-03	5.5E-02	18
S30M	7.4E-04	3.1E-02	42	6.9E-04	2.2E-02	32
S30N	1.9E-03	8.2E-02	42	1.3E-03	6.1E-02	46
S30P	6.1E-04	2.5E-02	40	4.3E-04	1.8E-02	41
S30Q	8.5E-04	3.5E-02	42	5.5E-04	2.6E-02	47
S31E	1.5E-03	1.0E-01	67	1.2E-03	1.0E-01	83
S31G	1.4E-03	6.7E-02	48	1.1E-03	6.4E-02	58
S31K	1.3E-03	4.8E-02	37	1.1E-03	4.4E-02	40
S31P	8.8E-04	4.3E-02	49	7.3E-04	4.3E-02	59
S31A	4.1E-04	2.0E-02	47	2.3E-04	1.4E-02	61
S31N	3.4E-03	1.7E-01	50	1.8E-03	1.2E-01	69
S31Q	3.8E-04	1.7E-02	43	1.6E-04	1.3E-02	79
S31T	5.2E-04	2.4E-02	46	3.0E-04	1.8E-02	60
S31V	2.9E-04	1.3E-02	47	1.1E-04	9.5E-03	89
Y32A	2.7E-03	1.3E-01	48	2.3E-03	1.6E-01	70
Y32T	4.5E-03	1.9E-01	42	3.5E-03	2.1E-01	60
Y32F	6.6E-04	2.6E-02	39	4.2E-04	1.9E-02	46
Y32L	1.3E-02	6.1E-01	49	8.4E-03	3.9E-01	46
Y32M	6.0E-03	2.3E-01	39	2.5E-03	1.8E-01	72
Y32N	2.5E-03	1.1E-01	42	1.8E-03	8.3E-02	47
Y32Q	2.3E-03	1.4E-01	60	1.3E-03	9.9E-02	75
Y32S	5.4E-03	1.9E-01	35	2.8E-03	1.4E-01	52
Y32V	4.0E-03	4.8E-02	12	2.2E-03	1.3E-01	60
A33D	1.4E-03	1.8E-01	129	1.8E-03	3.4E-01	189
A33E	3.2E-03	1.9E-01	59	5.1E-03	5.0E-01	98
A33G	1.3E-03	3.4E-02	26	1.1E-03	4.0E-02	36
A33P	1.0E-03	4.1E-02	41	9.9E-04	4.5E-02	45
A33Q	1.8E-03	6.5E-02	36	2.7E-03	1.3E-01	48
A33S	1.5E-03	5.9E-02	39	1.3E-03	6.5E-02	50
A33H	7.6E-04	3.1E-02	41	7.7E-04	3.7E-02	48
A33M	2.3E-03	1.1E-01	48	2.1E-03	1.5E-01	71
A33N	1.6E-03	6.5E-02	40	1.6E-03	7.7E-02	49
A33T	1.1E-04	3.8E-03	36	1.1E-04	5.8E-03	54
A33V	2.2E-04	8.2E-03	37	2.4E-04	1.3E-02	53
Y35F	4.3E-03	1.4E-01	33	3.5E-03	1.6E-01	46
S52A	1.1E-03	3.1E-02	28	9.8E-04	3.6E-02	37
S52G	3.9E-04	1.2E-02	32	4.0E-04	1.1E-02	27
S52H	3.2E-03	1.5E-01	46	2.2E-03	1.1E-01	48
S52Q	6.7E-03	1.5E-01	22	5.5E-03	1.4E-01	26
S52R	2.3E-02	4.4E-01	20	1.6E-02	3.8E-01	24
S52T	1.9E-03	4.5E-02	24	1.7E-03	4.2E-02	25
S52V	2.4E-03	5.8E-02	24	2.5E-03	6.4E-02	25
S52aD	1.0E-03	4.4E-02	44	8.9E-04	5.1E-02	57
S52aE	8.7E-04	3.6E-02	41	7.7E-04	3.9E-02	51

S52aK	5.2E-03	3.9E-01	75	3.5E-03	3.9E-01	111
S52aQ	1.5E-03	7.0E-02	47	1.1E-03	6.8E-02	62
S52aT	1.6E-03	6.2E-02	39	1.2E-03	5.9E-02	49
S52aV	2.7E-03	8.1E-02	30	2.1E-03	9.5E-02	45
S52aA	6.8E-04	2.9E-02	43	4.3E-04	2.2E-02	51
S52aG	8.8E-04	3.4E-02	39	6.0E-04	3.1E-02	51
S52aM	4.8E-04	1.8E-02	36	2.7E-04	1.3E-02	48
S52aN	1.2E-03	6.3E-02	51	7.9E-04	4.7E-02	60
S52aP	5.4E-04	2.9E-02	53	3.0E-04	2.1E-02	71
S52aR	2.3E-03	1.3E-01	56	1.5E-03	9.1E-02	61
S52aW	1.5E-03	6.2E-02	41	8.0E-04	4.3E-02	54
S52aY	8.3E-04	3.5E-02	42	5.2E-04	2.3E-02	44
S52D	4.4E-03	1.4E-01	32	3.1E-03	1.9E-01	61
S52E	2.6E-03	4.2E-02	16	2.3E-03	4.7E-02	20
S52P	1.1E-03	3.0E-02	27	1.3E-03	4.8E-02	37
G53E	1.5E-03	5.7E-02	38	1.1E-03	5.5E-02	50
G53P	1.1E-03	3.1E-02	28	9.5E-04	3.2E-02	34
G54D	2.2E-03	6.2E-02	28	2.2E-03	9.0E-02	41
G54E	1.6E-03	4.6E-02	29	1.6E-03	6.2E-02	39
G54H	1.2E-03	3.8E-02	32	1.3E-03	5.0E-02	38
G54L	1.6E-03	4.1E-02	26	1.7E-03	6.0E-02	35
G54P	1.6E-03	3.3E-02	21	1.7E-03	4.1E-02	24
G54T	1.6E-03	4.5E-02	28	1.7E-03	6.0E-02	35
G54V	1.6E-03	3.6E-02	23	1.7E-03	5.2E-02	31
G55D	1.7E-03	7.0E-02	41	1.3E-03	7.0E-02	54
G55E	1.9E-03	6.6E-02	35	1.4E-03	6.7E-02	48
S56A	1.3E-03	5.1E-02	39	1.0E-03	4.5E-02	45
S56E	2.6E-03	1.1E-01	42	1.9E-03	1.0E-01	53
S56Q	2.2E-03	6.7E-02	30	1.8E-03	6.8E-02	38
S56G	4.7E-04	1.9E-02	40	2.7E-04	1.4E-02	54
S56H	1.6E-03	5.5E-02	35	1.3E-03	4.6E-02	36
S56K	2.1E-03	5.3E-02	25	1.8E-03	4.4E-02	25
S56L	7.5E-04	2.0E-02	26	4.5E-04	1.3E-02	28
S56M	1.1E-03	3.2E-02	31	7.8E-04	2.3E-02	30
S56T	1.3E-03	5.5E-02	42	1.0E-03	4.7E-02	47
S56V	1.3E-03	4.4E-02	34	1.0E-03	3.8E-02	37
T57F	9.9E-04	3.3E-02	33	8.4E-04	3.6E-02	43
T57G	1.3E-03	3.8E-02	29	1.1E-03	4.0E-02	36
T57I	1.5E-03	4.9E-02	33	1.4E-03	6.0E-02	43
T57P	1.5E-03	4.5E-02	30	1.3E-03	5.4E-02	42
T57Y	1.0E-03	3.3E-02	33	8.4E-04	3.5E-02	42
T57A	9.3E-04	3.7E-02	40	6.4E-04	2.3E-02	36
T57D	7.3E-04	3.1E-02	43	6.3E-04	2.6E-02	41
T57E	7.6E-04	3.1E-02	41	5.5E-04	2.4E-02	43

T57H	8.4E-04	3.3E-02	40	5.9E-04	2.4E-02	41
T57K	8.2E-04	3.3E-02	40	5.8E-04	2.3E-02	40
T57L	1.1E-03	4.0E-02	37	9.0E-04	3.5E-02	39
T57M	9.8E-04	3.8E-02	39	7.0E-04	2.7E-02	39
T57N	8.6E-04	3.7E-02	43	6.2E-04	3.0E-02	48
T57Q	7.4E-04	3.0E-02	40	5.6E-04	1.9E-02	34
T57R	8.6E-04	3.8E-02	44	7.1E-04	2.6E-02	37
T57S	1.1E-03	4.1E-02	39	7.1E-04	2.9E-02	41
T57V	7.7E-04	3.4E-02	44	6.4E-04	2.7E-02	42
T57W	9.0E-04	3.3E-02	37	7.3E-04	2.8E-02	38
D58E	2.4E-03	8.0E-02	33	1.2E-03	3.8E-02	32
D58A	8.9E-03	8.4E-02	9	2.6E-03	3.6E-02	14
D58H	1.2E-02	7.9E-02	7	2.0E-03	2.2E-02	11
D58S	9.9E-03	9.8E-02	10	4.0E-03	4.7E-02	12
D58T	1.8E-02	1.8E-01	10	5.8E-03	6.0E-02	10
D58V	1.5E-02	1.4E-01	9	2.5E-03	2.7E-02	11
D58Y	1.0E-02	8.9E-02	9	2.0E-03	2.5E-02	12
A93T	2.5E-03	1.1E-01	44	1.9E-03	1.2E-01	63
A93V	3.0E-03	1.5E-01	50	2.1E-03	1.4E-01	67
A94S	1.3E-03	4.6E-02	35	1.1E-03	4.7E-02	43
T96A	3.9E-03	1.4E-01	36	2.9E-03	1.6E-01	55
T96F	3.1E-03	1.6E-01	52	2.4E-03	2.0E-01	83
T96L	1.2E-03	4.6E-02	38	1.1E-03	5.7E-02	52
T96Q	2.6E-03	9.1E-02	35	2.0E-03	9.2E-02	46
T96S	1.6E-03	5.3E-02	33	1.2E-03	5.3E-02	44
T96E	1.2E-02	無結合	ND	9.3E-03	無結合	ND
T96G	1.4E-02	2.9E-01	21	8.4E-03	2.1E-01	25
T96I	6.9E-04	3.6E-02	52	4.2E-04	2.4E-02	57
T96M	1.6E-03	6.7E-02	42	9.7E-04	4.7E-02	49
T96V	4.7E-04	2.1E-02	45	3.6E-04	1.4E-02	40
T96W	2.4E-03	9.6E-02	40	1.3E-03	7.0E-02	54
T96Y	5.4E-04	2.4E-02	45	3.5E-04	1.7E-02	50
Y98F	5.3E-04	4.0E-02	75	2.6E-04	2.2E-02	84
Y98L	1.4E-03	4.0E-02	28	8.6E-04	3.1E-02	36
Y98W	2.2E-03	1.2E-01	55	1.3E-03	5.8E-02	45
S100D	4.4E-03	2.8E-01	64	2.0E-03	1.4E-01	70
S100A	2.5E-04	1.1E-02	45	2.1E-04	9.9E-03	48
S100E	3.1E-03	無結合	ND	1.3E-03	3.2E-01	253
S100K	3.2E-03	1.8E-01	54	1.2E-03	8.3E-02	69
S100L	7.8E-04	4.3E-02	55	4.5E-04	2.8E-02	62
S100M	5.6E-04	3.2E-02	57	2.4E-04	1.6E-02	68
S100Q	1.9E-03	1.3E-01	68	8.4E-04	5.8E-02	69
S100W	6.2E-04	3.1E-02	49	2.9E-04	1.5E-02	51
L100aM	1.5E-02	6.2E-01	42	1.3E-02	5.1E-01	41

