(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109053885 A
(43)申请公布日 2018.12.21

(21)申请号 201810899732.7

(22)申请日 2015.05.13

(30)优先权数据
61/994,552 2014.05.16 US
62/014,015 2014.06.18 US
62/040,167 2014.08.21 US
62/047,560 2014.09.08 US
62/133,600 2015.03.16 US

(62)分案原申请数据
201580037310.3 2015.05.13

(71)申请人 埃博灵克斯股份有限公司
地址 比利时茨维纳德

(72)发明人 玛丽-安格·比斯 卡罗·布东

(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021
代理人 吴小明

(51)Int.Cl.
C07K 16/24(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61P 37/02(2006.01)

权利要求书3页 说明书206页 附图112页

(54)发明名称

改进的免疫球蛋白可变结构域

(57)摘要

VH结构域,其中:(i)位置112处的氨基酸残基是K或Q中的一个;和/或(ii)位置89处的氨基酸残基是T;和/或(iii)位置89处的氨基酸残基是L并且位置110处的氨基酸残基是K或Q中的一个;并且(iv)在情况(i)至(hi)中的每一种中,位置11处的氨基酸优选是V;并且其中所述VH结构域包含C-端延伸$(X)_n$,其中n是1至10,优选地是1至5,如1、2、3、4或5(并且优选地是1或2,如1);并且各个X是(优选地天然存在的)这样的氨基酸残基,其是被独立地选择的,并且优选地独立地选自由以下组成的组:丙氨酸(A)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、亮氨酸(L)或异亮氨酸(I)。

CN 109053885 A

1.针对TNF的VH结构域，其中(i)位置112是K或Q；或(ii)位置110是K或Q并且位置11是V；或(iii)位置89是T；或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q；或(v)位置11是V并且位置89是L；或(i)至(v)的任何合适的组合。

2.根据权利要求1所述的VH结构域，其中：

-位置11处的氨基酸残基优选地选自L、V或K(并且最优选是V)；并且

-位置14处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P；并且

-位置41处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P；并且

-位置89处的氨基酸残基优选地合适地选自T、V或L；并且

-位置108处的氨基酸残基优选地合适地选自Q或L；并且

-位置110处的氨基酸残基优选地合适地选自T、K或Q；并且

-位置112处的氨基酸残基优选地合适地选自S、K或Q；

以致(i)位置112是K或Q；或(ii)位置110是K或Q并且位置11是V；或(iii)位置89是T；或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q；或(v)位置11是V并且位置89是L；或(i)至(v)的任何合适的组合。

3.根据权利要求1或2所述的VH结构域，其中位置112处的氨基酸残基是K或Q。

4.根据权利要求1或2所述的VH结构域，其中位置110处的氨基酸残基是K或Q并且位置11处的氨基酸残基是V。

5.根据权利要求1或2所述的VH结构域，其中位置89处的氨基酸残基是T。

6.根据权利要求1或2所述的VH结构域，其中位置89处的氨基酸残基是L并且位置110处的氨基酸残基是K或Q。

7.根据权利要求1或2所述的VH结构域，其中位置11处的氨基酸残基是V并且位置89处的氨基酸残基是L。

8.根据前述权利要求中任一项所述的VH结构域，其还含有(i)P14A取代或A14P取代和/或(ii)Q108L取代。

9.根据前述权利要求中任一项所述的VH结构域，其中所述VH结构域含有C-端延伸$(X)_n$，其中(i)n是1至10，优选地是1至5，如1、2、3、4或5(并且优选地是1或2，如1)；并且(ii)各个X是(优选地天然存在的)这样的氨基酸残基，其是被独立地选择的，并且优选地独立地选自由以下组成的组：丙氨酸(A)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、亮氨酸(L)或异亮氨酸(I)。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的VH结构域，其包含(i)CDR1序列，所述CDR1序列是序列SEQ ID NO:317或是与序列SEQ ID NO:317具有仅一个氨基酸差异的氨基酸序列；(ii)CDR2序列，所述CDR2序列是序列SEQ ID NO:318或是与序列SEQ ID NO:318具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列；和(iii)CDR3序列，所述CDR3序列是序列SEQ ID NO:319或是与序列SEQ ID NO:319具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列。

(i)CDR1是SEQ ID NO:317；(ii)CDR2是SEQ ID NO:318；并且(iii)CDR3是SEQ ID NO:319。

11.根据权利要求10所述的VH结构域，其中：(i)CDR1是SEQ ID NO:317；(ii)CDR2是SEQ ID NO:318；并且(iii)CDR3是SEQ ID NO:319。

12.针对TNF的VH结构域，其与SEQ ID NO:316具有至少90％的序列同一性程度，其中：

-位置11处的氨基酸残基优选地选自L、V或K(并且最优选是V)；并且

-位置14处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

-位置41处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

-位置89处的氨基酸残基优选地合适地选自T、V或L;并且

-位置108处的氨基酸残基优选地合适地选自Q或L;并且

-位置110处的氨基酸残基优选地合适地选自T、K或Q;并且

-位置112处的氨基酸残基优选地合适地选自S、K或Q;

以致(i)位置112是K或Q;或(ii)位置110是K或Q并且位置11是V;或(iii)位置89是T;或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q;或(V)位置11是V并且位置89是L;或(i)至(v)的任何合适的组合。

13.根据前述权利要求中任一项所述的VH结构域,其是免疫球蛋白单可变结构域。

14.根据前述权利要求中任一项所述的VH结构域,其是VHH结构域、人源化的VHH结构域或骆驼源化的VH结构域。

15.具有选自氨基酸序列SEQ ID NO:320至333的氨基酸序列的VH结构域。

16.根据权利要求1至9中任一项所述的VH结构域,其包含(i)CDR1序列,所述CDR1序列是序列SEQ ID NO:335或是与序列SEQ ID NO:335具有仅一个氨基酸差异的氨基酸序列;(ii)CDR2序列,所述CDR2序列是序列SEQ ID NO:336或是与序列SEQ ID NO:336具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列;和(iii)CDR3序列,所述CDR3序列是序列SEQ ID NO:337或是与序列SEQ ID NO:337具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列。

17.根据权利要求16所述的VH结构域,其中:(i)CDR1是SEQ ID NO:335;(ii)CDR2是SEQ ID NO:336;并且(iii)CDR3是SEQ ID NO:337。

18.针对TNF的VH结构域,其与SEQ ID NO:334具有至少90%的序列同一性程度,其中:

-位置11处的氨基酸残基优选地选自L、V或K(并且最优选是V);并且

-位置14处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

-位置41处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

-位置89处的氨基酸残基优选地合适地选自T、V或L;并且

-位置108处的氨基酸残基优选地合适地选自Q或L;并且

-位置110处的氨基酸残基优选地合适地选自T、K或Q;并且

-位置112处的氨基酸残基优选地合适地选自S、K或Q;

以致(i)位置112是K或Q;或(ii)位置110是K或Q并且位置11是V;或(iii)位置89是T;或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q;或(v)位置11是V并且位置89是L;或(i)至(v)的任何合适的组合。

19.根据权利要求16至18中任一项所述的VH结构域,其是免疫球蛋白单可变结构域。

20.根据权利要求16至19中任一项所述的VH结构域,其是VHH结构域、人源化的VHH结构域或骆驼源化的VH结构域。

21.具有选自氨基酸序列SEQ ID NO:338至351的氨基酸序列的VH结构域。

22.包含至少一个根据权利要求1至21中任一项所述的VH结构域的蛋白质、多肽或其他化合物或构建体。

23.根据权利要求22所述的蛋白质、多肽或其他化合物或构建体,其在人受试者中具有至少1天、优选地至少3天、更优选地至少7天、如至少10天的半衰期(表示为t1/2β)。

24.根据权利要求22或23所述的蛋白质、多肽或其他化合物或构建体，其包含结合血清-白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域。

25.根据权利要求22至24中任一项所述的蛋白质、多肽或其他化合物或构建体，其包含C-端延伸$(X)_n$，其中(i)n是1至10，优选地是1至5，如1、2、3、4或5(并且优选地是1或2，如1)；并且(ii)各个X是(优选地天然存在的)这样的氨基酸残基，其是被独立地选择的，并且优选地独立地选自由以下组成的组：丙氨酸(A)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、亮氨酸(L)或异亮氨酸(I)。

26.具有选自氨基酸序列SEQ ID NO:640至675的氨基酸序列的多肽。

27.包含根据权利要求1至21中任一项所述的VH结构域或根据权利要求22至26中任一项所述的蛋白质或多肽的组合物。

28.根据权利要求28所述的组合物，其是药物组合物。

改进的免疫球蛋白可变结构域

[0001] 本申请是申请日为2015年5月13日、发明名称为“改进的免疫球蛋 白可变结构域”的中国专利申请No.201580037310.3的分案申请。

[0002] 本发明涉及改进的重链免疫球蛋白可变结构域。

[0003] 本发明特别地涉及这样的改进的重链免疫球蛋白可变结构域,其具有 暴露的C-端区域或末端(如本文中进一步描述的;也参见WO 12/175741)或 被用于(或意在用于)这样的应用,其中它们具有暴露的C-端区域或末端(同 样,如本文中进一步描述的)。前者的一些优选的而非限制性的实例是免疫 球蛋白单可变结构域(在本文中也被称为“ISV”或“ISVD”)如纳米抗体(包括 VHH,人源化的VHH和骆驼源化的VH如骆驼源化的人VH),作为VH结 构域或来源于VH结构域的(单结构域)抗体,和作为VH结构域或来源于 VH结构域的dAb。后者的一些优选的而非限制性的实例是用于(或意在用 于)单链FV(ScFv)或双抗体的VH结构域。

[0004] 本发明还涉及包含(一个或多个)如本文中所述的本发明的改进的重链 免疫球蛋白可变结构域或基本上由(一个或多个)如本文中所述的本发明的 改进的重链免疫球蛋白可变结构域组成的蛋白质、多肽和其他构建体、分 子或化学实体;涉及用于表达/制备本发明的改进的重链免疫球蛋白可变结 构域和/或用于表达/制备包含其的蛋白质、多肽和其他构建体、分子或化学 实体的方法;涉及包含本发明的改进的重链免疫球蛋白可变结构域和/或含 有本发明的改进的重链免疫球蛋白可变结构域的蛋白质、多肽和其他构建 体、分子或化学实体的组合物和产品(如药物组合物和产品);涉及编码本发 明的改进的重链免疫球蛋白可变结构域和/或编码包含本发明的改进的重链 免疫球蛋白可变结构域的蛋白质或多肽的核苷酸序列和核酸;并且涉及本 发明的改进的重链免疫球蛋白可变结构域和包含其的蛋白质、多肽和其他 构建体、分子或化学实体的用途(并且特别是治疗、预防和诊断用途)。

[0005] 由本文中的进一步描述,本发明的进一步的方面、实施方案、优点、 应用和用途将变得清楚。

[0006] 在本申请中,免疫球蛋白重链可变结构域中的氨基酸残基/位置将根据 Kabat的编号来指示。为了方便,图1给出了列出了本文中将具体提及的一 些氨基酸位置及其根据一些备选编号系统(如Aho和IMGT。注意:对于本 申请的说明书和权利要求,Kabat编号是决定性的;给出其他编号系统仅作 为参考)的编号的表。

[0007] 此外,在本发明中,当免疫球蛋白可变结构域不与恒定结构域(如C_H1 结构域)结合或连接时,称其具有“暴露的C-端末端或区域”。参考本文中引 用的相关现有技术。

[0008] 特别地,如WO 12/175741中所述,C-端区域(当本文中也使用该术语 时)是ISV上的推定表位的一部分,除了其他残基以外,所述表位还包括位 置14处的氨基酸残基(以及氨基酸序列中与其紧邻/接近的氨基酸残基,如 位置11、13和15)并且还可以包括位置83处的氨基酸残基(以及氨基酸序列 中与其紧邻/接近的氨基酸残基,如位置82、82a、82b和84)和/或位置108 处的氨基酸残基(以及氨基酸序列中与其紧邻/接近的氨基酸残基,如位置107)。如在WO 12/17574中,该推定表位在本文中也被统称为“C-端区域”, 要理解的是该C-

端区域至少包括C端序列VTVSS(即位置109、110、111、112和113中的每个)和位置14处的氨基酸残基,并且还可以包括位置83 和108处的氨基酸残基,并且还可能包括位置13、15、82b、83、84和107 处的氨基酸残基。

[0009] 作为研究单链Fv或"ScFv"(其是包含与ISVD类似地不与恒定结构域相 结合的免疫球蛋白可变结构域的构建体)的结果,本领域中已经描述了,免 疫球蛋白可变结构域的C-末端包含疏水片(patch),所述疏水片在常规全尺 寸抗体中被埋在可变结构域和恒定结构域之间的界面中但是当可变结构域 不与恒定结构域相结合时其暴露于溶剂(参见例如Nieba等,Protein Engineering,10,435-444(1997)和Harmsen等,Molecular Immunology (2000), 579-590)。

[0010] 还已知,通常埋在蛋白质结构内的表位(也被称为"新表位"或"隐蔽表 位")在其暴露于溶剂(例如由于所涉及的蛋白质的降解、错误折叠或聚集所 致)后可以触发免疫系统。例如,在生物分子的埋藏的疏水部分(所谓的 "hyppos")的情况中,已经提示,在hyppos暴露于溶剂后,所述疏水部分形 成导致先天免疫系统应答的与总体损伤相关联的分子模式的一部分(参见例 如Seong和Matzinger,Nature Reviews 2004,469),并且本领域中已经描述 了触发免疫应答的之前埋藏的疏水片的多种实例(参见例如David等,JBC, 2001, 6370-6377;Matsuura等,International Immunology,2000,1183-1192; Rasheed等,Life Sciences 79(2000),2320-2328)。更加一般性地,本领域中也 已知的是,疏水氨基酸倾向于成为B细胞表位的一部分(参见例如WO 11/07586,第10页;和Kolaskar,FEBS 276,172-174(1990))。类似地,已经 描述的是,重链可变结构域的C-末端处的疏水片(如以上的Nieba等和 Harmsen等所述的)可以形成B-细胞表位,所述表位可以使(新出现的和/或 预先存在的)抗药抗体出现和/或与其相互作用(WO 11/07586)。因为该原因, 已经提出对形成可变结构域的C-末端的部分的氨基酸残基中的一些进行突 变以减小疏水性和/或除去B-细胞表位。例如,Nieba等提出突变VH区域 的位置11、14、41、84、87和/或89(根据Kabat编号),而在WO 11/07586 中建议的是突变VL结构域的位置99,101和/或148(AHo编号)或VH结构域的位置12、97、98、99、103和/或144(同样是AHo编号-这些位置对 应于根据Kabat的位置11、83、84、85、89和103)。类似地,Harmsen等 建议突变位置12和101(IMGT编号;这些是根据Kabat的位置11和89) 以抵偿$C_{H}1$结构域的缺失;并且其还鉴定了含有作为用于在这些位置处取 代的合适候选物的氨基酸的VHH的具体亚家族(被称为"VHH4")。

[0011] 现有技术(参见例如WO 12/175741和接下来的段落中引用的文献)已经 描述了获得自人受试者的生物学样品可以包含能够与免疫球蛋白可变结构 域的暴露的C-端区域或末端(例如,ISVD或ScFv或双抗体中的VH或VL 结构域的C-端区域或末端)结合的(原始)蛋白质或因子。

[0012] 例如,WO 2013/024059记载了"在来自一些健康的首次用于实验的 (naive)人受试者的血清中,出现可以结合VH结构域抗体和VHH分子的预 先存在的(pre-existing)抗-VH自身抗体以及可以结合VL分子的抗-VL(例如 V_{K}(VK))自身抗体。",以及"结合VH dAb的预先存在的ADA与抗-铰链抗 体的类似之处在于其结合IgG片段但是不结合在完整IgG上原位发现的那 些相同序列。"

[0013] Holland等,J.Clin.Immunol.2013,33(7):1192-203描述了约半数的正常 健康人类的血液含有不同水平的一类新的抗-IgG自身抗体,其可以结合全 长人V_{H}结构域抗体的

框架序列(也被Holland等称为“HAVH自身抗体”)。Holland等还提及了这些自身抗体表现为主要是IgG同种型,显示较高的对 V_H序列的亲合力(约10^{-10}M),并且游离的C-末端表现为对于这些HAVH自 身抗体与V_H结构域的结合是重要的。

[0014] Xue等,AAPS J.2013;15(3):852-5也一般地讨论了与预先存在的针对 生物治疗分子的生物治疗反应性抗体及其调控影响相关的问题。

[0015] 前述现有技术也聚焦于这样的方式,其中免疫球蛋白可变结构域的序 列可以被修饰从而防止或减少此种预先存在的抗体/因子与可变结构域的结 合。关于此,WO 2011/07586提议在可变结构域的氨基酸序列中在所述结 构域的一些特定位置(所述位置是暴露于表面的)处进行一个或多个突变。WO 12/175741描述了可以通过以下方式减少此种预先存在的抗体/因子的 结合:向VH-结构域的C-端添加若干氨基酸残基(并且少至一个丙氨酸残基) 和/或在可变结构域的C-端区域内进行一个或多个特定取代或缺失,其在 WO 12/175741中被描述为至少包含C-端氨基酸序列VTVSS和位置14处的 氨基酸残基(对于所述位置,WO 12/175741教导了:与存在“人”氨基酸残基 脯氨酸相比,丙氨酸残基的存在提供减少的预先存在的抗体的结合),并且 同样可能的是位置108和83处的氨基酸残基和与所述位置邻近的氨基酸残 基(WO 2013/024059提供了与WO 12/175741基本相同的教导)。

[0016] 例如,在导致提交WO 12/175741的申请人/受让人进行的研究中,已 经发现,向暴露的VH结构域的C-端区域或末端添加单个丙氨酸残基通常 将防止/去除存在于获得自大部分人受试者的样品中的预先存在的抗体/因 子的(基本上全部)结合(参见例如WO 12/175741的第62页第20-25行和第 57页第30行至第58页第3行);并且这些发现已经被申请人/受让人在提交 WO 12/175741后在将WO 12/175741的C-端丙氨酸取代应用于其他纳米抗 体时获得的另外的结果(数据未显示)确认。

[0017] 此外,在申请人/受让人的WO 12/175741以及WO 12/175400中,WO 12/175741中描述的C-端延伸被应用于某些结合血清-白蛋白的纳米抗体(参 见例如WO 12/175741:SEQ ID NO:37、51-53和55-64和SEQ ID NO:41、 43和44中所示的构建体;以及WO 12/175400:SEQ ID NO:6至11)。

[0018] WO 12/175741的图9还描述了两个白蛋白结合序列,其在以下实验部 分中被用作参比序列。这两个序列是WO 12/175741的图9中的SEQ ID NO:37(在本文中也被称为“参比B”;其序列在本文中作为SEQ ID NO:45 给出)和WO 12/175741的图9中的“不具有添加的C-端氨基酸残基的SEQ ID NO:37”(在本文中也被称为“参比A”;其序列在SEQ ID NO:44中给出)。参 比A和参比B都来源于在WO 06/122787中被作为SEQ ID NO:62给出的人 源化的抗-白蛋白纳米抗体“Alb-8”的序列(并且其在本文中也被称为 “Alb-11”);但是,与Alb-11的序列相比,参比A包含N-端His标签;并且 参比B包含N-端His标签和C-端丙氨酸残基。参比A、参比B和Alb-8/Alb-11 都含有分别在SEQ ID NO:41至43中给出的CDR。

[0019] 在C-端区域中具有C-端延伸和/或突变的纳米抗体和其他免疫球蛋白 单可变结构域的其他实例可以例如在以下现有技术中找到:WO 06/129843 (参见例如SEQ ID NO:4、6、8和10);WO 03/035695(参见例如第61-64 页列出的一些序列);Vu等,Molecular Immunology,1121-1131,1997(参见例 如图2中列出的一些序列);WO 11/003622(参见例如作为SEQ ID NO:10 至27给出的序列);WO09/058383(参见例如第51页上提及的序列TAR2h-10-27);WO 10/042815(参见例如序列SEQ ID NO:15、17、27和30); 和WO 04/044204

(参见例如序列SEQ ID NO:31、35、37、47和49)。

[0020] 本文中引用的一些文献还给出了ISVD序列的实例,其中ISVD的最后 一个C-端的氨基酸是除丝氨酸(S)以外的氨基酸,例如因为位置113处的丝 氨酸已被另一种氨基酸替代和/或因为位置113处的丝氨酸已经缺失并且已 经添加了一个C-端氨基酸(实际上,对于C-端氨基酸序列来说最后的结果将 是一样的)。

[0021] 本文中引用的一些文献还给出了其中位置112是不同于丝氨酸的氨基 酸的纳米抗体和其他免疫球蛋白单可变结构域的实例。例如,WO 12/175741 描述了位置112是甘氨酸(G)的纳米抗体;Vu等(同上)描述了位置112是丙 氨酸(A)或异亮氨酸(I)的纳米抗体;WO 13/024059例示了S112A取代;并 且以下引用的WO 08/020079例示了S112F取代并且还一般地陈述了其中描 述的纳米抗体可以包含有限数目的添加在纳米抗体的氨基酸序列的羧基端 处的氨基酸残基。

[0022] 在导致本发明的研究中,在已经确定向纳米抗体的C-端区域或末端添 加C-端延伸(其最简单可以是单个C-端丙氨酸残基,同样参见WO 12/175741,实施例3)基本上防止/去除大部分人受试者/患者样品中的预先 存在的抗体/因子的结合后,研究了获得自人受试者(健康志愿者和/或患有疾 病或病症的受试者)的样品是否可能含有甚至在存在C-端延伸的情况下仍 可以结合纳米抗体(或其他VH结构域)的暴露的C-端区域的(其他)预先存在 的抗体或因子。在这样做的过程中,本发明人发现,虽然在健康志愿者的 血液或血清中或在获得自患有多种不同疾病(包括一些炎性疾病或自体免疫 病症-数据未显示)之一的人患者的血液或血清中基本上没有发现与C-端 延伸的VH结构域结合的此种预先存在的抗体,但是一些获得自某些(不是 全部)患有某些严重的(自体)免疫病症(如系统性红斑狼疮;本文中也被简写 为"SLE")的人受试者的血液或血清样品表现为含有一些在所述纳米抗体包 含C-端延伸时仍然可以结合纳米抗体的预先存在的抗体/因子。

[0023] 因此,一般地,本发明的目的是提供改进的重链免疫球蛋白可变结构 域(并且特别是改进的重链ISVD并且更特别地是改进的纳米抗体),所述结 构域在其具有暴露的C-端区域或末端时,较不容易被预先存在的抗体/因子 (如在获得自人受试者的血液或血清样品中发现的那些)结合。

[0024] 特别地,本发明的目的是提供改进的重链免疫球蛋白可变结构域,所 述结构域在其具有暴露的C-端区域或末端时,较不容易被在所述结构域包 含C-端延伸时仍然可以结合重链可变结构域的暴露的C-端区域或末端的预 先存在的抗体/因子(同样,如在获得自人受试者的血液或血清样品中发现的 那些)结合(例如,如WO 12/175741、WO 13/024059和本文中引用的其他现 有技术中所述)。