L100aV	9.3E-04	3.7E-02	40	*7.0E-04*	2.7E-02	39
T100bE	7.1E-04	3.2E-02	45	4.9E-04	2.5E-02	51
T100bL	3.7E-03	1.4E-01	38	3.2E-03	1.8E-01	56
W100cA	1.0E-02	5.0E-01	50	6.2E-03	5.0E-01	81
W100cE	7.5E-03	3.5E-01	47	4.2E-03	3.0E-01	71
W100cF	3.6E-03	1.6E-01	44	2.4E-03	1.5E-01	63
W100cG	9.2E-03	4.2E-01	46	5.1E-03	3.8E-01	75
W100cH	1.0E-02	2.9E-01	29	7.1E-03	2.8E-01	39
W100cK	4.6E-03	4.6E-01	100	5.0E-03	3.5E-01	70
W100cL	6.4E-03	4.6E-01	72	5.1E-03	4.3E-01	84
W100cQ	9.0E-03	5.0E-01	56	5.9E-03	5.0E-01	85
W100cS	3.7E-03	2.1E-01	57	2.2E-03	1.6E-01	73
W100cT	3.5E-03	1.8E-01	51	2.3E-03	1.5E-01	65
W100cY	2.1E-03	9.0E-02	43	1.5E-03	7.5E-02	50
W100cD	7.3E-03	1.4E-01	19	3.0E-03	1.3E-01	45
W100cM	9.6E-03	5.3E-01	55	1.8E-03	1.1E-01	59
W100cR	8.0E-03	3.1E-01	39	1.4E-03	4.6E-02	33
W100cV	8.2E-03	5.0E-01	61	2.4E-03	1.8E-01	76
Y100dF	2.3E-03	6.0E-02	26	1.7E-03	5.7E-02	34
S101A	1.7E-03	6.2E-02	36	1.3E-03	5.8E-02	45
S101E	1.8E-04	7.8E-03	44	9.4E-05	3.4E-03	36
S101L	2.5E-03	1.0E-01	40	1.5E-03	7.7E-02	52
S101M	1.1E-03	4.8E-02	44	6.8E-04	3.7E-02	54
S101Q	5.5E-04	2.5E-02	45	3.8E-04	1.6E-02	43
S101T	5.7E-04	2.5E-02	44	3.6E-04	1.9E-02	54
S101V	7.3E-04	3.2E-02	43	5.8E-04	2.6E-02	45
S101W	7.0E-05	1.2E-03	17	9.7E-05	8.6E-04	9
Y102T	1.7E-03	6.5E-02	38	1.2E-03	6.0E-02	50

ND：未確定

【0494】 表4.在pH 6.0和pH 7.4下T0263018B11單取代變體對人和食蟹猴FcRn的親和力（K_D值）

ISVD名稱	取代 (Kabat)	人FcRn			食蟹猴FcRn			選擇用於格式化和體內測試
		pH 6.0	pH 7.4	pH 7.4/6.0	pH 6.0	pH 7.4	pH 7.4/6.0	
		K_D (M)	K_D (M)	比率	K_D (M)	K_D (M)	比率	
T0263018B11	親本	7.3E-09	6.0E-07	82	7.2E-09	4.3E-07	60	
T026301028	T96L	1.5E-08	1.1E-06	73	1.1E-08	7.5E-07	68	
T026301029	S52aK	7.4E-08	7.2E-06	97	4.9E-08	5.1E-06	104	
T026301030	S31E	1.9E-08	2.5E-06	132	1.4E-08	1.0E-06	71	
T026301031	A33E	3.3E-08	7.0E-06	212	5.0E-08	3.5E-05	700	
T026301032	F29L	2.1E-08	2.1E-06	100	1.6E-08	1.4E-06	88	
T026301033	S100D	9.0E-08	4.7E-05	522	6.7E-08	ND	NA	

T026301034	W100cT	6.4E-08	5.8E-06	91	4.4E-08	2.9E-06	66	
T026301035	G55E	2.1E-08	1.8E-06	86	1.9E-08	1.3E-06	68	
T026301036	G26T	2.1E-08	3.0E-06	143	1.9E-08	2.3E-06	121	
T026301037	W100cK	3.1E-07	ND	NA	1.7E-07	ND	NA	
T026301038	S52aQ	1.5E-08	1.7E-06	113	1.2E-08	8.6E-07	72	是
T026301039	W100cS	4.9E-08	6.1E-06	125	3.3E-08	1.2E-06	36	是
T026301040	A33D	1.7E-08	5.6E-06	329	3.3E-08	2.8E-05	848	
T026301041	F27V	1.9E-08	1.8E-06	95	1.6E-08	1.1E-06	69	
T026301042	T28E	3.6E-08	3.2E-06	89	3.3E-08	2.1E-06	64	
T026301043	G53E	1.5E-08	1.3E-06	87	1.6E-08	8.6E-07	54	

ND：未確定

NA：不可用

【0495】 基於親和力資料，產生了一組無標籤ISVD組合變體，其包含突變G26T、S31E、A33D、S52aQ、S100D、W100cS和W100cK的所有可能組合，包括所有6個位置的親本胺基酸。此外，還探索了相同Kabat位置上的一些另外的單個變體，即S31D、S100E和W100cR。產生含有這些無標籤ISVD變體的周質提取物，並在pH 6.0下測定解離速率（見表5）。選擇19種變體進行純化，並藉由pH 6.0和pH 7.4下的親和力測定（參見表6）和TSA（未顯示）進一步表徵。根據親和力資料，選擇FcRn ISVD T0263018B11的5種變體（包括單個和組合變體）進行格式化和體內表徵（參見實例8和10）。

【0496】 表5.在pH 6.0下T0263018B11組合變體對人FcRn的解離速率分析

ISVD名稱	**取代 (Kabat)**	**在pH 6.0下對人FcRn的koff (1/s)**
T0263018B11	親本	8.0E-04
T026301049	G26T,S31E,A33D,S100D	無結合
T026301050	G26T,S52aQ,S100D	2.9E-02
T026301051	A33D,S100D	1.2E-02
T026301052	G26T,S31E,A33D	5.6E-03
T026301053	G26T,S31E,A33D,W100cK	無結合
T026301054	G26T,S31E,S52aQ,S100D	4.1E-02
T026301055	G26T,A33D,W100cK	無結合
T026301056	G26T,S31E,A33D,S52aQ,S100D,W100cK	無結合
T026301057	S31E,S52aQ,W100cS	1.6E-02
T026301058	G26T,S31E,S52aQ,S100D,W100cK	無結合
T026301059	S31E,A33D,S52aQ,S100D,W100cS	3.9E-02
T026301060	S31E,S100D,W100cS	3.4E-02
T026301061	G26T,S100D	1.1E-02

ISVD名稱	取代 (Kabat)	在pH 6.0下對人FcRn的koff (1/s)
T026301062	G26T,A33D,S100D	無結合
T026301063	G26T,S52aQ	5.0E-03
T026301064	A33D,S52aQ	4.6E-04
T026301065	G26T,S31E,A33D,S52aQ,S100D	無結合
T026301066	S31E,S100D,W100cK	無結合
T026301067	G26T,A33D,S52aQ,W100cK	6.1E-03
T026301068	A33D,S52aQ,S100D,W100cK	無結合
T026301069	A33D,S52aQ,W100cS	1.7E-03
T026301070	S31E,A33D,S52aQ,W100cS	4.6E-03
T026301071	G26T,S31E,S100D,W100cS	4.9E-02
T026301072	A33D,S52aQ,S100D,W100cS	1.5E-02
T026301073	S100E	3.2E-03
T026301074	G26T,S31E,S100D	1.3E-02
T026301075	G26T,S31E	2.3E-03
T026301076	A33D,S52aQ,W100cK	3.0E-03
T026301077	G26T,S31E,A33D,S52aQ,W100cK	無結合
T026301078	S31E,A33D,S52aQ,S100D	9.5E-03
T026301079	S52aQ,W100cS	6.5E-03
T026301080	A33D,W100cS	5.1E-03
T026301081	G26T,W100cS	8.8E-03
T026301082	G26T,S100D,W100cS	5.4E-02
T026301083	S31E,S52aQ,S100D,W100cS	6.7E-02
T026301084	S100D,W100cS	2.1E-02
T026301085	S52aQ,S100D	6.6E-03
T026301086	S31E,A33D,S100D	1.3E-02
T026301087	S31E,A33D,S52aQ	1.1E-03
T026301088	A33D,W100cK	9.3E-03
T026301089	S100D,W100cK	2.8E-02
T026301090	G26T,S52aQ,W100cK	3.3E-02
T026301091	S31E,A33D,W100cS	6.2E-03
T026301092	A33D,S100D,W100cK	無結合
T026301093	G26T,A33D,W100cS	無結合
T026301094	G26T,S31E,A33D,S52aQ,W100cS	1.0E-02
T026301095	S31E,A33D,S100D,W100cS	無結合
T026301096	S52aQ,S100D,W100cS	3.4E-02
T026301097	G26T,S31E,S52aQ	6.7E-03
T026301098	S31D	1.3E-02
T026301099	S31E,A33D	1.5E-03
T026301100	A33D,S52aQ,S100D	3.9E-03
T026301101	G26T,S100D,W100cK	無結合
T026301102	S31E,A33D,W100cK	1.1E-02
T026301103	G26T,S52aQ,W100cS	2.1E-02
T026301104	S31E,S52aQ,S100D,W100cK	無結合
T026301105	G26T,S31E,W100cS	1.1E-02
T026301106	G26T,A33D,S52aQ,S100D,W100cS	無結合

ISVD名稱	取代 (Kabat)	在pH 6.0下對人FcRn的koff (1/s)
T026301107	G26T,A33D,S52aQ,W100cS	4.5E-03
T026301108	G26T,S31E,S52aQ,S100D,W100cS	無結合
T026301109	G26T,A33D,S52aQ	1.3E-03
T026301110	S31E,S52aQ,S100D	1.4E-02
T026301111	S31E,S52aQ	3.2E-03
T026301112	S31E,A33D,S52aQ,W100cK	7.2E-03
T026301113	S31E,S52aQ,W100cK	2.1E-02
T026301114	G26T,S31E,S100D,W100cK	無結合
T026301115	G26T,A33D,S100D,W100cK	無結合
T026301116	S31E,A33D,S100D,W100cK	無結合
T026301117	S31E,W100cS	6.7E-03
T026301118	A33D,S100D,W100cS	無結合
T026301119	G26T,S52aQ,S100D,W100cS	1.1E-01
T026301120	G26T,S31E,A33D,S52aQ,S100D,W100cS	無結合
T026301121	G26T,S31E,A33D,S52aQ	1.8E-03
T026301122	W100cR	5.7E-03
T026301123	G26T,A33D	5.4E-03
T026301124	G26T,S31E,S52aQ,W100cK	5.9E-02
T026301125	S31E,W100cK	8.2E-03
T026301126	G26T,W100cK	1.0E-02
T026301127	G26T,S31E,A33D,W100cS	9.5E-03
T026301128	S52aQ,S100D,W100cK	3.2E-02
T026301129	S31E,A33D,S52aQ,S100D,W100cK	無結合
T026301130	G26T,S31E,A33D,S100D,W100cS	無結合
T026301131	G26T,A33D,S100D,W100cS	無結合

【0497】 表6.在pH 6.0和pH 7.4下T0263018B11組合變體對人和食蟹猴FcRn的親和力

ISVD名稱	取代 (Kabat)	人FcRn			食蟹猴FcRn			選擇用於格式化和體內測試
		pH 6.0	pH 7.4	pH 7.4/6.0	pH 6.0	pH 7.4	pH 7.4/6.0	
		K_D (M)	K_D (M)	比率	K_D (M)	K_D (M)	比率	
T026301057	S31E, S52aQ, W100cS	3.9E-07		NA	2.6E-07		NA	
T026301063	G26T, S52aQ	6.2E-08		NA	4.1E-08		NA	
T026301064	A33D, S52aQ	*9.4E-09*	*3.7E-06*	394	3.8E-09	2.4E-06	632	
T026301069	A33D, S52aQ, W100cS	5.5E-08		NA	2.3E-08		NA	
T026301070	S31E, A33D, S52aQ, W100cS	1.5E-07		NA	1.4E-07		NA	
T026301073	S100E	1.2E-07		NA	5.9E-08		NA	是
T026301075	G26T, S31E	4.7E-08	*5.6E-06*	119	2.1E-08	3.1E-06	148	
T026301076	A33D, S52aQ, W100cK	1.2E-07		NA	3.7E-08		NA	