[0025] 如本文中提及的,本发明人发现,此种可以结合具有C-端延伸的重链 可变结构域的预先存在的抗体存在于获得自患有某些严重影响/激活免疫系 统的(自体)免疫疾病或病症(如SLE)的人受试者的血液或血清样品中。

[0026] 因此,更特别地,本发明的目的是提供改进的重链免疫球蛋白可变结 构域(并且特别是改进的重链ISVD并且更特别是改进的纳米抗体),所述结 构域在其具有暴露的C-端区域或末端时,较不容易被预先存在的抗体/因子 (如在获得自患有某些严重影响/激活免疫系统的(自体)免疫疾病或病症(如SLE)的人受试者的血液或血清样品中发现的那些)结合。

[0027] 甚至更特别地，本发明的目的是提供改进的重链免疫球蛋白可变结构 域(并且特别是改进的重链ISVD并且更特别是改进的纳米抗体)，所述结构 域在其具有暴露的C-端区域或末端时，较不容易被在获得自患有某些(自体) 免疫疾病或病症的人受试者的血液或血清样品中发现的并且在VH结构域 包含C-端延伸时仍然可以结合VH结构域的暴露的C-端区域或末端的那些 预先存在的抗体/因子结合。

[0028] 现在已经发现，通过将位置112(Kabat编号)处的丝氨酸突变成赖氨酸 (K)或谷氨酰胺(Q)可以(进一步)减少预先存在的抗体/因子与具有暴露的C- 末端的重链可变结构域的结合。特别地，已经发现，此种S112K或S112Q 突变可以(进一步)减少或基本上阻止/去除可以结合包含C-端延伸(但是没 有S112K或S112Q突变)的重链可变结构域的预先存在的抗体/因子(如在患 有严重自体免疫病症如SLE的人受试者的血液或血清样品中发现的那些预 先存在的抗体/因子)的结合。

[0029] 还发现，引入本文中公开的特定突变(并且特别是以下突变:L11V，其 与V89L组合，并且任选地进一步与T110K组合)可以改善，或有助于(进一 步)改善本文一般和具体公开的免疫球蛋白单可变结构域(如ISVD)的溶解 性(数据未显示)。

[0030] 因此，在第一方面，本发明涉及免疫球蛋白重链可变结构域(VH结构 域)，其中位置112(Kabat编号)处的氨基酸残基是赖氨酸(K)残基或谷氨酰 胺(Q)残基。此种免疫球蛋白重链可变结构域在本文中也被称为“本发明的 VH结构域”。当本发明的VH结构域是免疫球蛋白单可变结构域(如优选的) 时，其在本文中也将被称为“本发明的ISVD”。类似地，当本发明的VH结 构域是纳米抗体(如甚至更优选的)时，其在本文中也将被称为“本发明的纳米抗体”。

[0031] 一般地，本发明的VH结构域具有暴露的C-端末端或区域，和/或存在 于其中具有暴露的C-端末端或区域的蛋白质、多肽、化合物、实体或构建 体，和/或意在用于这样的用途，其中其具有暴露的C-端区域(例如，用于蛋 白质、多肽、化合物、实体或构建体，其中其意在形成C-端末端或区域)。

[0032] 在本发明的一个方面，本发明的VH结构域是(重链)免疫球蛋白单可变 结构域，意味着可以在不与VL结构域相互作用的情况下形成功能性抗原结 合位点的重链可变结构域。例如，本发明的VH结构域可以是纳米抗体(包 括VHH、人源化的VHH和/或骆驼源化的VH如骆驼源化的人VH)、作为 VH结构域或来源于VH结构域的(单)结构域抗体，或作为VH结构域或来 源于VH结构域的dAb。本发明的VH结构域优选是纳米抗体(例如VHH结 构域、人源化的VHH结构域或骆驼源化的VH结构域如骆驼源化的人VH 结构域)。

[0033] 根据本发明的另一个方面，本发明的VH结构域可以是这样的重链可 变结构域，其在其所存在的蛋白质、多肽、蛋白质或构建体中，需要与VL 结构域相互作用以形成抗原结合位点并且具有或形成暴露的C-端末端或区 域。例如，根据本发明的该方面的VH结构域可以是存在于和/或用于ScFv 和或双抗体中的VH结构域。

[0034] 根据本发明的更具体的方面，本发明的VH结构域具有VTVKS(SEQ ID NO:1)或VTVQS(SEQ ID NO:2)的C-端序列(根据Kabat的位置109至 113)，或与序列VTVKS和/或VTVQS相比具有一个氨基酸差异(即在位置 109、110、111或113中的一个处)而在位置112处仍然具有赖氨酸(K)或谷 氨酰胺(Q)的序列。

[0035] 此外，如本文中进一步描述的，在本发明的一个特别优选的方面，本 发明的VH结

构域在其C-末端还包含C-端延伸(例如如WO 12/175741和/ 或WO 13/024059中所述)(即与VTVKS-、VTVQS-或类似基序的末端处的 丝氨酸残基相连),特别是本文中进一步限定的C-端延伸。然而,同样如本 文中进一步描述的,还可能的是,VTVKS-、VTVQS-或类似基序形成VH 结构域的C-末端(虽然这通常是较不优选的),或者本发明的VH结构域在其 C-末端连接(任选地具有合适的接头)至另一个氨基酸序列、部分(moiety)、 结构域或结合单元。例如,当本发明的VH结构域是ISVD时,VH结构域 可以在其C-末端任选地经由接头连接至另一个ISVD(并且所述另一个 ISVD也可以是本发明的VH结构域)。

[0036] 总之,如一般地对于免疫球蛋白可变结构域已知的,本发明的VH结 构域将包含4个框架区(FW1、FW2、FW3和FW4)和3个CDR(CDR1、CDR2 和CDR3)。关于免疫球蛋白可变结构域,通常,CDR的序列将取决于本发 明的VH结构域所针对的和/或意欲结合的抗原/靶标。框架区通常可以是任 何适用于VH结构域的框架区(虽然位置112和/或位置89将是如本文中进 一步描述的)。如果本发明的VH结构域是ISVD,则VH结构域将具有适合 于ISVD的框架序列(任选地结合一个或多个CDR)。例如,如果本发明的 VH结构域是纳米抗体,则框架区将通常包含合适数目的VHH标志残基(关 于其,参见例如WO 08/020079和本文中引用的申请人/受让人的一些其他 专利申请)。

[0037] 因此,例如,当本发明的VH结构域是纳米抗体时,本发明的所述纳 米抗体可以含有一个或多个作为VHH/纳米抗体的特征的“标志残基”(例如 在位置11、37、44、45、47、83、84、103、104和/或108处;参见例如 WO 08/020079的表A-3和A-5至A-8);一个或多个可以存在于VHH/纳米 抗体中的其他氨基酸残基(如一个或多个已知本身可用于VHH和纳米抗体的人源化取代;参考例如WO 08/020079中的教导;同样参见之前提及的表 A-3和A-5至A-8)和/或一个或多个其他适用于VHH/纳米抗体的氨基酸残 基或取代;或所述氨基酸残基/取代的任何合适的组合。

[0038] 位置112是K或Q(即具有或不具有C-端延伸)的本发明的纳米抗体在 位置11处优选地含有选自L(VHH中最常出现的氨基酸残基)、E、K、M、 S、V、W或Y的氨基酸;更优选地选自L、E、K、V或Y,并且甚至更优 选地选自L、K或V(其中V是最优选的)的氨基酸。举例来说且没有限制, 与在VHH中最常出现的亮氨酸残基相比,其可以含有L11K或L11V突变。其也可以,但不限于,例如含有Q108L突变(公知的用于VHH/纳米抗体的 人源化取代)。可以存在的其他氨基酸残基(同样,不限于,并且例如天然出 现在人VH或VHH中的该位置处的其他氨基酸残基也可以存在于这些位置 处)是例如位置14处的丙氨酸(A)(其是天然存在的VHH中的该位置处非常 常见的氨基酸残基)、位置14处的脯氨酸(其是人VH结构域中的该位置处 最常见的氨基酸)以及Harmsen等建议的突变(特别地,Harmsen等建议的基 于VHH4-类VHH的序列的那些,如V89M或V89T)和/或Nieba建议的位 置处的(其他)突变(例如,在位置11、87和/或89中的一个或多个,参见Nieba, 第437页,右栏)中的一个或多个。另一个合适的突变是例如T110K或T110Q。此外:(i)位置41可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置41所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)中的一个并且可以 特别地是(或选自)脯氨酸(P)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、丙氨酸(A)或亮氨酸(L), 这些是人或骆驼的该位置处最经常出现的一些氨基酸残基,并且可以更特 别地是脯氨酸(P)或丙氨酸(A);和/或(ii)此外,位置42可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置42所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/ 或骆驼科VHH残基)中的一个并且可以特别地是(或选自)甘氨酸(G)或谷氨

酸(E);和/或(iii)位置87可以例如是WO 08/020079的表A-7中针对位置 87所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)中的一个并 且可以特别地是(或选自)苏氨酸(T)或丙氨酸(A)。

[0039] 根据本发明的更具体的方面,本发明的VH结构域(其是如本文中进一 步描述的)具有框架4(FW4序列),其是:

[0040] a)是以下表1中提及的SEQ ID NO:3至20的FW4序列中的一个

[0041] 表1:FW4序列

WGQGTQVTVKS (SEQ ID NO:3)
WGKGTLVTVKS (SEQ ID NO:4)
RGQGTRVTVKS (SEQ ID NO:5)
WGLGTQVTISS (SEQ ID NO:6)
GSQGTQVTVKS (SEQ ID NO:7)
LRGGTQVTVKS (SEQ ID NO:8)
RGQGTLVTVKS (SEQ ID NO:9)
RSRGIQVTVKS (SEQ ID NO:10)

[0042]

WGKGTQVTVKS (SEQ ID NO:11)
WGQGTQVTVQS (SEQ ID NO:12)
WGKGTLVTVQS (SEQ ID NO:13)
RGQGTRVTVQS (SEQ ID NO:14)
WGLGTQVTISS (SEQ ID NO:15)
GSQGTQVTVQS (SEQ ID NO:16)
LRGGTQVTVQS (SEQ ID NO:17)
RGQGTLVTVQS (SEQ ID NO:18)
RSRGIQVTVQS (SEQ ID NO:19)

[0043]

WGKGTQVTVQS (SEQ ID NO:20)

[0044] 或:

[0045] b)是与SEQ ID NO 3至20的FW4序列中的至少一个相比具有不超过 三个,优选地不超过两个氨基酸差异的序列,其中(i)对应于Kabat编号的 位置112的位置处的氨基酸残基是K或Q;并且其中(ii)对应于Kabat编号 的位置103的位置处的氨基酸残基优选是W或R;(iii)对应于Kabat编号 的位置104的位置处的氨基酸残基优选是G;(iv)对应于Kabat编号的位置 106的位置处的氨基酸残基优选是G;(v)对应于Kabat编号的位置107的 位置处的氨基酸残基优选是T;(vi)对应于Kabat编号的位置108的位置处 的氨基酸残基优选是Q或L

(并且在人源化的纳米抗体中优选是L);(vii)对 应于Kabat编号的位置109的位置处的氨基酸残基优选是V;(viii)对应于 Kabat编号的位置110的位置处的氨基酸残基优选是T(或备选地可以是K 或Q);(ix)对应于Kabat编号的位置111的位置处的氨基酸残基优选是V。以下表2给出了可以存在于此种FW4序列的不同位置(根据Kabat编号)处 的氨基酸残基的一些非限制性实例。