T026301079	S52aQ, W100cS	*1.2E-07*		NA	7.6E-08	5.9E-06	78	
T026301080	A33D, W100cS	1.5E-07		NA	1.3E-07		NA	
T026301087	S31E, A33D, S52aQ	2.5E-08		NA	2.0E-08		NA	
T026301091	S31E, A33D, W100cS	2.5E-07		NA	1.6E-07		NA	是
T026301098	S31D	*2.0E-07*		NA	1.4E-07		NA	
T026301099	S31E, A33D	3.0E-08		NA	3.0E-08		NA	
T026301100	A33D, S52aQ, S100D	1.4E-07		NA	9.8E-08		NA	
T026301103	G26T, S52aQ, W100cS	2.9E-07		NA	1.3E-07		NA	是
T026301111	S31E, S52aQ	*7.7E-08*	*5.4E-06*	70	4.8E-08	5.0E-06	104	
T026301117	S31E, W100cS	1.7E-07		NA	1.1E-07		NA	
T026301122	W100cR	1.6E-07		NA	8.1E-08		NA	
T0263018B11	親本	7.3E-09	6.0E-07	82	7.2E-09	4.3E-07	60	是

空白儲存格：可能由於低結合未測定到親和力；*斜體和底線*：指示性值；NA：不可用。

【0498】 6.5 實例5：藉由表面等離子體共振（SPR）進行五價ISVD的親和力測定

【0499】 選擇T0263018B11 ISVD構建塊的某些獲得的突變變體，以用於藉由與一個或多個參考ISVD構建塊（「REF」，不結合FcRn）連接來進一步格式化以產生五價ISVD形式。純化的五價ISVD構築體對人和食蟹猴FcRn的親和力藉由類似的測定並且在與實例3中對單價ISVD所述的相同條件下測定。親和力如表7所示。

【0500】 表7.在pH 6.0和pH 7.4下五價ISVD形式對人和食蟹猴FcRn的親和力

五價ISVD構築體名稱	構築體中存在的結合FcRn的ISVD構建塊（FcRn）	形式	對人FcRn的K_D (M)		對食蟹猴FcRn的K_D (M)	
			pH 6.0	pH 7.4	pH 6.0	pH 7.4
T026301220	T0263018B11(E1D,G26T,S52aQ,W100cS)	(T0263018B11(E1D,G26T,S52aQ,W100cS))$_2$-(REF)$_3$	3.7E-08	*9.9E-07*	2.6E-08	*6.7E-07*
T026301230	T0263018B11(E1D,W100cS)	T0263018B11(E1D,W100cS)-(REF)$_4$	1.0E-07	*6.7E-07*	5.4E-08	*5.8E-07*
T026301233	T0263018B11(E1D,G26T,S52aQ,W100cS)	T0263018B11(E1D,G26T,S52aQ,W100cS)-(REF)$_4$	4.9E-07	*7.5E-07*	2.7E-07	*4.2E-07*

T026301234	T0263018B11(E1D)	T0263018B11(E1D)-(REF)$_4$	2.6E-08	7.4E-07	1.4E-08	4.9E-07

斜體和底線：指示性數據

【0501】 6.6 實例6：結合FcRn的ISVD T0263018B11與FcRn的結構相互作用

【0502】 結合FcRn的ISVD T0263018B11與人FcRn（24-297；N125Q）/b2M（21-119）的相互作用的結構藉由複合物的共結晶來確定。人FcRn（24-297；N125Q）/b2M（21-119）蛋白在哺乳動物細胞中產生並含有N125Q突變以避免蛋白質的N-醣基化。

【0503】 將複合物在10 mM組胺酸、150 mM NaCl pH 6中濃縮至9.5 mg/ml。使用坐滴法進行結晶。包含18% PEG80000、200 mM NaCl、50 mM TRIS pH 8.0（19ºC）、25%乙二醇作為冷凍保護劑，然後冷凍。在EIGRR-X 6M檢測器（Dectris Ltd.）上的同步加速器SOLEIL的束線Proxima1下從兩個晶體收集資料集。晶體屬於同一空間群C2，並且衍射至1.64 Å。使用autoproc（Vonrhein, C., Flensburg, C., Keller, P., Sharff, A., Smart, O., Paciorek, W., Womack, T.和Bricogne, G. (2011)）處理資料。使用autoPROC工具箱進行資料處理和分析（Acta Cryst. D67, 293-302.），其依賴於XDS（Kabsch, W. XDS. Acta Cryst. D66, 125-132 (2010)）和Aimless（P.R.Evans和G.N.Murshudov, 'How good are my data and what is the resolution?' Acta Cryst. D69, 1204-1214 (2013)）。FcRn（24-297；N125Q）/b2M（21-119）的模型以pdb結構4N0U作為參考獲得。在Maestro中構建了結合FcRn的ISVD T0263018B11的模型（Schrodinger Release 2021-4: Maestro, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2021）。分子替代使用CCP4套件（Winn等人, Acta Cryst D67 (2011), 235-242）的Phaser（Coy等人, J. Appl. Cryst. (2007) 40, 658-674）進行。使用Buster

（Buster-TNT 2.11.5, Global Phasing Ltd）的循環在1.64 Å下細化結構，然後在COOT（Emsley, P.和Cowtan, K. (2004). Acta Cryst. D60, 2126-2132.）中進行手動校正以使最終Rfree為24.3%以及Rfactor為20.7%。

【0504】 Rsym和Rmerge-兩者的公式為：

$$R = \frac{\sum_{hkl} \sum_j |I_{hkl,j} - \langle I_{hkl} \rangle|}{\sum_{hkl} \sum_j I_{hkl,j}}$$

其中是與對稱性（或弗裡德耳）相關的獨特反射觀測值的平均值。

【0505】 R和Rfree：

$$R = \frac{\sum_{hkl} |F_{hkl}^{obs} - F_{hkl}^{calc}|}{\sum_{hkl} F_{hkl}^{obs}}$$

其中F_{hkl}^{obs}和F_{hkl}^{calc}必須相對於彼此按比例縮放。R和Rfree的不同之處在於計算它們的反射集（https://strucbio.biologie.uni-konstanz.de/ccp4wiki/index.php?title=R-factors）。

【0506】 表位-互補位中涉及的殘基用一套軟體來確定：Schrodinger Release 2021-4: Maestro, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2021。將T0263018B11結合的FcRn表位與PDB（蛋白質資料庫）ID：4N0U中存在的天然配體HSA和IgG結合的表位進行比較，並且分子表面表示如圖2和圖3所示（PyMOL 2.3.0）。

【0507】 6.7 實例7：含有結合血清白蛋白的ISVD ALB23002的多價ISVD構築體的產生和藉由表面等離子體共振（SPR）的親和力測定

【0508】 基於pH 6.0和pH 7.4下的FcRn親和力，選擇多個ISVD以用於用結合HSA的ISVD構建塊ALB23002（SEQ ID NO: 35）格式化。將結合FcRn的ISVD構建塊藉由35GS連接子（SEQ ID NO: 48）連接到ALB23002，並添加*C*末端丙胺

酸。在某些形式中，還添加了結合另外的標靶的ISVD構建塊（X，Y）以表示未來可能的治療線索。這些形式在巴斯德畢赤酵母中表現並如實例3.1和3.2中所述進行純化。

【0509】 在MASS-2（Sierra感測器，Gmbh）儀器上測定純化的多價ISVD構築體對人和食蟹猴FcRn的親和力。hFcRn/hb2M和cFcRn/cb2M在生物素標籤捕獲晶片或高容量胺晶片（用中性粒蛋白預固定）上捕獲。以6種不同的濃度（在1與4000 nM之間）注射ISVD構築體，並允許以45 μL/min結合120 s，並且以45 μL/min解離600 s-3600 s。由於在pH 7.4下的結合較低，因此與pH 6.0相比，使用更高的ISVD構築體濃度來測定pH 7.4下的親和力。傳感圖的評價基於1:1 Langmuir解離模型同時擬合結合和解離速率。親和力示於表8和表9中。

【0510】 表8.在pH 6.0和pH 7.4下包含結合FcRn的ISVD（FcRn）和結合血清白蛋白的ISVD（ALB23002）的構築體對人和食蟹猴FcRn的親和力

ISVD構築體的名稱 (FcRn-35GS-ALB23002-A)	構築體中使用的結合FcRn的ISVD構建塊	對人FcRn的 K_D (M)		對食蟹猴FcRn的 K_D (M)	
		pH 6.0	pH 7.4	pH 6.0	pH 7.4
T026301161	T0263046C05(E1D)	*6.8E-09*	NA	*6.7E-09*	NA
T026301163	T0263089E01(E1D)	2.1E-07	NA	1.7E-07	NA
T026301168	T0263091G06(E1D)	1.8E-06	NA	8.1E-07	NA
T026301170	T0263018B11(E1D)	1.2E-08	4.5E-07	7.9E-09	2.9E-07
T026301185	T0263066B10(E1D)	*2.5E-07*	6.5E-06	5.7E-08	8.4E-07
T026301192	T0263018B11(E1D,S100E)	2.5E-07	極低結合	1.4E-07	*4.8E-07*
T026301195	T0263018B11(E1D,S31E,A33D,W100cS)	6.8E-07	無結合	6.7E-07	無結合
T026301196	T0263018B11(E1D,G26T,S52aQ,W100cS)	1.0E-06	極低結合	5.1E-07	極低結合
T026301197	T0263018B11(E1D,S52aQ)	7.1E-08	*2.6E-06*	4.1E-08	*2.4E-06*
T026301198	T0263018B11(E1D,W100cS)	1.1E-07	*2.5E-06*	6.7E-08	*2.9E-06*

NA：不可用；*斜體和底線*：指示性值

【0511】 表9.在pH 6.0和pH 7.4下包含結合FcRn的ISVD（FcRn）、結合

血清白蛋白的ISVD（ALB23002）和結合另外的標靶的ISVD構建塊（X，Y）的構築體對人和食蟹猴FcRn的親和力

ISVD構築體的名稱	構築體中使用的結合FcRn的ISVD構建塊	形式	對人FcRn的K_D (M)		對食蟹猴FcRn的K_D (M)	
			pH 6.0	pH 7.4	pH 6.0	pH 7.4
T026301257	T0263018B11	X-Y-FcRn-35GS-ALB23002	3.4E-08	1.2E-06	2.0E-08	7.1E-07
T026301259	T0263018B11	X-Y-FcRn-ALB23002	2.5E-08	8.3E-07	1.5E-08	4.8E-07
T026301266	T0263018B11	X-FcRn-Y-ALB23002	4.1E-08	1.6E-06	2.6E-08	8.8E-07
T026301366	T0263018B11(W100cS)	X-Y-FcRn-35GS-ALB23002	3.1E-07	NA	1.8E-07	NA

NA：不可用

【0512】 在ProteOn XPR36（BioRad Laboratories, Inc.）儀器上測定純化的多價ISVD構築體對人和小鼠血清白蛋白（分別為HSA和MSA）的親和力。將HSA/MSA(HSA：Sigma-Aldrich – Sigma，目錄號A8763；MSA：Albumin Bioscience，目錄號2601)固定在ProteOn GLC感測器晶片(Biorad Laboratories, 1765011)上。以6種不同的濃度（在1與500 nM之間）注射ISVD構築體，並允許以45 μL/min結合120 s，並且以45 μL/min解離600 s-3600 s。傳感圖的評價基於1:1 Langmuir解離模型同時擬合結合和解離速率。親和力示於表10和表11中。

【0513】 表10.在pH 6.0和pH 7.4下包含結合FcRn的ISVD（FcRn）和結合血清白蛋白的ISVD（ALB23002）的構築體對人和小鼠血清白蛋白的親和力

ISVD構築體的名稱(FcRn-35GS-ALB23002-A)	構築體中使用的結合FcRn的ISVD構建塊	對HSA的K_D (M)		對MSA的K_D (M)	
		pH 6.0	pH 7.4	pH 6.0	pH 7.4
IRR00122	參考Nanobody選殖株	5.4E-09	1.2E-08	5.8E-08	9.0E-08
T026301161	T0263046C05(E1D)	7.1E-09	1.5E-08	7.4E-08	1.3E-07
T026301163	T0263089E01(E1D)	6.6E-09	1.3E-08	9.6E-08	1.3E-07
T026301168	T0263091G06(E1D)	8.5E-09	1.6E-08	1.0E-07	1.4E-07
T026301170	T0263018B11(E1D)	6.1E-09	1.3E-08	*6.7E-08*	8.5E-08
T026301185	T0263066B10(E1D)	5.0E-09	1.0E-08	6.7E-08	9.6E-08
T026301192	T0263018B11(E1D,S100E)	5.7E-09	1.2E-08	6.4E-08	8.7E-08

T026301195	T0263018B11(E1D,S31E,A33D,W100cS)	6.1E-09	1.3E-08	7.7E-08	1.2E-07
T026301196	T0263018B11(E1D,G26T,S52aQ,W100cS)	7.4E-09	1.5E-08	8.9E-08	1.2E-07
T026301197	T0263018B11(E1D,S52aQ)	5.1E-09	1.1E-08	5.7E-08	6.9E-08
T026301198	T0263018B11(E1D,W100cS)	7.3E-09	1.5E-08	8.9E-08	*1.2E-07*

斜體和底線：指示性值

【0514】 表11.在pH 6.0和pH 7.4下包含結合FcRn的ISVD（FcRn）、結合血清白蛋白的ISVD（ALB23002）和結合另外的標靶的ISVD構建塊（X，Y）的構築體對人和小鼠血清白蛋白的親和力和解離速率

Nanobody® ISVD構築體的名稱 (FcRn-35GS-ALB23002-A)	構築體中使用的結合FcRn的Nanobody® ISVD構建塊 FcRn Nanobody®選殖株	形式	對HSA的K_D (M)		對MSA的k_d (1/s)	
			pH 6.0	pH 7.4	pH 6.0	pH 7.4
T026301257	T0263018B11	X-Y-FcRn-35GS-ALB	1.4E-08	1.1E-08	5.6E-02	5.2E-02
T026301259	T0263018B11	X-Y-FcRn-ALB	9.8E-09	732E-09	3.8E-02	3.7E-02
T026301266	T0263018B11	X-FcRn-Y-ALB	1.2E-08	8.6E-09	5.3E-02	4.8E-02
T026301366	T0263018B11(W100cS)	X-Y-FcRn-35GS-ALB	1.0E-08	7.5E-09	3.4E-02	3.5E-02

【0515】 6.8 實例8：血清PK測定的開發和優化

【0516】 在TG32（B6.Cg-Fcgrttm1Dcr Tg(FCGRT) 32Dcr/Dcr）小鼠中啟動藥動學實驗，以評價與單獨的結合血清白蛋白的ISVD（ALB23002，SEQ ID NO: 35）或與結合另外的標靶的ISVD（X，Y）組合或與對照ISVD（REF）基因融合的pH依賴性結合FcRn的ISVDC的半衰期。開發了一種特異性和靈敏的配體結合測定法來測量小鼠血清中所有構築體的濃度。

【0517】 將鏈黴親和素包被的MSD GOLD 96孔SMALLSPOT®板（Meso Scale Discovery）在RT下用Superblock T20TM（Thermo Scientific）封閉30分鐘。然後將板洗滌並在RT下以600 rpm與針對不同ISVD構建塊的架構的1.0 μg/mL生物素化通用mAb培育1小時。在合併的小鼠血清中製備校準物和QC。洗滌板後，

將校準物、QC和樣品在PBS 0.1%酪蛋白中以20的MRD施加到板上，並在RT和600 rpm下培育1小時。洗滌後，將板在RT下以600 rpm與針對特定ISVD構建塊的2.0 μg/mL磺基標記的mAb培育1小時，這取決於所評價的形式。洗滌板後，添加2x MSD讀取緩衝液（Meso Scale Discovery），並在扇形成像儀Quickplex SQ 120（Meso scale Discovery）上讀取板。

【0518】 對於使用人IgG（hIVIG；Privigen®）混合物模擬內源性IgG競爭的體內實驗，評價hIgG測定干擾。

【0519】 6.9 實例9：雙特異性ISVD構築體在轉基因小鼠中的藥動學

【0520】 向六至八隻Tg32小鼠（B6.Cg-Fcgrttm1Dcr Tg(FCGRT) 32Dcr/DcrJ）的尾部靜脈內注射1.9 mg/kg雙特異性ISVD構築體。雙特異性ISVD構築體由2個基因融合的ISVD結構域組成，N末端是陰性對照（IRR）ISVD或靶向FcRn的ISVD（FcRn），並且*C*末端是靶向白蛋白的ISVD（Alb23002）。

【0521】 在不同時間點（每個時間點2只小鼠）取血並製備血清。如實例8所述，藉由ELISA分析血清樣品是否存在雙特異性ISVD構築體。結果示於圖4中。

【0522】 半衰期值是藉由在機制模型中估計體內內體FcRn親和力獲得的，並在表12中報告。

【0523】 我們可以從結果中得出結論，與僅包含結合白蛋白的ISVD的構築體相比，包含結合FcRn和結合白蛋白的ISVD的雙特異性ISVD的半衰期可以顯著改善。FcRn-Alb23002雙特異性ISVD的半衰期長達8.2天（對於T026301170，其含有結合FcRn的ISVD T0263018B11），而對照組（IRR-Alb23002）為2.4天。

【0524】 表12.雙特異性ISVD構築體（抗FcRn-Alb23002形式）的計算半衰期（天數）

	IRR00122	T026301170	T026301185	T026301168	T026301163	T026301161
$t_{1/2}$ (天)	2.4	8.2	5.3	2.7	2.1	1.2

【0525】 6.10 實例10：包含T0263018B11的突變變體的雙特異性ISVD構築體在小鼠中的藥動學

【0526】 向兩至八隻Tg32小鼠（B6.Cg-Fcgrttm1Dcr Tg(FCGRT) 32Dcr/DcrJ）的尾部靜脈內注射用1.9 mg/kg雙特異性ISVD構築體。雙特異性ISVD構築體由2個基因融合的ISVD結構域組成，N末端是陰性對照（IRR）ISVD或靶向FcRn的ISVD（FcRn），並且*C*末端是靶向白蛋白的ISVD（ALB23002）。靶向FcRn的ISVD是親本序列，或在中性pH下親和力降低的突變變體（參見實例4）。

【0527】 在不同時間點（每個時間點2只小鼠）取血並製備血清。如實例8所述，藉由ELISA分析血清樣品是否存在雙特異性ISVD構築體。結果示於圖5中。半衰期值是藉由在機制PBPK模型中估計體內內體FcRn親和力獲得的，並在表13中報告。

【0528】 我們可以從結果中得出結論，與對照（IRR-Alb23002-IRR0122）ISVD相比，在包含T0263018B11的突變變體和結合白蛋白的ISVD的雙特異性ISVD構築體中，半衰期顯著改善。

【0529】 對於所有評價的突變變體，與對照（IRR-Alb）相比，半衰期至少提高了2.2倍，最多提高了3.7倍。

【0530】 表13.雙特異性ISVD構築體（抗FcRn T0263018B11-Alb23002形式或T0263018B11-Alb23002形式的突變變體）的計算半衰期

	IRR00122	T026301170	T026301192	T026301195	T026301196	T026301197	T026301198
$t_{1/2}$ (天)	2.4	8.2	7.5	5.4	6.2	7.7	8.8

【0531】 6.11 實例11：包含結合FcRn的ISVD（FcRn）、結合血清白蛋白的ISVD（ALB23002）和結合另外的標靶的ISVD構建塊（X，Y）的多價ISVD構築體在小鼠中的藥動學

【0532】 為了模擬與hIgG的相關競爭，向Tg32小鼠（B6.Cg-Fcgrttm1Dcr Tg(FCGRT) 32Dcr/DcrJ）預載入純化的hIgG（hIVIG；Privigen®）的混合物。將Privigen®每週靜脈內注射一次，其中第一次投予在PK研究開始前2天。總共投予了3次250 mg/kg的Privigen®注射，在研究期間產生了生理相關的hIgG血清濃度（資料未顯示）。所有組均接受Privigen®治療，並且另一組未投予Privigen®。該組允許評價hIgG對PK的影響，這在結合FcRn的ISVD和IgG Fc競爭相同表位的情況下是可以預期的。

【0533】 在第一次Privigen®投予後兩天，向4至6只Tg32小鼠（B6.Cg-Fcgrttm1Dcr Tg(FCGRT) 32Dcr/DcrJ）的尾部靜脈內注射等摩爾量的多價ISVD構築體，所述多價ISVD構築體由3至4個基因融合的ISVD結構域組成（這些構築體中使用的形式和構建塊在上面的實例7中描述）。每個構築體包含2個針對不同潛在治療相關標靶的ISVD結構域（X，Y），其融合到單獨的結合白蛋白的ISVD（Alb23002）（三價）或結合FcRn的ISVD（FcRn）和結合白蛋白的ISVD（Alb23002）的組合（四價）。此外，還投予了含有3個非靶向ISVD（IRR）和一個結合白蛋白的ISVD（Alb23002）的四價對照ISVD（IRR00164）。

【0534】 在不同時間點（每個時間點2只小鼠）取血並製備血清。如實例7

所述，藉由ELISA分析血清樣品是否存在多價ISVD構築體。

【0535】 結果示於圖6中。半衰期值是藉由在機制PBPK模型中估計體內內體FcRn親和力獲得的，並在表14中報告。

【0536】 與僅包含結合白蛋白的ISVD的對照ISVD構築體相比，在包含針對潛在相關治療性標靶的ISVD結構域的多價ISVD構築體中，結合FcRn的ISVD與結合白蛋白的ISVD的組合顯著改善了半衰期。結合FcRn的ISVD的位置以及結合FcRn的ISVD和結合白蛋白的ISVD之間的連接子長度不影響構築體的藥動學特性（半衰期）。此外，半衰期不受相關水準的hIgG的存在的影響，這表明與IgG Fc所結合的表位相比，結合FcRn的ISVD結合不同表位。對於所有評價的多價ISVD構築體，與對照ISVD形式相比，半衰期提高了2倍。

【0537】 表14.在Tg32小鼠中評價的多價ISVD構築體的形式和計算的半衰期

	IRR00164	F027301978	T02601257*	T026301259	T026301266	T026301366$
形式	IRR-IRR-IRR-Alb23002	X-Y-Alb23002	X-Y-FcRn-Alb23002	X-Y-FcRn-Alb23002	X-FcRn-Y-Alb23002	-
FcRn-Alb之間的連接子	NA	NA	35GS	9GS	NA	35GS
$t_{1/2}$ (天)	1.5	2.4	4.9	4.4	5.3	4.1

*在存在和不存在Privigen®的情況下評價T02601257

$T026301366含有結合FcRn的VHH 18B11的pH工程化變體

【0538】 6.12 實例12：包含T0263018B11的pH工程化變體的多價結合FcRn的ISVD構築體的藥動學

【0539】 向六至九隻Tg32小鼠（B6.Cg-Fcgrttm1Dcr Tg(FCGRT)32Dcr/DcrJ）的尾部靜脈內注射4.5 mg/kg多價ISVD構築體。多價ISVD構築

體由5個基因融合的ISVD結構域組成，其包含一個或兩個靶向FcRn的ISVD（FcRn）和陰性對照（IRR）ISVD，或僅含有陰性對照（IRR）ISVD（IRR00245）的對照構築體。靶向FcRn的ISVD是親本序列，或在生理pH下親和力降低的突變變體（參見實例4）。

【0540】 在不同時間點（每個時間點2-3只小鼠）取血並製備血清。如實例8所述，藉由ELISA分析血清樣品是否存在ISVD構築體。結果示於圖7中。半衰期值是藉由在機制PBPK模型中估計體內內體FcRn親和力獲得的，並在表15中報告。

【0541】 與對照（IRR00245）ISVD構築體相比，包含T0263018B11或T0263018B11突變變體的多價ISVD構築體顯示出改進的半衰期。

【0542】 表15.在Tg32小鼠中評價的多價ISVD構築體的形式和計算的半衰期

	IRR00245	T02601230	T02601233	T026301234	T026301220
形式	$(IRR)_5$	FcRn-$(IRR)_4$	FcRn-$(IRR)_4$	FcRn-$(IRR)_4$	$(FcRn)_2$-$(IRR)_3$
$T_{1/2}$ (小時)	15	48	41	102*	49