[0046] 表2:可以存在于本发明的VH结构域的FW4序列中的氨基酸残基的实例。

[0047]

位置	氨基酸残基:
103	W、R、G、S、K、A、M、Y、L、F、T、N、V、Q、P、E、C;优选地 W
104	G、A、S、T、D、P、N、E、C、L; 优选地 G
105	Q、K、H、R、P、E、L、T、N、S、V、A、M、G
106	G、R、E
107	T、Q、I、A、S、N、R、V、D
108	Q、L、R、P、E、K、S、T、M、A、H; 优选地 Q 或 L
109	V、I、L
110	T、S、N、A、I、F、K、Q
111	V、I、A
112	**K 或 Q (本发明)**

[0048]

113	S、T、A、L、P、F、E、V

[0049] 优选地,本发明的VH结构域具有以下的框架4(FW4序列):

[0050] a)WGQGTQVTVKS(SEQ ID NO:3)或WGQGTQVTVQS(SEQ ID NO:12);或

[0051] b)与SEQ ID NO:3和/或SEQ ID NO:12相比具有不超过三个,优选地 不超过两个氨基酸差异(如仅一个氨基酸差异)的序列,其中(i)对应于Kabat 编号的位置112的位置处的氨基酸残基是K或Q;并且其中(ii)对应于Kabat 编号的位置103的位置处的氨基酸残基优选是W或R;(iii)对应于Kabat 编号的位置104的位置处的氨基酸残基优选是G;(iv)对应于Kabat编号的 位置106的位置处的氨基酸残基优选是G;(v)对应于Kabat编号的位置107的位置处的氨基酸残基优选是T;(vi)对应于Kabat编号的位置108的位置 处的氨基酸残基优选是Q或L(并且在人源化的纳米抗体中优选是L);(vii) 对应于Kabat编号的位置109的位置处的氨基酸残基优选是V;(viii)对应 于Kabat编号的位置110的位置处的氨基酸残基优选是T(或备选地可以是 K或Q);(ix)对应于Kabat编号的位置111的位置处的氨基酸残基优选是 V。同样,表2给出了可以存在于此种FW4序列的不同位置(根据Kabat编 号)处的氨基酸残基的一些非限制性实例。

[0052] 如本文中进一步描述的，根据本发明的一个优选方面，包含如上所述 的FW4序列的本发明的VH结构域优选地还包含C-端延伸(如本文中进一 步描述的)。然而，如本文中还进一步描述的，还可能的是FW4序列形成 VH结构域的C-末端(虽然这通常是较不优选的)或本发明的VH结构域在其 C-末端连接(任选地经由合适的接头)至另一个氨基酸序列、部分、结构域或 结合单元。例如，当本发明的VH结构域是ISVD时，VH结构域可以在其 C-末端任选地经由接头连接至另一个ISVD(并且所述另一个ISVD可以也 是本发明的VH结构域)。

[0053] 如本文中指出的，根据本发明的优选的但非限制性的方面，本发明的 VH结构域含有C-端延伸，如WO 12/175741和/或WO 13/024059中所述的 C-端延伸，并且特别是如WO 12/175741中所述的C-端延伸。

[0054] 因此，根据该方面，本发明的VH结构域是免疫球蛋白重链可变结构 域(VH结构域)，其中：(i)位置112(Kabat编号)处的氨基酸残基不是丝氨 酸残基，并且优选是赖氨酸(K)残基或谷氨酰胺(Q)残基；并且(ii)在其C- 末端(即连接至根据Kabat编号的位置113或对应于Kabat编号的位置113 的位置处的氨基酸残基)连接至另一个氨基酸序列(即“C-端延伸”)，所述另一 个氨基酸序列包含1至5个(如1、2、3、4或5个，并且优选地1、2或3 个，并且最优选地仅1或2个如仅1个)氨基酸残基，所述氨基酸残基各自 独立地选自合适的氨基酸残基，并且优选地各自独立地选自天然存在的氨 基酸，并且更优选地各自独立地选自由以下组成的组：丙氨酸(A)、甘氨酸 (G)、缬氨酸(V)、亮氨酸(L)或异亮氨酸(I)(然而，如由WO 12/17574中提供 的数据可见的，其他氨基酸残基如丝氨酸、脯氨酸、苏氨酸和/或赖氨酸也 可以用作C-端延伸的一部分)。

[0055] 特别地，根据本发明的该方面，本发明的VH结构域优选地具有的C- 端序列为VTVKS(X)$_n$(SEQ ID NO:21)或VTVQS(X)$_n$(SEQ ID NO:22)(或是 与序列VTVKS和/或VTVQS相比，在VTVKS基序或VTVQS-基序的所述 位置处具有一个氨基酸差异而在位置112仍具有赖氨酸(K)或谷氨酰胺(Q) 的氨基酸序列)，其中(i)VTVKS-或VTVQS-基序(或VTVKS-或VTVQS-样 基序)的氨基酸残基对应于根据Kabat编号的VH结构域的位置109至113；(ii)n是1至10，优选地是1至5，如1、2、3、4或5(并且优选地是1或2，如1)；并且(iii)各个X是(优选地天然存在的)这样的氨基酸残基，其是被 独立地选择的，并且优选地独立地选自由以下组成的组：丙氨酸(A)、甘氨 酸(G)、缬氨酸(V)、亮氨酸(L)或异亮氨酸(I)。

[0056] 更特别地，根据本发明的该方面，本发明的VH结构域可以具有SEQ ID NO 3至20的FW4序列中的一个(或与SEQ ID NO 3至20的FW4序列中 的至少一个相比具有不超过三个，优选地不超过两个氨基酸差异的氨基酸 序列，其中对应于Kabat编号的位置112的位置处的氨基酸残基是K或Q) 作为其FW4序列，其中所述FW 4序列在其C-末端连接至C-端延伸(X)$_n$，其中n是1至10，优选地是1至5，如1、2、3、4或5(并且优选地是1 或2，如1)；并且各个X是(优选地天然存在的)这样的氨基酸残基，其是被 独立地选择的，并且优选地独立地选自由以下组成的组：丙氨酸(A)、甘氨 酸(G)、缬氨酸(V)、亮氨酸(L)或异亮氨酸(I)。

[0057] 因此，在本发明的该方面，本发明的VH结构域可以在其C-末端具有：

[0058] a)如表3中的SEQ ID NO:23至40所给出的氨基酸序列中的一个；

[0059] 表3：具有C-端延伸的FW4序列

[0060]

WGQGTQVTVKS(X)$_n$(SEQ ID NO:23)

WGKGTLVTVKS(X)$_n$(SEQ ID NO:24)
RGQGTRVTVKS(X)$_n$(SEQ ID NO:25)
WGLGTQVTISS(X)$_n$(SEQ ID NO:26)
GSQGTQVTVKS(X)$_n$(SEQ ID NO:27)
LRGGTQVTVKS(X)$_n$(SEQ ID NO:28)
RGQGTLVTVKS(X)$_n$(SEQ ID NO:29)
RSRGIQVTVKS(X)$_n$(SEQ ID NO:30)
WGKGTQVTVKS(X)$_n$(SEQ ID NO:31)
WGQGTQVTVQS(X)$_n$(SEQ ID NO:32)
WGKGTLVTVQS(X)$_n$(SEQ ID NO:33)
RGQGTRVTVQS(X)$_n$(SEQ ID NO:34)
WGLGTQVTISS(X)$_n$(SEQ ID NO:35)
GSQGTQVTVQS(X)$_n$(SEQ ID NO:36)
LRGGTQVTVQS(X)$_n$(SEQ ID NO:37)
RGQGTLVTVQS(X)$_n$(SEQ ID NO:38)
RSRGIQVTVQS(X)$_n$(SEQ ID NO:39)
WGKGTQVTVQS(X)$_n$(SEQ ID NO:40)

[0061] 其中(i)SEQ ID NO:23至40中的(X)$_n$ C-端延伸(extension)之前的FW4 序列的氨基酸残基对应于VH结构域的FW4的氨基酸位置(即根据Kabat 编号的位置103至113)；(ii)n是1至10，优选地是1至5，如1、2、3、4 或5(并且优选地是1或2，如1)；并且(iii)各个X是(优选地天然存在的) 这样的氨基酸残基，其是被独立地选择的，并且优选地独立地选自由以下 组成的组：丙氨酸(A)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、亮氨酸(L)或异亮氨酸(I)； 或

[0062] b)与氨基酸序列SEQ ID NO 23至40中的至少一个相比具有不超过三 个，优选地不超过两个氨基酸差异的氨基酸序列(其中所述氨基酸差异是在 对应于VH结构域的FW4的氨基酸位置的位置处，即在根据Kabat编号的 位置103至113处，其中忽略C-端延伸(X)$_n$内的任何氨基酸差异)，其中： (i)对应于Kabat编号的位置112的位置处的氨基酸残基是K或Q；(ii)n是 1至10，优选地是1至5，如1、2、3、4或5(并且优选地是1或2，如1)； 并且(iii)各个X是(优选地天然存在的)这样的氨基酸残基，其是被独立地选 择的，并且优选地独立地选自由以下组成的组：丙氨酸(A)、甘氨酸(G)、缬 氨酸(V)、亮氨酸(L)或异亮氨酸(I)。同样，进一步对于之前的语句中提及的 特征(i)至(iii)，在此种氨基酸序列中：(iv)对应于Kabat编号的位置103的 位置处的氨基酸残基优选是W或R；(v)对应于Kabat编号的位置104的 位置处的氨基酸残基优选是G；(vi)对应于Kabat编号的位置106的位置处 的氨基酸残基优选是G；(vii)对应于Kabat编号的位置107的位置处的氨 基酸残基优选是T；(viii)对应于Kabat编号的位置108的位置处的氨基酸 残基优选是Q或L(并且在人源化的纳米抗体中优选是L)；(ix)对应于Kabat 编号的位置109的位置处的氨基酸残基优选是V；(x)对应于Kabat编号的 位置110的位置处的氨基酸残基优选是T(或备选地可以是K或Q)；(xi)对 应于Kabat编号的位置111的位置处的氨基酸残基优选是V；并且对于可以 存在于各位置处的可能的氨基酸残基，再次参考表2。

[0063] 优选地，根据本发明的该方面，本发明的VH结构域在其C-末端具有：

[0064] a)氨基酸序列WGQGTQVTVKS(X)$_n$(SEQ ID NO:23)或 WGQGTQVTVQS(X)$_n$(SEQ ID NO:32),其中(ii)n是1至10,优选地是1 至5,如1、2、3、4或5(并且优选地是1或2,如1);并且(iii)各个X是 (优选地天然存在的)这样的氨基酸残基,其是被独立地选择的,并且优选地独立地选自由以下组成的组:丙氨酸(A)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、亮氨 酸(L)或异亮氨酸(I);或

[0065] b)与氨基酸序列WGQGTQVTVKS(X)$_n$(SEQ ID NO:23)或 WGQGTQVTVQS(X)$_n$(SEQ ID NO:32)中的至少一个相比具有不超过三个, 优选地不超过两个氨基酸差异的氨基酸序列(其中所述氨基酸差异是在对应 于VH结构域的FW4的氨基酸位置的位置处,即在根据Kabat编号的位置 103至113处,其中忽略C-端延伸(X)$_n$内的任何氨基酸差异),其中:(i)对 应于Kabat编号的位置112的位置处的氨基酸残基是K或Q;(ii)n是1至 10,优选地是1至5,如1、2、3、4或5(并且优选地是1或2,如1);并 且(iii)各个X是(优选地天然存在的)这样的氨基酸残基,其是被独立地选择 的,并且优选地独立地选自由以下组成的组:丙氨酸(A)、甘氨酸(G)、缬氨 酸(V)、亮氨酸(L)或异亮氨酸(I)。同样,对于此种氨基酸序列,如之前的段 落中所述的特征(vi)至(xi)优选地同样适用。

[0066] 此外,如本文中提及的,本发明的VH结构域也可以在相关位置处含 有本身在本领域中已知可用于VH结构域并且特别是ISVD(并且更特别是 纳米抗体)的其他氨基酸残基或取代。一些非限制性实例可以是如本文中提 及的并且例如包括一个或多个作为VHH/纳米抗体的特征的“标志残基”(包 括例如位置11处的亮氨酸(L)),VHH中天然存在的其他氨基酸残基(如位置 14处的丙氨酸(A)),本身已知用于VHH/纳米抗体的人源化取代(如Q108L和A14P),Harmsen建议的一个或多个突变(如V89M或V89T)和/或在Nieba 所建议的位置(例如11、87或89)处的一个或多个突变;或其任何合适的组 合;和/或例如T110K、T110Q或V89L突变。

[0067] 当本发明的VH结构域包含C-端延伸(X)$_n$时,根据此种延伸的一些优 选的而非限制性的实例,X和n可以如下:

[0068] (a)n=1并且X=Ala;

[0069] (b)n=2并且各个X=Ala;

[0070] (c)n=3并且各个X=Ala;

[0071] (d)n=2并且至少一个X=Ala(其余的氨基酸残基X独立地选自任何天然 存在的氨基酸但是优选地独立地选自Val、Leu和/或Ile);

[0072] (e)n=3并且至少一个X=Ala(其余的氨基酸残基X独立地选自任何天然 存在的氨基酸但是优选地独立地选自Val、Leu和/或Ile);

[0073] (f)n=3并且至少两个X=Ala(其余的氨基酸残基X独立地选自任何天然 存在的氨基酸但是优选地独立地选自Val、Leu和/或Ile);

[0074] (g)n=1并且X=Gly;

[0075] (h)n=2并且各个X=Gly;

[0076] (i)n=3并且各个X=Gly;

[0077] (j)n=2并且至少一个X=Gly(其余的氨基酸残基X独立地选自任何天然 存在的氨基酸但是优选地独立地选自Val、Leu和/或Ile);

[0078] (k)n=3并且至少一个X=Gly(其余的氨基酸残基X独立地选自任何天然 存在的

氨基酸但是优选地独立地选自Val、Leu和/或Ile)；

[0079] (l)n＝3并且至少两个X＝Gly(其余的氨基酸残基X独立地选自任何天然 存在的氨基酸但是优选地独立地选自Val、Leu和/或Ile)；

[0080] (m)n＝2并且各个X＝Ala或Gly；

[0081] (n)n＝3并且各个X＝Ala或Gly；

[0082] (o)n＝3并且至少一个X＝Ala或Gly(其余的氨基酸残基X独立地选自任 何天然存在的氨基酸但是优选地独立地选自Val、Leu和/或Ile)；或

[0083] (p)n＝3并且至少两个X＝Ala或Gly(其余的氨基酸残基X独立地选自任 何天然存在的氨基酸但是优选地独立地选自Val、Leu和/或Ile)；

[0084] 方面(a)、(b)、(c)、(g)、(h)、(i)、(m)和(n)是特别优选的，n＝1或2的 方面是优选的并且n＝1的方面是特别优选的。

[0085] 也应当注意，优选地，任何存在于本发明的VH结构域中的C-端延伸 都不含有(游离的)半胱氨酸残基(除非所述半胱氨酸残基被用于或意在用于 另外的官能化，例如用于聚乙二醇化)。

[0086] 此外，在WO 12/175741的第35至41页上指出的对于根据WO 12/175741使用的C-端延伸的优先选择(其也是优选的用于根据本发明的 VH结构域的C-端延伸)同样适用于用于本发明的VH结构域的C-端延伸，并且这些根据WO 12/175741的优先选择也通过引用包括在本文中。

[0087] 优选地，当本发明的VH结构域包含C-端延伸$(X)_n$时，n＝1、2或3，并且各个X是Ala或Gly。更优选地，各个X是Ala，并且n＝1或2，并 且优选地为1。

[0088] 当本发明的VH结构域含有C-端延伸时，其通常将存在于(并且通常形 成)其所存在的蛋白质、多肽、化合物、构建体或其他化学实体的C-末端。同样，此种蛋白质、多肽、化合物、构建体或其他化学实体可以含有一个 或多个其他的本发明的VH结构域(即不在C-末端)；在此种情况下，所述其 他的本发明的VH结构域将在位置112处含有赖氨酸(K)或谷氨酰胺(Q)(并 且如本文中进一步描述的)，但是将不含有C-端延伸(代替地，其可以在其 C-末端(任选地经由一个或多个合适的接头)连接至一个或多个存在于蛋白 质、多肽、化合物、构建体或其他化学实体中的其他氨基酸序列、部分、 结合结构域或结合单元，如具有存在于C-末端的C-端延伸的本发明的VH 结构域)。

[0089] 因为本发明的VH结构域(及包含其的蛋白质、多肽、化合物、构建体 和其他化学实体，如本文中进一步描述的)尤其可用于(并且意在用于)药物 用途(如预防、治疗和/或诊断有此需要的人受试者中的疾病和病症)，其在 其框架区中与人VH结构域的框架序列优选地具有高度的序列同源性。特 别地，本发明的VH结构域优选地与至少一个人种系序列(如DP-47、DP-51 或DP-29)具有总体至少80％，优选地至少85％，如90％以上程度的序列同 一性(如本文中进一步描述地确定，并且仅考虑框架区而不考虑CDR，并且 也不考虑可能存在的位置112处的取代和任何C-端延伸)。更特别地，本发 明的VH结构域优选地与以下人种系序列中的至少一个：DP-47、DP-51和 /或DP-29具有总体至少80％，优选地至少85％，如90％以上程度的序列同 一性(如本文中进一步所述确定，并且仅考虑框架区而不考虑CDR，并且也 不考虑可能存在的位置112处的取代和任何C-端延伸)。

[0090] 如本文中进一步描述的，根据本发明的一个方面，本发明的VH结构 域可以是重链

可变结构域，所述重链可变结构域在其所存在的蛋白质、多 肽、蛋白质或构建体中，与VL结构域相互作用/相结合(或意在与其相互作 用/相结合)以形成抗原结合位点，其中至少所述VH结构域具有暴露的C- 端末端或区域。例如，根据本发明的该方面的VH结构域可以是这样的VH 结构域，其存在和/或被用于ScFv和或双抗体中，其中其将与VL结构域结 合以形成抗原结合位点。

[0091] 然而，根据本发明的一个优选方面，本发明的VH结构域是(重链)免疫 球蛋白单可变结构域或“ISVD”，意为可以在不与VL结构域相互作用的情 况下形成功能性抗原结合位点的重链可变结构域。例如，本发明的VH结 构域可以是纳米抗体(包括VHH，人源化的VHH和/或骆驼源化的VH，如 骆驼源化的人VH)，(单结构域)抗体是VH结构域或来源于VH结构域，或 是作为VH结构域或来源于VH结构域的dAb。本发明的VH结构域优选是 纳米抗体(并且更优选是VHH结构域，人源化的VHH结构域或骆驼源化的 VH结构域如骆驼源化的人VH结构域)。

[0092] 在本说明书中：

[0093] -术语“纳米抗体”通常是如WO 08/020079或WO 09/138519中所定义 的，并且因此在具体方面通常表示VHH，人源化的VHH或骆驼源化的VH (如骆驼源化的人VH)或通常表示序列优化的VHH(如例如针对以下进行优 化：化学稳定性和/或溶解性，与已知人框架区的最大重叠和最大表达)。要 注意的是，术语纳米抗体(Nanobody)或纳米抗体(Nanobodies)是埃博灵克斯 股份有限公司的注册商标并且因此还可以被称为纳米抗体® (Nanobody®)和/或纳米抗体® (Nanobodies®)；

[0094] -术语“ISVD”(或“ISV”)，如本文中以其最广义使用的，也包括“基于 ISVD的生物制剂”并且，当ISVD是纳米抗体时，包括“基于纳米抗体的生 物制剂”。“基于ISVD的生物制剂”在本文中被定义为包含至少一个(如一个、两个或三个)ISVD或基本上由其组成的蛋白质、多肽或其他生物学药物。类似地，“基于纳米抗体的生物制剂”被定义为包含至少一个(如一个、两个 或三个)纳米抗体或由其组成的蛋白质、多肽或其他生物学药物。关于术语“ISVD”，当使用术语“基于ISVD的生物制剂”时，应当理解的是，此种基 于ISVD的生物制剂优选是基于纳米抗体的生物制剂。在本发明的语境中，“基于ISVD的生物制剂”和“基于纳米抗体的生物制剂”都可以分别例如是单 价、二价(或多价)、双特异性(或多特异性)，并且双抗体决定簇(或“多抗体 决定簇)的ISVD构建体或纳米抗体构建体。此外，任何基于ISVD的或基 于纳米抗体的生物制剂可以例如，除了一个或多个(如一个、两个或三个) ISVD或纳米抗体外，还任选地包含一个或多个(如一个或两个)其他另外的 治疗剂部分和/或一个或多个(如一个或两个)其他影响基于ISVD的或基于 纳米抗体的生物制剂的药物动力学或药效学性质(如其半衰期)的部分。此种 另外的治疗剂或其他部分的合适的实例是技术人员清楚的，并且例如通常 可以包括任何具有治疗活性的蛋白质、多肽或其他结合结构域或结合单元， 以及例如修饰如WO 09/138159的第149至152页上所述的那些。基于ISVD 的生物制剂或基于纳米抗体的生物制剂优选是治疗剂或意在用作治疗剂(其 包括预防和诊断)，并且对于此用途，优选地包含至少一个针对治疗相关靶 标(如例如RANK-L、vWF、IgE、RSV、CXCR4、IL-23或其他白介素等) 的ISVD。对于此种基于ISVD的或基于纳米抗体的生物制剂的一些具体而 非限制性的实例，可参考实施例8至18并且也可例如参考埃博灵克斯股

份 有限公司的各种申请(如例如且不限于WO 2004/062551、WO 2006/122825，WO 2008/020079和WO 2009/068627)，并且例如(且不限于)参考申请如WO 06/038027、WO 06/059108、WO 07/063308、WO 07/063311、WO 07/066016 和WO 07/085814。此外，如本文中进一步描述的，如本文中使用的ISVD 或纳米抗体可以是针对(人)血清蛋白质如(人)血清白蛋白，并且此种ISVD 或纳米抗体还可以具有治疗用途，特别是在延长治疗剂部分和化合物的半 衰期中和/或用于延长治疗剂部分和化合物的半衰期(如在延长本文中所述 的基于ISV的生物制剂的半衰期中或用于延长本文中所述的基于ISV的生 物制剂的半衰期)。参考例如WO 2004/041865、WO 2006/122787和WO 2012/175400，其一般地描述了血清-白蛋白结合纳米抗体用于半衰期延长的 用途。此外，在本说明书中，除非在本文中明确地另有提及，则本文中提 及的所有术语具有WO 09/138519(或WO 09/138519中引用的现有技术)或 WO 08/020079(或WO 08/020079中引用的现有技术)中给出的含义。此外， 当一种方法或技术在本文中未被具体描述时，则其可以如WO 09/138519 (或WO 09/138519中引用的现有技术)或WO 08/020079(或WO 08/020079 中引用的现有技术)中所述进行。