*由於曲線擬合不佳，不確定性更高

【0543】 6.13 實例13：本發明多肽構築體的組成

【0544】 6.13.1 根據本發明特定實施例的多肽中的Fc結構域

【0545】 根據本發明的多肽（如上所述的多特異性多肽）還可以包含IgG的Fc結構域，如本文所述。IgG的Fc結構域是指免疫球蛋白G重鏈的*C*末端非抗原結合區，其含有至少一部分恒定區。在特定實施例中，Fc結構域可以是天然Fc區，即，它存在於天然抗體中，或者它可以是變體Fc區，包含與天然Fc結構域相比的一個或多個改變、突變或變異。在特定實施例中，IgG的Fc結構域也可以

是天然Fc結構域的片段或變體Fc結構域的片段。

【0546】 **6.13.1.1. 免疫球蛋白G（IgG）的天然（即野生型）Fc結構域**

【0547】 在某些實施例中，如本文所述的多肽包含人IgG的天然Fc結構域，如較佳地人IgG4的天然Fc（例如Uniprot序列P01861，SEQ ID NO: 129）。產生包含至少一個此類天然Fc結構域的多肽，並測試其有益的PK特性。

【0548】 **6.13.1.2. 效應子功能降低的變體Fc結構域**

【0549】 在某些具體實施例中，根據本發明的多肽包含變體Fc結構域，其相對於未修飾的親本Fc分子對Fc配體具有改變的結合性質。例如，本文所述的多肽可包含一個或多個胺基酸殘基234、235、236、237、297、318、320和322被不同的胺基酸殘基取代的Fc區，使得變體Fc區對效應配體（例如Fc受體或補體的C1組分）具有改變的親和力，如均為Winter等人的美國專利號5,624,821和5,648,260中所述。

【0550】 在特定實施例中，本發明的多肽包含具有降低的效應子功能的Fc變體結構域，特別是殘基234和235取代為丙胺酸的所謂的「FALA」或「LALA」Fc突變體。額外的任選突變包括精胺酸殘基409取代為離胺酸，缺失離胺酸殘基447。在其他實施例中，Fc變體結構域包含本文所述的所謂的「FALA」突變和S228P突變。這些Fc變體被稱為「pFALA」。

【0551】 產生包含至少一個具有上述突變的Fc結構域的多肽，並測試其有益的PK特性，如下文實例16所述。

【0552】 **6.13.1.3. 對FcRn受體結合親和力提高的IgG的變體Fc結構域**

【0553】 在特定實施例中，根據本發明的多肽包含Fc變體結構域，與天然Fc結構域相比，其顯示出與FcRn受體的改進結合。這種Fc變體包括在一個或多

個Fc區域殘基259、308、428和434處具有取代的那些。增加Fc與FcRn結合的其他變體包括：250E、250Q、428L、428F、250Q/428L（Hinton等人, 2004, J. Biol. Chem. 279(8): 6213-6216，Hinton等人, 2006, Journal of Immunology 176:346-356）、256A、272A、286A、305A、307A、307Q、311A、312A、376A、378Q、380A、382A、434A（Shields等 人, Journal of Biological Chemistry, 2001, 276(9):6591-6604）。

【0554】 在某些特定實施例中，根據本發明的多肽包含Fc變體結構域，其中甲硫胺酸428被離胺酸取代，天門冬醯胺酸434被絲胺酸取代。

【0555】 產生包含至少一個具有上述突變的Fc結構域的多肽，並測試其有益的PK特性。

【0556】 6.13.1.4. 與FcRn受體的結合降低或沒有結合的IgG的變體Fc結構域

【0557】 在特定實施例中，根據本發明的多肽包含Fc變體結構域，與天然Fc結構域相比，其顯示出與FcRn受體的結合減少或不結合。這種Fc變體包括在一個或多個Fc區域殘基253、310和453處具有取代的那些。

【0558】 在特定實施例中，根據本發明的多肽包含Fc變體結構域，其中異白胺酸428被丙胺酸取代，組胺酸310被丙胺酸取代，組胺酸453被丙胺酸取代，任選地與組胺酸453被丙胺酸取代組合。

【0559】 產生包含至少一個Fc結構域的多肽，並測試其有益的PK特性。

【0560】 6.14 實例14：包含結合FcRn的ISVD和IgG4 Fc結構域的融合蛋白構築體的產生和表現

【0561】 與IgG4的Fc結構域連接的結合FcRn的Nanobody®VHH（ISVD）的不對稱融合蛋白是使用本領域通常已知的杵臼技術產生的（例如，Genentech的專利公開WO 1996/27011以及Ridgway, J B等人,「'Knobs-into-holes' engineering of antibody CH3 domains for heavy chain heterodimerization.」 Protein engineering 9,7 (1996): 617-21和Merchant等人,「*An efficient route to human bispecific IgG*」 Nature Biotechnology 16, (1998): 677–681的科學出版物中所述）。

【0562】 將使用各自攜帶特定BpiI限制性位點的正向引物和反向引物的特定組合藉由PCR獲得的結合FcRn的Nanobody® VHH和/或對照Nanobody® VHH和IgG4的Fc結構域的DNA片段藉由金門選殖（Engler C, Marillonnet S. Golden Gate cloning. Methods Mol Biol. 2014;1116:119-31）選殖在適當的表現載體中。Sanger序列確認後，將質體DNA轉染到CHOEBNALT85細胞（QMCF Technology）中以用於蛋白質產生。使用蛋白質A捕獲步驟，然後進行離子交換和/或體積排阻層析純化步驟從細胞上清液中純化Nanobody®VHH-Fc融合蛋白。

【0563】 構築體中的Fc結構域是IgG4 pFALA Fc骨架序列變體（具有所謂的FALA突變和突變S228P的Fc變體），其具有本文所述的杵臼突變，而所使用的FcRn Nanobody®VHH在每種情況下都是本文所述的T0263018B11序列。這些融合蛋白中的Nanobody® VHH序列藉由連接子（如本文詳細描述）融合到Fc鏈的*N*和/或*C*末端，即藉由IgG1鉸鏈（即，分別參見SEQ ID NO: 126和/或GS連接子，即35GS，SEQ ID NO: 48（參見圖8））。這些構築體之一（即TP049）在Fc骨架序列中包含另外的胺基酸差異或變異（即I253A、H310A、H435A），圖8中指示為IgG Fc（IHH）。該Fc序列變體用於測試未顯示藉由其Fc結構域與FcRn結合的構築體，並將在本文中進一步稱為非結合Fc變體。作為對照，產生

Nanobody®VHH-Fc融合蛋白，其包含測試構築體的相同組成，不同的是，與FcRn結合的Nanobody® VHH被替代為不與FcRn或任何其他預期標靶結合的Nanobody® VHH（即，IgG4 pFALA Fc骨架序列的變體與兩個不與FcRn結合的Nanobody®VHH連接，參見例如圖8，構築體TP003和TP008）。

【0564】 6.15 實例15：Nanobody®VHH（ISVD）-Fc融合多肽構築體（IgG4 pFALA）的FcRn結合研究

【0565】 產生了一組Nanobody®VHH（ISVD）-Fc融合蛋白，其通常由與 (i) 特異性結合FcRn的Nanobody® VHH（SVD）和 (ii) 不結合FcRn或任何其他設想標靶但僅包含在多肽構築體中的Nanobody® VHH（ISVD）連接的IgG4 Fc結構域組成，以產生與相應測試構築體相似的大小（即分子量），如上所述（TP003、TP008、TP048、TP049和TP050）。

【0566】 Nanobody®VHH-Fc蛋白藉由在Biacore 8K+儀器上在pH 6.0和pH 7.4下對人FcRn的親和力測定來表徵。對於親和力測量，在S系列感測器晶片SA上捕獲約80 RU的生物素化人FcRn。以9種不同的濃度（在0.5與1500 nM之間）注射Nanobody®VHH-Fc融合蛋白，並允許以30 μL/min結合120 s並解離600 s。傳感圖的評價基於二價分析物擬合。在pH 6.0和pH 7.4下對人FcRn的親和力如表16和表17所示。所有構築體在pH 6.0和pH 7.4下均顯示出對FcRn的特異性結合。

【0567】 表16：pH 6.0下Nanobody®VHH（ISVD）-Fc融合構築體的FcRn親和力

單循環動力學1溶液	ka1 (1/M)	kd1 (1/s)	ka2 (1/RU)	kd2 (1/s)	KD1 (M)	KD2 (M)
TP003	1.4E+05	2.2E-01	8.3E-05	4.9E-04	1.5E-06	5.9E+00
TP048	3.0E+04	9.0E-03	4.0E+01	5.5E+01	3.0E-07	1.4E+00

TP049	1.3E+04	1.8E-03	1.1E-03	3.2E-02	1.4E-07	2.9E+01
TP050	2.3E+04	5.2E-03	2.1E+01	2.5E+01	2.2E-07	1.2E+00

【0568】 表17：pH 7.4下Nanobody®VHH（ISVD）-Fc融合構築體的FcRn親和力

單循環動力學1溶液	**ka1 (1/M)**	**kd1 (1/s)**	**ka2 (1/RU)**	**kd2 (1/s)**	**KD1 (M)**	**KD2 (M)**
TP003	*9.3E+05*	*1.8E+01*	*5.4E-05*	*2.3E-04*	*1.9E-05*	*4.3E+00*
TP048	1.6E+04	5.6E-02	1.2E-05	7.8E-04	3.5E-06	6.4E+01
TP049	8.6E+03	5.0E-02	1.1E-06	1.2E-06	5.8E-06	1.1E+00
TP050	7.5E+03	6.0E-02	4.1E-05	3.7E-04	8.0E-06	9.1E+00

斜體和底線：指示性值

【0569】 在pH 6.0和pH 7.4下，使用不同包被密度的FcRn（約80、約500、約1500、約3000、約5000 RU）在Biacore 8K+儀器上進行解離速率分析。對於包含結合FcRn的Nanobody®VHH T0263018B11和完整Fc的Fc融合構築體（構築體TP048和TP050），如果表面上的FcRn密度增加（高達5000 RU，見圖9），則解離速率（kd1）較慢，這表明藉由Nanobody®VHH T0263018B11和Fc結構域同時結合FcRn而產生親合力效應。對於包含非結合Fc變體結構域的TP049，未檢測到這種較慢的解離速率（表18和表19）。

【0570】表18： 在pH 6.0下對不同密度的人FcRn測定的Nanobody®VHH-Fc融合構築體的解離速率

	約80 RU		約500 RU		約1500 RU		約3000 RU		約5000 RU	
	kd1 (s^{-1})	kd2 (s^{-1})	kd1 (s^{-1})	kd2 (s^{-1})	kd1 (s^{-1})	kd2 (s^{-1})	kd1 (s^{-1})	kd2 (s^{-1})	kd1 (s^{-1})	kd2 (s^{-1})
TP048	9.0E-03	5.5E+01	5.6E-04	3.2E+01	2.1E-04	2.2E-02	8.1E-05	7.7E-03	3.2E-05	1.7E-02
TP049	1.8E-03	3.2E-02	1.7E-03	3.9E-02	9.3E-04	1.5E-04	9.3E-04	6.4E-06	7.5E-04	1.0E-04
TP050	5.2E-03	2.5E+01	5.8E-04	2.9E+01	3.8E-04	1.5E+00	1.8E-04	4.3E-03	2.4E-05	2.0E-02
TP008	6.5E-01	1.9E-02	2.0E-02	5.1E+01	1.3E-02	6.4E-04	5.7E-03	2.1E-03	5.6E-03	2.5E+00

【0571】 **表19： 在pH 7.4下對不同密度的人FcRn測定的Nanobody®VHH-Fc融合構築體的解離速率**

	約80 RU		約500 RU		約1500 RU		約3000 RU		約5000 RU	
	kd1 (s^{-1})	kd2 (s^{-1})	kd1 (s^{-1})	kd2 (s^{-1})	kd1 (s^{-1})	kd2 (s^{-1})	kd1 (s^{-1})	kd2 (s^{-1})	kd1 (s^{-1})	kd2 (s^{-1})
TP048	5.6E-02	7.8E-04	4.1E-02	1.4E-03	1.1E-02	2.3E-03	5.6E-03	2.4E-03	2.8E-03	6.6E-06
TP049	5.0E-02	1.2E-06	5.1E-02	9.9E-02	4.9E-02	9.8E-05	4.1E-02	2.8E-03	4.6E-02	2.5E-01
TP050	6.0E-02	3.7E-04	*1.1E-03*	*2.5E+00*	1.2-E-02	1.4E-03	6.4E-03	2.3E-03	3.4E-03	6.4E-07
TP008	*4.5E-03*	*2.5E+00*	2.6E-01	3.2E-04	1.9E-01	3.7E-04	2.2E-01	1.7E-03	*2.3E-02*	*2.6E-02*