[0095] 此外，当被用于本说明书或权利要求中时，以下术语具有与在WO 09/138519的第62-75页上给出的相同的含义和/或在适用时可以以WO 09/138519的第62-75页中所述的方式确定："激动剂"，"拮抗剂"，"反激动 剂"，"非极性、不带电荷的氨基酸残基"，"极性、不带电荷的氨基酸残基"， "极性、带电荷的氨基酸残基"，"序列同一性"，"完全相同"和"氨基酸差异" (当涉及两个氨基酸序列的序列比较时)，"(为)基本上分离的(形式)"，"结构 域"，"结合结构域"，"抗原决定簇"，"表位"，"针对"或"使针对"(抗原)，"特 异性"和"半衰期"。此外，术语"介导的"和"介导"，"相互作用位点"，"对…… 具有特异性"，"交叉阻断"，"被交叉阻断"和"交叉阻断的"和"基本上与pH 无关"是如申请人的WO 10/130832的第74-79页上所定义的(和/或可以如其 所述确定)。此外，当涉及本发明的构建体、化合物、蛋白质或多肽时，术 语如"单价的"，"二价的"(或"多价的")，"双特异性的"(或"多特异性的")， 以及"双抗体决定簇"(或"多抗体决定簇")可以具有WO 09/138.519、WO 10/130832或WO 08/020079中给出的含义。

[0096] 如本文中关于本文中提及的ISVD、纳米抗体、基于ISVD的生物制剂、 基于纳米抗体的生物制剂或任何其他氨基酸序列、化合物或多肽所使用的 术语"半衰期"可以通常如WO 08/020079的第57页上的段落o)中所述被定 义并且如其中提及的，是指在体内氨基酸序列、化合物或多肽的血清浓度 减少50％(例如由于通过天然机制的序列或化合物的分解和/或序列或化合 物的清除或螯合)所需的时间。本发明的氨基酸序列、化合物或多肽的体内 半衰期可以以任何本身已知的方式确定，如通过药物动力学分析。合适的 技术对于本领域技术人员将是清楚的，并且可以例如通常如WO 08/020079 的第57页上的段落o)中所述。如同样在WO 08/020079的第57页上的段落 o)中提及的，半衰期可以使用参数如t1/2-α、t1/2-β和曲线下面积(AUC)表 示。关于此，应当注意的是，如本文中使用的术语"半衰期"特别地是指t1/2-β 或终末半衰期(其中t1/2-α和/或AUC或两者都可以不被考虑)。参考例如以 下实验部分，以及标准手册，如Kenneth，A等：Chemical Stability of Pharmaceuticals:A Handbook for Pharmacists和Peters等，Pharmacokinete analysis: A Practical Approach(1996)。也可参考"Pharmacokinetics"，M Gibaldi &D Perron，Marcel Dekker出版，2nd Rev.版本(1982)。类似地，术语"半衰 期增加"或"增加的半衰期"

同样如WO 08/020079的第57页上的段落o)中所 定义并且特别地是指t1/2-β的增加(不管t1/2-α和/或AUC或两者是否增加)。

[0097] 当一个术语在本文中未被具体限定时,其具有其在本领域中的通常含 义,这对于技术人员将是清楚的。参考例如标准手册,如Sambrook等, "Molecular Cloning:A Laboratory Manual"(第2版),1-3卷,Cold Spring Harbor Laboratory Press(1989); F.Ausubel等编辑,"Current protocols in molecular biology",Green Publishing& Wiley Interscience,纽约(1987); Lewin,"Genes II",John Wiley&Sons,纽约,N.Y.,(1985);Old等,"Principles of Gene Manipulation:An Introduction to Genetic Engineering",第2版, University of California Press,Berkeley,CA(1981);Roitt等,"Immunology" (第6版),Mosby/Elsevier,Edinburgh(2001);Roitt等,Roitt's Essential Immunology,第10版Blackwell Publishing,UK(2001);以及Janeway等.,"Immunobiology"(第6版),Garland Science Publishing/Churchill Livingstone, 纽约(2005),以及本文中引用的一般背景技术。

[0098] 此外,如已经在本文中指出的,纳米抗体的氨基酸残基根据Kabat等 ("Sequence of proteins of immunological interest",US Public Health Services, NIH Bethesda,MD,Publication No.91)给出的用于VH结构域的一般编号来 编号,如在Riechmann和Muyldermans的文章(J.Immunol.Methods 2000Jun 23;240(1-2):185-195)中用于来自骆驼科的VHH结构域的;或本文中涉及 的。根据该编号,纳米抗体的FR1包含位置1-30处的氨基酸残基,纳米抗 体的CDR1包含位置31-35处的氨基酸残基,纳米抗体的FR2包含位置36-49 处的氨基酸,纳米抗体的CDR2包含位置50-65处的氨基酸残基,纳米抗体 的FR3包含位置66-94处的氨基酸残基,纳米抗体的CDR3包含位置95-102 处的氨基酸残基,并且纳米抗体的FR4包含位置103-113处的氨基酸残基。[关于此,应当注意的是-如本领域中对于VH结构域和VHH结构域已知 的-各CDR中氨基酸残基的总数可以变化并且可以不对应于Kabat编号所 指示的氨基酸残基的总数(即,根据Kabat编号的一个或多个位置可以不占据在实际序列中,或实际序列可以含有比Kabat编号所允许的数目更多的氨 基酸残基)。这意味着,通常,根据Kabat的编号可以也可以不对应于实际 序列中的氨基酸残基的实际编号。然而,通常,可以这样说,根据Kabat 的编号并且与CDR中氨基酸残基的数目无关,根据Kabat编号的位置1对 应于FR1的开始并且反之亦然,根据Kabat编号的位置36对应于FR2的开 始并且反之亦然,根据Kabat编号的位置66对应于FR3的开始并且反之亦 然,并且根据Kabat编号的位置103对应于FR4的开始并且反之亦然。]。

[0099] 关于VH结构域的氨基酸残基编号的备选方法(所述方法也可以类似的 方式应用于来自骆驼科的VHH结构域和纳米抗体)是Chothia等(Nature 342, 877-883(1989))描述的方法,所谓的"AbM定义"和所谓的"接触定义"。然而, 在本说明书、方面和附图中,除非另外指出,则将遵照被Riechmann和 Muyldermans应用于VHH结构域的根据Kabat的编号。

[0100] 还应当注意,除非本文中明确地另有所指,则给出附图、任何序列表 和实验部分/实施例仅是为了进一步说明本发明而绝不应当被解释为或视为 限制本发明和/或所附的权利要求的范围。

[0101] 本发明的VH结构域可以是针对任何合适的或所需的抗原或靶标,包 括如本文中所述的任何药物和/或治疗相关靶标。

[0102] 根据本发明的一个具体方法，本发明的VH结构域针对血清蛋白质，并且特别是人血清蛋白质。根据优选的方面，当本发明的VH结构域针对 血清蛋白质时，其针对血清白蛋白，并且特别是人血清白蛋白。因此，本 发明还涉及本发明的VH结构域(如本文中限定的，包括针对本发明的VH 结构域所限定的优先选择)，所述VH结构域能够特异性结合血清蛋白质， 特别是人血清蛋白质，并且可以优选地特异性结合血清白蛋白，并且更优 选地特异性结合人血清白蛋白。同样，此种VH结构域优选是ISVD(如本 文中所述的)并且更优选是纳米抗体。

[0103] 例如，针对血清白蛋白的本发明的VH结构域可以是WO 2004/041865 并且特别是WO 2006/122787和WO 2012/175400(都是申请人/受让人的申 请)中所述的针对(人)血清白蛋白的纳米抗体之一，其中位置112处的氨基 酸被K或Q替代，并且其任选地设置有如本文中所述的C-端延伸(并且也 可以例如含有本文中提及的其他具体氨基酸残基/取代中的一个或多个，如 11L、L11V、L11K、14A、P14A、14P、A14P、89T、V89T、89L、V89L、 108L、Q108L、110Q、T110Q、110K和/或T110K；虽然当位置112是K或 Q时通常不需要在位置110处存在另外的取代，在所述情况中位置110优 选是T)。此外，预期的是，本发明还可以被应用于其他血清-白蛋白结合重 链ISVD，如WO 03/035694、WO 04/003019、WO 05/118642、WO 06/059106、WO 08/096158、WO 09/121804WO 10/108937或US 2013/0129727中所述的 那些，即通过合适地引入本文中所述的取代(即S112K、S112Q和/或V89T 中的至少一个，并且任选地本文中所述的其他氨基酸残基/取代中的一个或 多个，如L11V)和任选地(并且，如本文中所指出的，通常优选地)添加C- 端延伸(如本文中进一步描述的)。本发明的此种结合血清白蛋白的纳米抗体 的一些优选的而非限制性的实例是WO 2006/122787的SEQ ID NO:52(在 WO 2006/122787中被称为“A1b-1”)的氨基酸序列的人源化变体，其中位置 112处的氨基酸被K或Q取代(并且其任选地设置有如本文中所述的C-端延 伸)，如WO 2006/122787的SEQ ID NO:57至64中给出的A1b-1的人源化 变体(在每种情况中，具有S112K或S112Q取代，并且任选地具有C-端延 伸)或WO 2012/175400的SEQ ID NO 3至11中给出的A1b-1的人源化变体(同样，在每种情况中，具有S112K或S112Q取代)，其中SEQ ID NO 3、4 和5可以任选地含有C-端延伸，并且SEQ ID NO 6至11已经含有C-端延 伸(并且同样，此种变体可以含有本文中提及的其他具体氨基酸残基/取代中 的一个或多个，如11L、L11V、L11K、14A、P14A、14P、A14P、89T、 V89T、89L、V89L、108L、Q108L、110Q、T110Q、110K和/或T110K； 虽然当位置112是K或Q时通常不需要在位置110处存在另外的取代，在 所述情况中位置110优选是T)。此外：(i)位置41可以例如是WO 08/020079 的表A-6中针对位置41所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科 VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)脯氨酸(P)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、 丙氨酸(A)或亮氨酸(L)，这些是人或骆驼中该位置处最经常出现的一些氨基 酸残基，并且可以更特别地是脯氨酸(P)或丙氨酸(A)；和/或(ii)位置42可 以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置42所提及的氨基酸残基(即人 VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)甘氨酸(G) 或谷氨酸(E)；和/或(iii)位置87可以例如是WO 08/020079的表A-7中针对 位置87所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并 且可以特别地是(或选自)苏氨酸(T)或丙氨酸(A)。

[0104] 因此，在另一个方面，本发明涉及本发明的纳米抗体(如本文中限定的)， 所述纳米抗体可以结合(并且特别是特异性地结合)血清白蛋白(并且特别是 人血清白蛋白)，其

中：

[0105] -CDR1是氨基酸序列SFGMS(SEQ ID NO:41)；

[0106] -CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTLYADSVKG(SEQ ID NO:42)；