斜體和底線：指示性值

【0572】 **6.16 實例16：血清PK測定的開發和優化**

【0573】 **6.16.1 實例16.1.用於檢測小鼠血清中ISVD-IgG4 Fc融合多肽的測定**

【0574】 在內部開發了一種特異性和靈敏的配體結合測定法，以用於檢測Nanobody®VHH (ISVD)-IgG4 Fc融合多肽。將鏈黴親和素包被的MSD GOLD 96孔SMALLSPOT®板（Meso Scale Discovery）在RT下用Superblock T20TM（Thermo Scientific）封閉30分鐘。然後將板洗滌並在RT下以600 rpm與針對每個構築體中使用的ISVD部分的架構的2.0 μg/mL生物素化通用mAb培育1小時。在合併的小鼠血清中製備校準物和QC。洗滌板後，將校準物、QC和樣品在PBS 0.1%酪蛋白中以20至100的MRD（取決於構築體）投予，並在RT和600 rpm下培育1小時。洗滌後，將板在RT下以600 rpm與針對特定ISVD部分的2.0 μg/mL磺基標記的mAB培育1小時，這取決於所評價的形式。洗滌板後，添加2x MSD讀取緩衝液（Meso Scale Discovery），並在扇形成像儀Quickplex SQ 120（Meso Scale Discovery）上讀取板。對於使用人IgG（hIVIG；Privigen®）混合物模擬內源性IgG競爭的體內實驗。評價hIgG測定干擾。

【0575】 **6.16.2　實例16.2.ISVD - IgG4 Fc融合物在小鼠中的藥動學**

【0576】 向4至6只Tg32小鼠（B6.Cg-Fcgrttm1Dcr Tg(FCGRT) 32Dcr/DcrJ）的尾部靜脈內注射5 mg/kg ISVD-Fc融合物。ISVD-Fc構築體由相同的IgG Fc組成，不同的是TP049具有突變I253A、H310A、H435A（IHH）以消除FcRn結合。Fc構築體與2個ISVD結構域基因融合：2個非靶向ISVD（陰性對照；TP003）或1個非靶向ISVD和1個靶向FcRn的ISVD（TP048、TP049和TP050，參見圖8和實例14）。

【0577】 在不同時間點（每個時間點2只小鼠）取血並製備血清。如實例15所述，藉由配體結合測定分析血清樣品是否存在Nanobody®VHH-Fc融合物。結果示於圖10中。

【0578】 PK參數是使用血漿資料模組從Phoenix WinNonlin®（版本8.2.2.227. Certara）中的非區室分析中獲得的。半衰期值如表24所示。

【0579】 我們可以從結果中得出結論，結合FcRn的ISVD與IgG Fc結構域的*N*或*C*末端融合物顯著延長了Fc結構域的半衰期。對於含有FcRn ISVD（分別為TP048和TP050）的構築體，觀察到半衰期為174-185小時，相比之下，對照構築體（TP003）的半衰期為134小時。在其Fc結構域中具有突變I253A、H310A、H435A（IHH）的抗體顯示出與FcRn的結合顯著降低，因此體內半衰期非常短（TP049）。結合FcRn的ISVD與修飾為不結合FcRn的Fc（IHH突變的Fc）融合物使半衰期恢復至Fc治療劑一致。

【0580】 **表24：在Tg32小鼠中評價的ISVD-Fc構築體的形式和計算的半衰期。**

	TP003	**TP049**	**TP048**	**TP050**
Fc	IgG4	IgG4(IHH)	IgG4	IgG4
$T_{1/2}$ (小時)	134	92.8	174	185

【0581】 7. 工業實用性

【0582】 本發明能夠在工業上使用。工業中的應用和實際開發可以藉由本領域技術人員的一般知識從本說明書中得出。

【符號說明】無。

【生物材料寄存】無。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="112245-SEQ
LISTING.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0"
productionDate="2024-01-23">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>112128251</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2023-07-27</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>256 253 aa/mku/lom</ApplicantFileReference>
 <ApplicantName languageCode="zh">比利時商艾伯霖克斯公司</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>ABLYNX NV</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">與新生兒FC受體的特定表位結合之多肽
</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>129</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>274</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..274</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q2">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AESHLSLLYHLTAVSSPAPGTPAFWVSGWLGPQQYLSYNSLRGEAEPCGAWVWENQVSWYWE
KETTDLRIKEKLFLEAFKALGGKGPYTLQGLLGCELGPDNTSVPTAKFALNGEEFMNFDLKQGTWGGDWPEALAISQRWQ
QQDKAANKELTFLLFSCPHRLREHLERGRGNLEWKEPPSMRLKARPSSPGFSVLTCSAFSFYPPELQLRFLRNGLAAGTG
QGDFGPNSDGSFHASSSLTVKSGDEHHYCCIVQHAGLAQPLRVELESPAKSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="2">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="3">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q4">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q148">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>A, D, E, G, H, P, Q, R, S, T, or
V</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>A, D, E, G, H, P, Q, R, S, T或
V</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q149">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>A, D, E, G, K, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, or
Y</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>A, D, E, G, K, M, N, P, Q, R, S, T, V, W或
Y</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q150">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>A, D, G, H, K, L, M, Q, S, T, or
V</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>A, D, G, H, K, L, M, Q, S, T或
V</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q151">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V,
W, or Y</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S,
T, V, W或Y</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q152">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>A, D, E, H, S, T, V, or Y</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>A, D, E, H, S, T, V或
Y</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AIXXGGGXXXYADSVKG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="4">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q153">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q154">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>A, D, E, F, G, I, L, M, Q, S, T, V, W, or
Y</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>A, D, E, F, G, I, L, M, Q, S, T, V, W或
Y</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q155">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>L or N</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>L或N</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q156">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>F, L, W, or Y</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>F, L, W或Y</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q157">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>A, D, E, K, L, M, Q, S, or W</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>A, D, E, K, L, M, Q, S或
W</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q158">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>L, M, or V</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>L, M或V</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q159">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>A, D, E, F, G, H, K, L, M, Q, R, S, T, V, W or
Y</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>A, D, E, F, G, H, K, L, M, Q, R, S, T, V, W或
Y</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q160">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>A, E, L, M, Q, S, T, V, or W</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>A, E, L, M, Q, S, T, V或
W</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q161">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>T or Y</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>T或Y</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DXXXTXXTXYXX</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length/>
   <INSDSeq_moltype/>
   <INSDSeq_division/>
   <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q162">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q163">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>A, D, E, G, H, P, Q, R, S, T, or
V</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>A, D, E, G, H, P, Q, R, S, T或
V</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q164">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>A, D, E, G, K, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, or
Y</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>A, D, E, G, K, M, N, P, Q, R, S, T, V, W或
Y</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q165">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>A, D, G, H, K, L, M, Q, S, T, or
V</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>A, D, G, H, K, L, M, Q, S, T或
V</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q166">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V,
W, or Y</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S,
T, V, W或Y</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q167">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>A, D, E, H, S, T, V, or Y</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>A, D, E, H, S, T, V或
Y</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>AIXXGGGXXX</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q168">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q169">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>A, D, E, F, G, I, L, M, Q, S, T, V, W, or
Y</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>A, D, E, F, G, I, L, M, Q, S, T, V, W或
Y</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q170">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>L or N</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>L或N</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q171">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>F, L, W, or Y</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>F, L, W或Y</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q172">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>A, D, E, K, L, M, Q, S, or W</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>A, D, E, K, L, M, Q, S或
W</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q173">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>L, M, or V</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>L, M或V</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q174">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>A, D, E, F, G, H, K, L, M, Q, R, S, T, V, W or
Y</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>A, D, E, F, G, H, K, L, M, Q, R, S, T, V, W或
Y</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q175">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>A, E, L, M, Q, S, T, V, or W</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>A, E, L, M, Q, S, T, V或
W</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q176">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>T or Y</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>T或Y</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DXXXTXXTXYXX</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q177">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SYAMY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q178">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AISSGGGSTDYADSVKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q179">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DTLYTSLTSYSY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q180">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFTFSSYAMY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q181">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AISSGGGSTD</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q182">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDSeq_sequence>DTLYTSLTSYSY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="14">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q183">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMYWVRQAPGKGLEWVSAISSGGGSTDYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAADTLYTSLTWYSYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="15">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q184">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMYWVRQAPGKGLEWVSAISSGGGSTDYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAADTLYTSLTSYSYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q185">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SFGMS</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q186">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SISGSGSDTLYADSVKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q187">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGSLSR</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q188">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFTFRSFGMS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q189">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SISGSGSDTL</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q190">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GGSLSR</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="22">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>115</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..115</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q191">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYAD
SVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="23">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>115</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..115</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q192">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="24">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>116</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q193">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYAD
SVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="25">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>116</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q194">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="26">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>115</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..115</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q195">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYAD
SVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="27">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>116</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q196">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYAD
SVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="28">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>115</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..115</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q197">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYAD
SVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="29">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>116</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q198">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYAD
SVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="30">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q199">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYAD
SVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSAA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="31">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q200">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYAD
SVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSAAA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="32">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>116</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q201">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYAD
SVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="33">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q202">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYAD
SVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="34">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q203">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYAD
SVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="35">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>115</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..115</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q204">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="36">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>116</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q205">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="37">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length/>
   <INSDSeq_moltype/>
   <INSDSeq_division/>
   <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="38">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q206">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="39">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q207">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SGGSGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="40">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q208">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GGGGSGGS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="41">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q209">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="42">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q210">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="43">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q211">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="44">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q212">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGSGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="45">
 <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q213">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="46">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q214">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="47">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>30</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..30</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q215">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="48">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>35</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..35</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q216">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="49">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>40</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..40</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q217">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="50">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q218">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EPKSCDKTHTCPPCP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="51">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>24</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>1..24</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q219">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGSEPKSCDKTHTCPPCP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="52">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q220">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDSeq_sequence>EPKTPKPQPAAA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="53">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>62</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..62</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q221">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ELKTPLGDTTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCP
</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="54">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q222">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>KERE</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="55">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q223">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KQRE</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="56">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q224">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GLEW</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="57">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q225">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>KQRE</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="58">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q226">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KEREL</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="59">
 <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q227">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KEREF</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="60">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q228">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KQREL</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="61">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q229">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KQREF</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="62">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q230">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KEREG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="63">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q231">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>KQREW</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="64">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q232">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>KQREG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="65">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q233">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>TERE</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="66">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q234">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>TEREL</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="67">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q235">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>TQRE</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="68">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q236">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>TQREL</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="69">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q237">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KECE</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="70">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q238">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KECEL</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="71">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>

```
      <INSDQualifier id="q239">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>KECER</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="72">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q240">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KQCE</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="73">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q241">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KQCEL</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="74">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q242">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RERE</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="75">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q243">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>REREG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="76">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q244">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RQRE</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="77">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q245">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RQREL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="78">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q246">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RQREF</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="79">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q247">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RQREW</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="80">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q248">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QERE</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="81">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q249">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QEREG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="82">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q250">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQRE</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="83">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q251">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQREW</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="84">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q252">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQREL</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="85">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q253">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQREF</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="86">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q254">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KGRE</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="87">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q255">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KGRE</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="88">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q256">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>KGREG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="89">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q257">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KDRE</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="90">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q258">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KDREV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="91">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q259">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DECKL</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="92">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q260">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>NVCEL</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="93">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q261">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GVEW</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="94">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q262">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GLER</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="95">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q263">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DQEW</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="96">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q264">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DLEW</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="97">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q265">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GIEW</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="98">
 <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q266">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ELEW</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="99">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q267">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GPEW</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="100">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q268">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EWLP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="101">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q269">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GPER</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="102">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q270">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GLER</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="103">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q271">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ELEW</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="104">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q272">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DTLYTSLTWYSY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="105">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q273">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>DTLYTSLTWYSY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="106">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>30</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..30</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q274">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="107">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q275">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WVRQAPGKGLEWVS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="108">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q276">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="109">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q277">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>WGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="110">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>30</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..30</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>