[0107] -CDR3是氨基酸序列GGSLSR(SEQ ID NO:43)；

[0108] -位置112处的氨基酸残基是K或Q；

[0109] 并且其任选地在其C-末端包含C-端延伸(X)$_n$，其中n是1至10，优选 地是1至5，如1、2、3、4或5(并且优选地是1或2，如1)；并且各个X 是(优选地天然存在的)这样的氨基酸残基，其是被独立地选择的，并且优选 地独立地选自由以下组成的组：丙氨酸(A)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、亮氨 酸(L)或异亮氨酸(I)(同样，此种C-端延伸优选是如本文中进一步描述的，并且同样此种纳米抗体也可以例如含有本文中提及的其他具体氨基酸残基/ 取代中的一个或多个，如11L、L11V、L11K、14A、P14A、14P、A14P、 89T、V89T、89L、V89L、108L、Q108L、110Q、T110Q、110K和/或T110K；虽然当位置112是K或Q时通常不需要在位置110处存在另外的取代，在 所述情况中位置110优选是T)。此外：(i)位置41可以例如是WO 08/020079 的表A-6中针对位置41所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科 VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)脯氨酸(P)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、 丙氨酸(A)或亮氨酸(L)，这些是人或骆驼中该位置处最经常出现的一些氨基 酸残基，并且可以更特别地是脯氨酸(P)或丙氨酸(A)；和/或(ii)位置42可 以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置42所提及的氨基酸残基(即人 VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)甘氨酸(G) 或谷氨酸(E)；和/或(iii)位置87可以例如是WO 08/020079的表A-7中针对位置87所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并 且可以特别地是(或选自)苏氨酸(T)或丙氨酸(A)。

[0110] 在特别的方面中，本发明涉及本发明的纳米抗体(如本文中限定的)，所 述纳米抗体可以结合(并且特别是特异性地结合)血清白蛋白(并且特别是人 血清白蛋白)，所述纳米抗体是WO 2006/122787的SEQ ID NO:52的人源 化变体，其中：

[0111] -CDR1是氨基酸序列SFGMS(SEQ ID NO:41)；

[0112] -CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTLYADSVKG(SEQ ID NO:42)；

[0113] -CDR3是氨基酸序列GGSLSR(SEQ ID NO:43)；

[0114] -位置112处的氨基酸残基是K或Q；

[0115] 并且其任选地在其C-末端包含C-端延伸(X)$_n$，其中n是1至10，优选 地是1至5，如1、2、3、4或5(并且优选地是1或2，如1)；并且各个X 是(优选地天然存在的)这样的氨基酸残基，其是被独立地选择的，并且优选 地独立地选自由以下组成的组：丙氨酸(A)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、亮氨 酸(L)或异亮氨酸(I)(同样，此种C-端延伸优选是如本文中进一步描述的，并且同样此种纳米抗体也可以例如含有本文中提及的其他具体氨基酸残基/ 取代中的一个或多个，如11L、L11V、L11K、14A、P14A、14P、A14P、 89T、V89T、89L、V89L、108L、Q108L、110Q、T110Q、110K和/或T110K；虽然当位置112是K或Q时通常不需要在位置110处存在另外的取代，在 所述情况中位置110优选是T)。此外：(i)位置41可以例如是WO 08/020079 的表A-6中针对位置41所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)脯氨酸(P)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、 丙氨酸(A)或亮氨酸(L)，这些是人或骆驼中该位置处最经常出现的一些氨基 酸残基，并且可以更特别地是脯

氨酸(P)或丙氨酸(A)；和/或(ii)位置42可 以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置42所提及的氨基酸残基(即人 VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)甘氨酸(G) 或谷氨酸(E)；和/或(iii)位置87可以例如是WO 08/020079的表A-7中针对位置87所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并 且可以特别地是(或选自)苏氨酸(T)或丙氨酸(A)。

[0116] 在特别的方面中，本发明涉及本发明的纳米抗体(如本文中限定的)，所 述纳米抗体可以结合(并且特别是特异性地结合)血清白蛋白(并且特别是人 血清白蛋白)，所述纳米抗体与Alb-1(WO 2006/122787的SEQ ID NO:52)、Alb-8(本文中的SEQ ID NO:46)和/或Alb-23(本文中的SEQ ID NO:61)中的 至少一个具有至少80％、优选地至少85％、更优选地至少90％(如至少95％) 的序列同一性(考虑框架序列和CDR两者，但是不考虑任何C-端延伸)，其 中位置112处的氨基酸残基是K或Q，并且其任选地在其C-末端包含C- 端延伸(X)n，其中n是1至10，优选地是1至5，如1、2、3、4或5(并且 优选地是1或2，如1)；并且各个X是(优选地天然存在的)这样的氨基酸残 基，其是被独立地选择的，并且优选地独立地选自由以下组成的组：丙氨 酸(A)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、亮氨酸(L)或异亮氨酸(I)(同样，此种C-端 延伸优选是如本文中进一步描述的，并且同样此种纳米抗体也可以例如含 有本文中提及的其他具体氨基酸残基/取代中的一个或多个，如11L、L11V、 L11K、14A、P14A、14P、A14P、89T、V89T、89L、V89L、108L、Q108L、 110Q、T110Q、110K和/或T110K；虽然当位置112是K或Q时通常不需 要在位置110处存在另外的取代，在所述情况中位置110优选是T)。此外： (i)位置41可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置41所提及的氨 基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或 选自)脯氨酸(P)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、丙氨酸(A)或亮氨酸(L)，这些是人 或骆驼中该位置处最经常出现的一些氨基酸残基，并且可以更特别地是脯 氨酸(P)或丙氨酸(A)；和/或(ii)位置42可以例如是WO 08/020079的表A-6 中针对位置42所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基) 之一并且可以特别地是(或选自)甘氨酸(G)或谷氨酸(E)；和/或(iii)位置87 可以例如是WO 08/020079的表A-7中针对位置87所提及的氨基酸残基(即 人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)苏氨酸 (T)或丙氨酸(A)。

[0117] 此种本发明的纳米抗体再一次优选是Alb-1的人源化变体(但是具有 S112K或S112Q取代)，并且更优选地具有分别在SEQ ID NO 41至43中给 出的CDR1、CDR2和/或CDR3中的至少一个、特别地任意两个、并且更 特别地全部三个。

[0118] 根据一个具体方面，任何本发明的结合血清白蛋白的纳米抗体也可以 具有如WO 12/175400中所述的Alb-23及其变体的特征性氨基酸残基(即位 置44和45上的氨基酸基序GP，位置74至76上的氨基酸基序SKN，并且 优选地位置16处的G和同样任选地位置83处的R)。

[0119] 针对人血清白蛋白的本发明的纳米抗体的一些优选的而非限制性的实 例在表4和实施例20中给出。

[0120]

表 4：针对人血清白蛋白的本发明的 VH 结构域的非限制性实例。

SEQ ID:	序列名称	位置 112 处的氨基酸	C-端延伸	序列
46	Alb-11 (WO 06/122787)	S (参比)	*[无]*	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
47	Alb-11 + 112K	K	*[无]*	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKS
48	Alb-11 + 112K + A	K	A	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSA
49	Alb-11 + 112K + AA	K	AA	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSAA
50	Alb-11 + 112K + AAA	K	AAA	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM

[0121]

51	Alb-11 + 112K + G	K	G	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSG	NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSAAA
52	Alb-11 + 112K + GG	K	GG	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSGG	

[0122]

表 4 (续):

53	Alb-11 + 112K + GGG	K	GGG	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSGGG
54	Alb-11 + 112Q	Q	[无]	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQS
55	Alb-11 + 112Q + A	Q	A	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSA
56	Alb-11 + 112Q + AA	Q	AA	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSAA
57	Alb-11 + 112Q + AAA	Q	AAA	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSAAA
58	Alb-11 + 112Q + G	Q	G	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSG

[0123]

59	Alb-11 + 112Q + GG	Q	GG	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSGG

[0124]

表 4 (续):

60	Alb-11 + 112Q + GGG	Q	GGG	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSGGG
61	Alb-23 (WO 12/175400)	S (参比)	[无]	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
62	Alb-23 + 112K	K	[无]	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKS
63	Alb-23 + 112K +A	K	A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSA
64	Alb-23 + 112K +AA	K	AA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSAA
65	Alb-23 + 112K +AAA	K	AAA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSAAA

[0125]

66	Alb-23 + 112K +G	K	G	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSG
67	Alb-23 + 112K +GG	K	GG	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSGG
68	Alb-23 + 112K +GGG	K	GGG	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSGGG

[0126]

表 4 (续):

69	Alb-23 + 112Q	Q	[无]	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQS
70	Alb-23 + 112Q +A	Q	A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSA
71	Alb-23 + 112Q +AA	Q	AA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSAA
72	Alb-23 + 112Q +AAA	Q	AAA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSAAA
73	Alb-23 + 112Q +G	Q	G	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSG
74	Alb-23 + 112Q +GG	Q	GG	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSGG

[0127]

75	Alb-23 + 112Q +GGG	Q	GGG	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSGGG

[0128] 在另一个方面，本发明涉及VH结构域，并且特别是ISVD，并且更特 别是纳米抗体，其具有：

[0129] a)为以下FW4序列之一的FW 4序列：

[0130] 表5:FW4序列

[0131]

SSQGTLVTVKS(SEQ ID NO:99)
SSQGTLVTVQS(SEQ ID NO:100)
SSQGTLVKVSS(SEQ ID NO:101)
SSQGTLVQVSS(SEQ ID NO:102)
SSQGTLVTVKS(X)$_n$(SEQ ID NO:103)
SSQGTLVTVQS(X)$_n$(SEQ ID NO:104)
SSQGTLVKVSS(X)$_n$(SEQ ID NO:105)
SSQGTLVQVSS(X)$_n$(SEQ ID NO:106)

[0132] 其中(i)SEQ ID NO:23至40中的(X)$_n$ C-端延伸之前的FW4序列的氨基 酸残基对应于VH结构域的FW4的氨基酸位置(即根据Kabat编号的位置 103至113)；(ii)n是1至10，优选地是1至5，如1、2、3、4或5(并且优 选地是1或2，如1)；并且(iii)各个X是(优选地天然存在的)这样的氨基酸 残基，其是被独立地选择的，并且优选地独立地选自由以下组成的组：丙 氨酸(A)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、亮氨酸(L)或异亮氨酸(I)；或

[0133] c)与氨基酸序列SEQ ID NO:99至106中的至少一个具有不超过三个、优选地不超过两个氨基酸差异(其中所述氨基酸差异是在对应于VH结构域 的FW4的氨基酸位置的位置处，即在根据Kabat编号的位置103至113处， 忽略C-端延伸(X)$_n$内的任何氨基酸差异)的氨基酸序列，其中：(i)当对应 于Kabat编号的位置112的位置处的氨基酸残基是K或Q时，所述氨基酸 差异是在不同于112的另一个氨基酸位置处，并且VH结构域的位置89处 的氨基酸残基优选地选自V、T或L(并且最优选是V)；(i)当对应于Kabat 编号的位置110的位置处的氨基酸残基是K或Q时，所述氨基酸差异是在 不同于110的另一个氨基酸位置处，并且位置89是VH结构域是L；(iii)n 是1至10，优选地是1至5，如1、2、3、4或5(并且优选地是1或2，如1)；并且(iv)各个X是(优选地天然存在的)这样的氨基酸残基，其是被独立 地选择的，并且优选地独立地选自由以下组成的组：丙氨酸(A)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、亮氨酸(L)或异亮氨酸(I)。同样，对于如之前的语句中提及的特 征(i)至(iv)，进一步，在此种氨基酸序列中：(v)对应于Kabat编号的位置 103的位置处的氨基酸残基优选是S；(vi)对应于Kabat编号的位置104的 位置处的氨基酸残基优选是S；(vii)对应于Kabat编号的位置106的位置处的氨基酸残基优选是G；(viii)对应于Kabat编号的位置107的位置处的 氨基酸残基优选是T；(ix)对应于Kabat编号的位置108的位置处的氨基酸 残基优选是Q或L(并且在人源化的纳米抗体中优选是L)；(ix)对应于Kabat 编号的位置109的位置处的氨基酸残基优选是V；并且对于可以存在于各 位置处的可能的氨基酸残基，再次参考表2。