```
      <INSDQualifier id="q278">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="111">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q279">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>WVRQAPGKGPEWVS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="112">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q280">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="113">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q281">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SSQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="114">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q282">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="115">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q283">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>WVRQAPGKGLEWVS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="116">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>39</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..39</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q284">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="117">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q285">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>WGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="118">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q286">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="119">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q287">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>FGMSWVRQAPGKGPEWVS</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="120">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>39</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..39</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q288">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="121">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q289">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SSQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="122">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>271</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..271</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q290">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMYWVRQAPGKGLEWVSAISSGGGSTDYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAADTLYTSLTWYSYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG
GGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKG
RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="123">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>271</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..271</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q291">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMYWVRQAPGKGLEWVSAISSGGGSTDYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAADTLYTSLTSYSYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG
GGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKG
RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="124">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>271</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..271</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q292">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG
GGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMYWVRQAPGKGLEWVSAISSGGGSTDYADSVKGRFTISR
DNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAADTLYTSLTWYSYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="125">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>271</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..271</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q293">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG
GGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMYWVRQAPGKGLEWVSAISSGGGSTDYADSVKGRFTISR
DNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAADTLYTSLTSYSYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="126">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q295">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="127">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length/>
   <INSDSeq_moltype/>
   <INSDSeq_division/>
   <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="128">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length/>
   <INSDSeq_moltype/>
   <INSDSeq_division/>
   <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="129">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>396</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..396</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q301">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLELQLEESCAEAQDGELDGLWTTITIFITLFLLSVCYSATVTFFKVKWIFSSVVDLKQ
TIVPDYRNMIRQGA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

</SequenceData>
</ST26SequenceListing>

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種包含特異性結合FcRn上的表位的至少一個免疫球蛋白單可變結構域（ISVD）的多肽，其特徵在於所述表位包含以下胺基酸殘基中的至少一個：1A、2E、3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A、259L、260A、261Q和/或262P， 胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號。

【請求項2】如請求項1所述的多肽，其特徵在於所述表位包含以下胺基酸殘基組合中的至少一種：

a) 4H和5L，和/或

b) 98L、99G、100P、101D和102N，和/或

c) 167L、171R、174L、175E和177K，和/或

d) 255Q、256H、257A、259L、260A和262P，

胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號。

【請求項3】如請求項1或2中任一項所述的多肽，其特徵在於所述表位包含以下胺基酸殘基組合中的至少一種：

a) 2E、3S、4H和5L，和/或

b) 97E、98L、99G、100P、101D和102N，和/或

c) 98L、99G、100P、101D、102N和103T，和/或

e) 167L、168E、171R、174L、175E和177K，和/或

d) 205P、206P和207E，和/或

e) 255Q、256H、257A、259L、260A、261Q和262P，

胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號。

【請求項4】如請求項1至3中任一項所述的多肽，其特徵在於所述表位包含以下胺基酸殘基組合中的至少一種：

a) 1A、2E、3S、4H和5L，和/或

b) 164R、167L、168E、171R、174L、175E和177K，和/或

c) 204Y、205P、206P和230E，和/或

d) 205P、206P、207E和208L，

胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號。

【請求項5】如請求項1至4中任一項所述的多肽，其特徵在於所述表位至少包含以下胺基酸殘基：4H、5L、98L、99G、100P、101D、102N、167L、171R、174L、175E、177K、207E、255Q、256H、257A、259L、260A和262P，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號。

【請求項6】如請求項1至5中任一項所述的多肽，其特徵在於所述表位至少包含以下胺基酸殘基：2E、3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、167L、168E、171R、174L、175E、177K、205P、206P、207E、255Q、256H、257A、259L、260A、261Q和262P，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號。

【請求項7】如請求項1至6中任一項所述的多肽，其特徵在於所述表位至少包含以下胺基酸殘基：1A、2E、3S、4H、5L、32P、97E、98L、99G、100P、101D、102N、103T、164R、167L、168E、171R、174L、175E、177K、204Y、205P、206P、207E、208L、209Q、255Q、256H、257A、259L、260A、261Q和262P，胺基酸殘基是根據SEQ ID NO: 1編號。

【請求項8】 如請求項1至7中任一項所述的多肽，其特徵在於所述至少一個免疫球蛋白單可變結構域（ISVD）以pH依賴性方式特異性結合FcRn上的所述表位，使得在5.0與6.8之間的pH下的結合親和力比在7.4的pH下的結合親和力高至少三倍。

【請求項9】 如請求項1至8中任一項所述的多肽，其特徵在於特異性結合FcRn上的所述表位的所述至少一個ISVD特異性結合FcRn上不參與FcRn與血清白蛋白結合和/或不參與FcRn與IgG結合的胺基酸殘基。

【請求項10】 如請求項1至9中任一項所述的多肽，其中特異性結合FcRn上的所述表位的所述至少一個ISVD由4個架構區（分別為FR1至FR4）和3個互補決定區（分別為CDR1至CDR3）組成，並且特徵在於：

a) CDR1（根據AbM）具有SEQ ID NO: 11的胺基酸序列 [=G F T F S S Y A M Y] 和/或具有與SEQ ID NO: 11的序列具有4、3、2或僅1個「胺基酸差異」（如本文所定義）的胺基酸序列；以及

b) CDR2（根據AbM）具有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列 [= A I S S G G G S T D] 和/或具有與SEQ ID NO: 12的序列具有4、3、2或僅1個「胺基酸差異」（如本文所定義）的胺基酸序列；以及

c) CDR3（根據AbM）具有SEQ ID NO: 13的胺基酸序列 [= D T L Y T S L T S Y S Y] 和/或具有與SEQ ID NO: 13的序列具有4、3、2或僅1個「胺基酸差異」（如本文所定義）的胺基酸序列。

【請求項11】 如請求項1至10中任一項所述的多肽，其特徵在於特異性結合FcRn上的所述表位的所述至少一個ISVD具有SEQ ID NO: 14或SEQ ID NO: 15的序列。

【請求項12】 如請求項1至11中任一項所述的多肽，所述多肽的特徵在於所述多肽進一步包含特異性結合（人）血清白蛋白的至少一個ISVD。

【請求項13】 如請求項12所述的多肽，其中特異性結合血清白蛋白的所述至少一個ISVD由4個架構區（分別為FR1至FR4）和3個互補決定區（分別為CDR1至CDR3）組成，並且特徵在於：

CDR1是SFGMS（SEQ ID NO: 16），CDR2是SISGSGSDTLYADSVKG（SEQ ID NO: 17）以及CDR3是GGSLSR（SEQ ID NO: 18），CDR是根據Kabat定義所確定；和/或其中CDR1是GFTFRSFGMS（SEQ ID NO: 19），CDR2是SISGSGSDTL（SEQ ID NO: 20）以及CDR3是GGSLSR（SEQ ID NO: 21），CDR是根據AbM定義所確定。

【請求項14】 如請求項1至13中任一項所述的多肽，其特徵在於所述多肽進一步包含免疫球蛋白（Ig）的Fc區。

【請求項15】 如請求項1至14中任一項所述的多肽，其特徵在於所述多肽進一步包含特異性結合治療性標靶的至少一個ISVD。

【請求項16】 一種如請求項1至15中任一項所述的多肽用於延長治療性或診斷性化合物的體內半衰期的用途。

【請求項17】 一種包含如請求項1至15中任一項所述的多肽的醫藥組合物，其用於治療疾病或障礙。

【請求項18】 一種用於產生如請求項1至15中任一項所述的多肽的方法，所述方法至少包括以下步驟：

a. 在合適的宿主細胞或宿主生物體中或在另一種合適的表現系統中表現編碼如請求項1至15中任一項所述的多肽的核酸序列；隨後任選地：

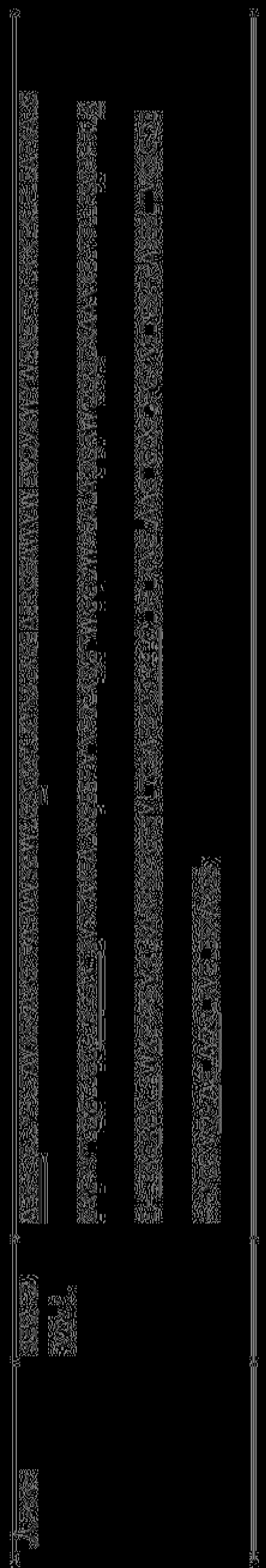
b. 分離和/或純化如請求項1至15中任一項所述的多肽。

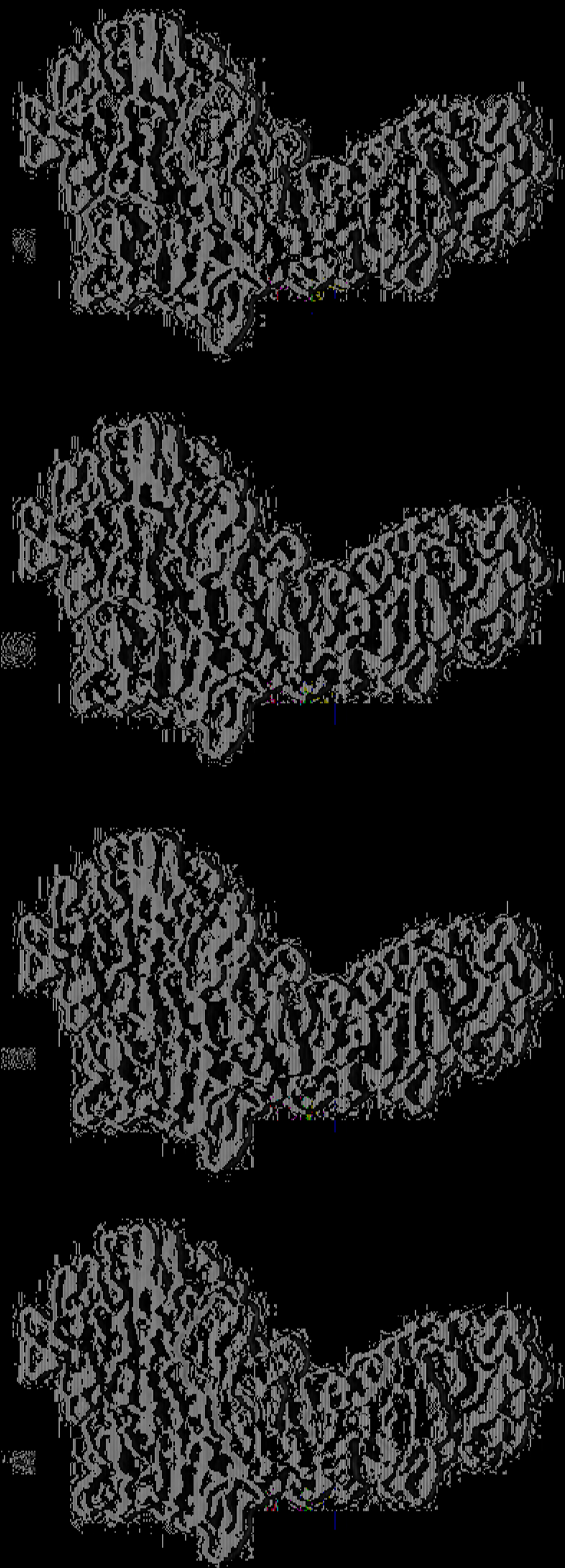
【請求項19】 一種核酸序列，其編碼如請求項1至15中任一項所述的多肽。

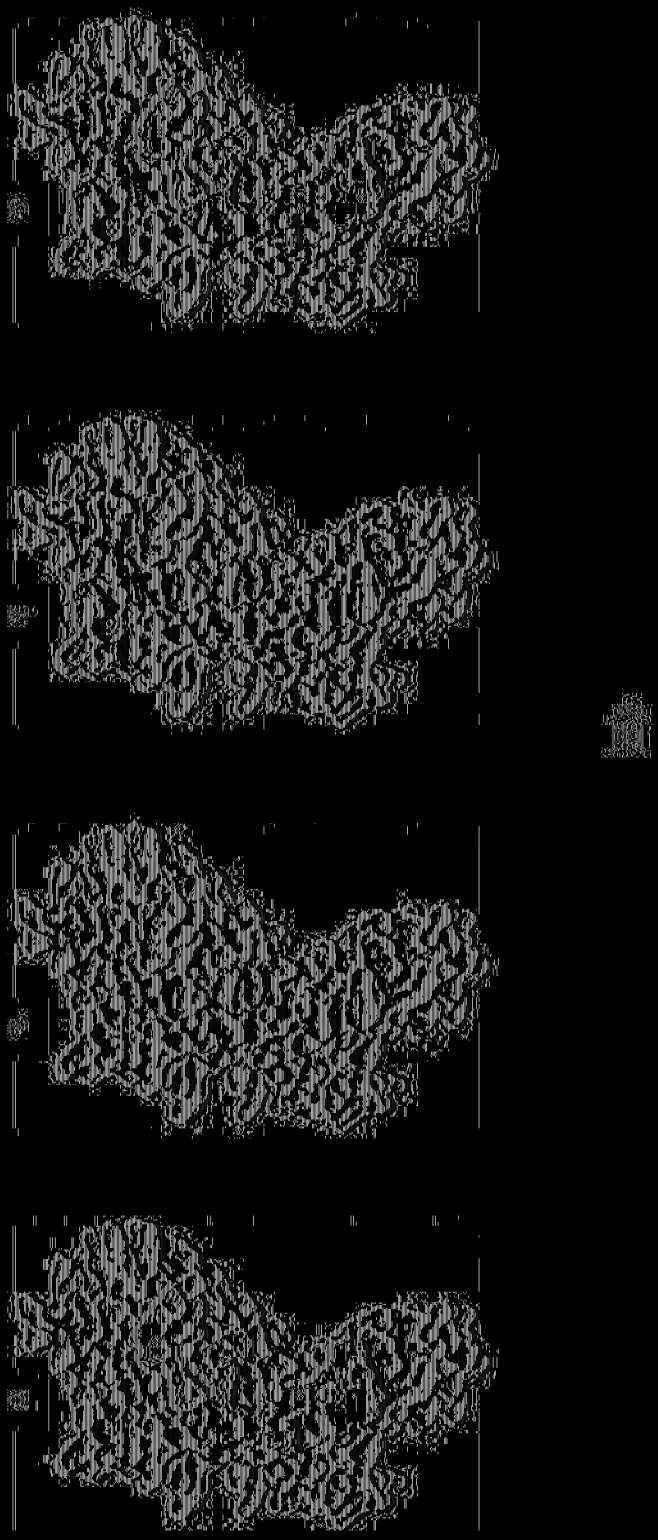
【請求項20】 一種包含載體的非人宿主或宿主細胞，所述載體包含如請求項19所述的核酸序列或表現如請求項19所述的核酸序列。

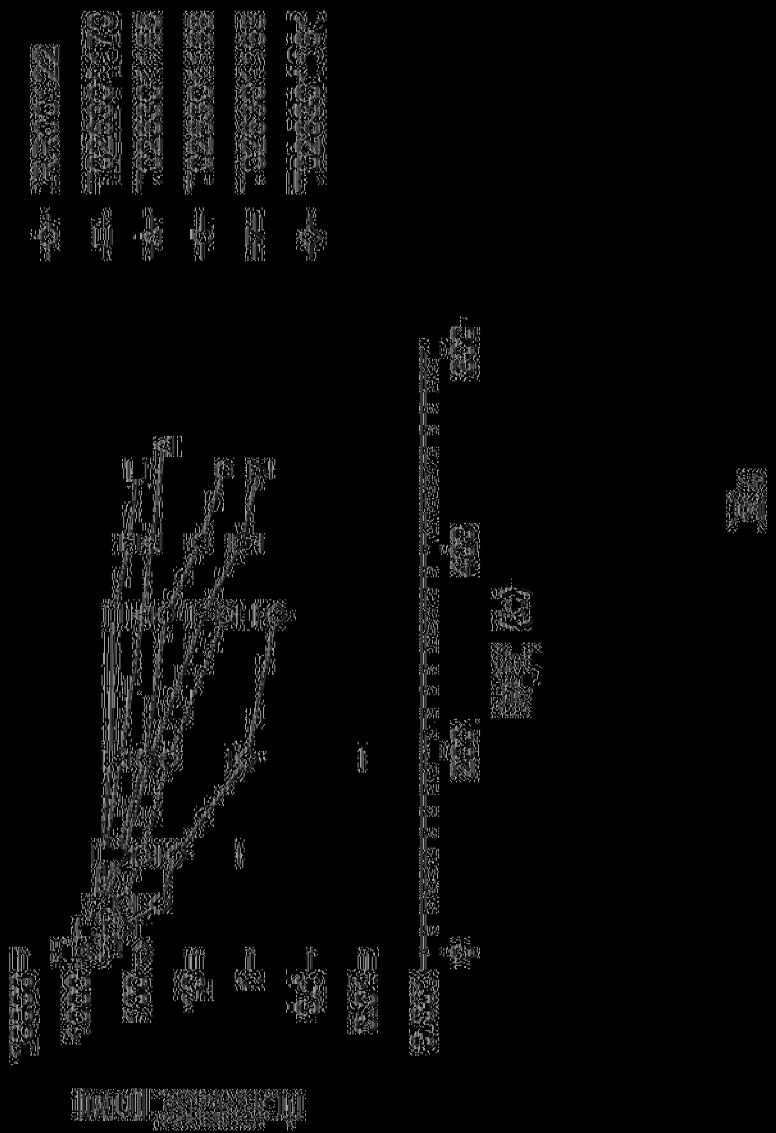
【請求項21】 如請求項1至14中任一項所述的多肽或如請求項17所述的醫藥組合物，所述多肽或所述醫藥組合物用於療法中。

【發明圖式】

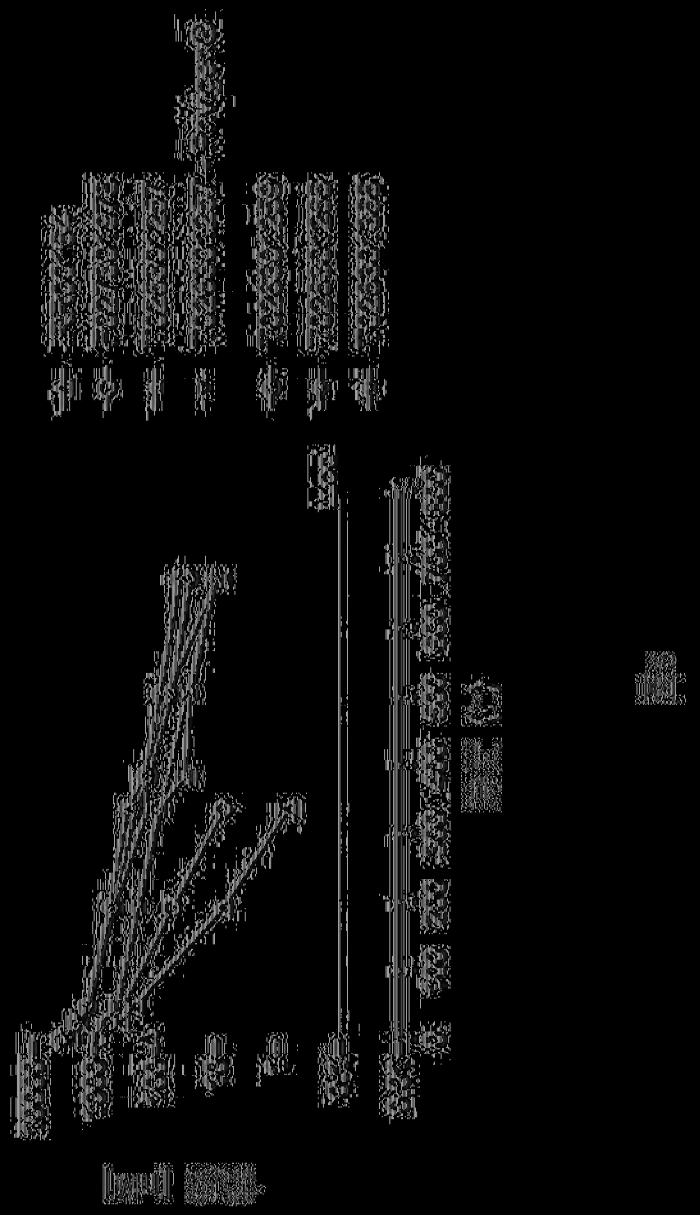




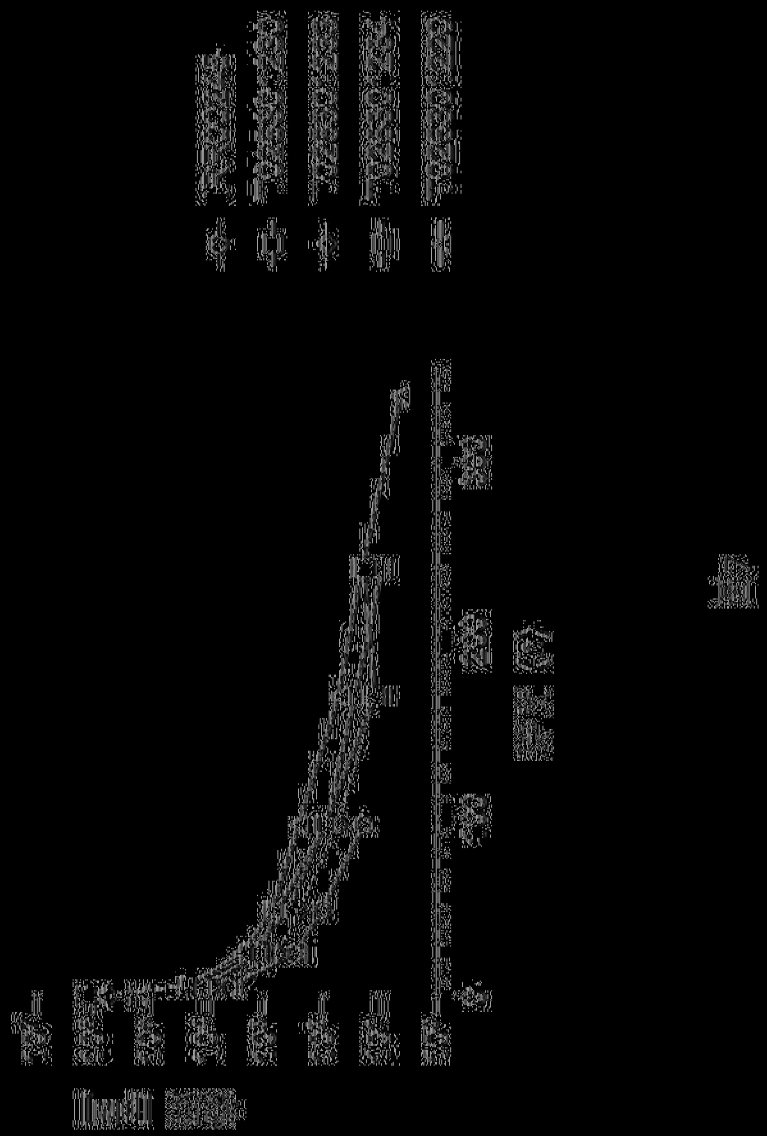




202423965



202423965



202423965