[0134] 同样，在本发明的此种VH结构域中：(a)位置11处的氨基酸残基是L、V或K中的一个(并且更优选是V)；位置14处的氨基酸残基优选是A或P 中的一个；位置41处的氨基酸残基优选是A或P中的一个。此外，此种本 发明的VH结构域优选是ISVD，并且更优选是纳米抗体；并且可以同样是 针对人血清白蛋白(在该情况中，其优选地分别具有分别对应于SEQ ID NO 41、42和43的CDR1、CDR2和CDR3)。此外，当所述VH结构域是针对 人血清白蛋白的ISVD或纳米抗体时，其可以进一步是如本文中对于针对人 血清白蛋白的本发明的纳米抗

体所述的。

[0135] 针对血清白蛋白的本发明的VH结构域(并且特别是结合血清-白蛋白的 本发明的ISVD)可以用于增加治疗活性化合物、(多)肽、蛋白质、结合结构 域、结合单元或其他治疗活性实体或部分的半衰期,基本上以WO 2004/041865、WO 2006/122787和/或WO 2012/175400中对于所述文献中公 开的血清白蛋白-结合纳米抗体的使用所描述的方式(即通过合适地将结合 血清白蛋白的ISVD连接至蛋白质、多肽、化合物或其他实体,任选地经由 合适的接头。例如,WO 12/175400第12和13页给出了所述方式的一些实 例,其中可以构建合适的融合蛋白)。

[0136] 在另一个方面,本发明涉及免疫球蛋白重链可变结构域(VH结构域), 其中位置89(Kabat编号)处的氨基酸残基是苏氨酸(T)并且位置112处的氨 基酸残基是丝氨酸(S)、赖氨酸(K)残基或谷氨酰胺(Q)残基。此种位置89处 为T的免疫球蛋白重链可变结构域(VH结构域)也被包括在如本文中以其最 广义使用的术语"本发明的VH结构域"中并且可以进一步是如本文中对于 在位置112处包含K或Q的本发明的VH结构域所述的。因此,此种免疫 球蛋白重链可变结构域(VH结构域)可以具有如本文中进一步描述的C-端延 伸(包括指出的对于此种C-端延伸的优先选择);可以是ISVD并且特别地是 纳米抗体,如本文中进一步描述的。

[0137] 同样,如果此种本发明的VH结构域具有暴露的C-端区域(例如,因为 其形成蛋白质、多肽或其存在于其中的其他构建体的C-末端),其优选地包 含C-端延伸(参见下表C中所示的数据)。

[0138] 此外,位置89是T的本发明的纳米抗体(即具有或不具有C-端延伸)在 位置11处含有的氨基酸优选地选自:L(VHH中最常出现的氨基酸残基)、E、K、M、S、V、W或Y;更优选地选自L、E、K、V或Y,并且甚至更 优选地选自L、K或V(其中V是最优选的)。例如,其可以含有L11K或 L11V取代,以及例如P14A或A14P取代,Q108L取代,和/或T110K,T110Q, S112K和/或S112Q取代(虽然通常,当位置89是T时,将不需要通常不需 要在位置110和/或112处存在一个或两个另外的取代,在该情况中位置110 优选是T并且位置112优选是S)。

[0139] 特别地,根据该特别的方面的本发明的免疫球蛋白重链可变结构域(VH 结构域)具有在位置89(Kabat)处的T和C-末端,所述C-末端是以下中的一 个:VTVSS(SEQ ID NO:77),VTVSS(X)n(SEQ ID NO:78),VTVKS(SEQ ID NO:1),VTVKS(X)n(SEQ ID NO:21),VTVQS(SEQ ID NO:2),VTVQS(X)n (SEQ ID NO:22),VKVSS(SEQ ID NO:95),VKVSS(X)n(SEQ ID NO:97), VQVSS(SEQ ID NO:96),VQVSS(X)n(SEQ ID NO:98),VZVZS(SEQ ID NO:107,其中各氨基酸残基Z独立地是K或Q)或VZVZSX(n)(SEQ ID NO: 108,其中各氨基酸残基Z独立地是K或Q)(并且特别是以下中的一个:VTVKS(SEQ ID NO:1),VTVQS(SEQ ID NO:2),VTVSS(SEQ ID NO:77), VTVKS(X)$_n$(SEQ ID NO:21),VTVQS(X)$_n$(SEQ ID NO:22)或VTVSS(X)$_n$(SEQ ID NO:78),并且更特别地是VTVSS(SEQ ID NO:77)或VTVSS(X)n (SEQ ID NO:78)),其中n和X是如本文中对于位置112是Q或K的本发明 的VH结构域进一步描述的(并且其中任何C-端延伸优选是如本文中对于位 置112是Q或K的本发明的VH结构域进一步描述的)。此外,与位置112 是Q或K的本发明的VH结构域一样,当此种位置89处为T的VH结构 域是纳米抗体时,位置11优选是亮氨酸(L),位置14可以特别地是丙氨酸 (A)或脯氨酸(P)并且位置108可以特别地是Q或L(并且在人源化的纳米抗 体中优选是L);并且此种在位置89处为T的

纳米抗体可以含有一个或多个 纳米抗体标志残基和/或可以被合适地人源化。此外：(i)位置41可以例如 是WO 08/020079的表A-6中针对位置41所提及的氨基酸残基(即人VH3 残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)脯氨酸(P)、丝 氨酸(S)、苏氨酸(T)、丙氨酸(A)或亮氨酸(L)，这些是人或骆驼中该位置处 最经常出现的一些氨基酸残基，并且可以更特别地是脯氨酸(P)或丙氨酸(A)； 和/或(ii)位置42可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置42所提及 的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地 是(或选自)甘氨酸(G)或谷氨酸(E)；和/或(iii)位置87可以例如是WO 08/020079的表A-7中针对位置87所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/ 或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)苏氨酸(T)或丙氨酸(A)。

[0140] 此种位置89处为T的本发明的VH结构域同样还可以是如本文中进一 步描述的血清白蛋白纳米抗体。例如，此种结合血清白蛋白的纳米抗体可 以是序列SEQ ID NO:46至75中的一个(但是在位置89处为T)；或与Alb-1 (WO 2006/122787的SEQ ID NO:52)、Alb-8(本文中的SEQ ID NO:46)和/ 或Alb-23(本文中的SEQ ID NO:61)中的至少一个具有至少80％、优选地至 少85％、更优选地至少90％(如至少95％)的序列同一性(考虑框架序列和CDR两者，但是不考虑任何C-端延伸)的另一种位置89处为T的结合血清 白蛋白的纳米抗体。此种位置89处为T的纳米抗体的其他一些实例在SEQ ID NO:78至91(这些是位置89处为T并且位置112处为S的Alb-1/Alb-8 或Alb-23的进一步的变体)中给出。

[0141] 更通常地，根据本发明的该方面的针对血清白蛋白的VH结构域可以 是WO 2004/041865并且特别是WO 2006/122787和WO 2012/175400(都是 申请人/受让人的申请)中所述的针对(人)血清白蛋白的纳米抗体中的一种， 其中位置89处的氨基酸是苏氨酸(T)，并且其任选地设置有如本文中所述的 C-端延伸(并且也可以例如合适地含有本文中提及的其他具体氨基酸残基/ 取代中的一个或多个，如11L、L11V、L11K、14A、P14A、14P、A14P、108L、Q108L、110K、T110K、110Q、T110Q、S112K和/或S112Q；虽然 通常，当T存在于位置89处时，将不需要通常不需要在位置110和/或112 处存在另外的取代，在该情况中位置110优选是T并且位置112优选是S)。此外：(i)位置41可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置41所提 及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别 地是(或选自)脯氨酸(P)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、丙氨酸(A)或亮氨酸(L)， 这些是人或骆驼中该位置处最经常出现的一些氨基酸残基，并且可以更特 别地是脯氨酸(P)或丙氨酸(A)；和/或(ii)位置42可以例如是WO 08/020079 的表A-6中针对位置42所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科 VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)甘氨酸(G)或谷氨酸(E)；和/或(iii) 位置87可以例如是WO 08/020079的表A-7中针对位置87所提及的氨基酸 残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自) 苏氨酸(T)或丙氨酸(A)。此外，预期的是，本发明也可以应用其他结合血清 白蛋白的重链ISVD，如WO 03/035694、WO 04/003019、WO 05/118642、 WO 06/059106、WO 08/096158、WO 09/121804、WO 10/108937或US 2013/0129727中所述的那些，即通过合适地在位置89处引入苏氨酸(T)，并且任选地引入一个或多个本文中所述的其他氨基酸残基/取代)和任选地(并 且通常是优选的，如本文中所述)添加C-端延伸(如本文中进一步描述的)。

[0142] 此种本发明的结合血清白蛋白的纳米抗体的一些优选的而非限制性的 实例是WO 2006/122787的SEQ ID NO:52(在WO 2006/122787中被称为 “Alb-1”)的氨基酸序列的人源

化变体，其中位置89处的氨基酸是T(并且其 任选地设置有如本文中所述的C-端延伸)，如在WO 2006/122787的SEQ ID NO:57至64中给出的Alb-1的人源化变体(在每种情况中，具有V89T取代，并且任选地具有C-端延伸)或在WO 2012/175400的SEQ ID NO 3至11中给 出的Alb-1的人源化变体(同样，在每种情况中，具有V89T取代)，其中SEQ ID NO 3、4和5可以任选地含有C-端延伸，并且SEQ ID NO 6至11已经 含有C-端延伸(并且同样，此种变体可以含有本文中提及的其他具体氨基酸 残基/取代中的一个或多个，如11L、L11V、L11K、14A、P14A、14P、A14P、 108L、Q108L、110K、T110K、110Q、T110Q、112Q、112K、S112Q和/ 或S112K；虽然通常，当位置89是T时，将不需要通常不需要在位置110 和/或112处存在一个或两个另外的取代，在该情况中位置110优选是T并 且位置112优选是S)。此外：(i)位置41可以例如是WO 08/020079的表 A-6中针对位置41所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)脯氨酸(P)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、丙 氨酸(A)或亮氨酸(L)，这些是人或骆驼中该位置处最经常出现的一些氨基酸 残基，并且可以更特别地是脯氨酸(P)或丙氨酸(A)；和/或(ii)位置42可以 例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置42所提及的氨基酸残基(即人 VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)甘氨酸(G) 或谷氨酸(E)；和/或(iii)位置87可以例如是WO 08/020079的表A-7中针对 位置87所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并 且可以特别地是(或选自)苏氨酸(T)或丙氨酸(A)。

[0143] 因此，在另一个方面，本发明涉及本发明的纳米抗体(如本文中限定的)， 所述纳米抗体可以结合(并且特别是特异性地结合)血清白蛋白(并且特别是 人血清白蛋白)，其中：

[0144] -CDR1是氨基酸序列SFGMS(SEQ ID NO:41)；

[0145] -CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTLYADSVKG(SEQ ID NO:42)；

[0146] -CDR3是氨基酸序列GGSLSR(SEQ ID NO:43)；

[0147] -位置89处的氨基酸残基是T；

[0148] 并且其任选地在其C-末端包含C-端延伸$(X)_n$，其中n是1至10，优选 地是1至5，如1、2、3、4或5(并且优选地是1或2，如1)；并且各个X 是(优选地天然存在的)这样的氨基酸残基，其是被独立地选择的，并且优选 地独立地选自由以下组成的组：丙氨酸(A)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、亮氨 酸(L)或异亮氨酸(I)(同样，此种C-端延伸优选是如本文中进一步描述的， 并且同样此种纳米抗体也可以例如含有本文中提及的其他具体氨基酸残基/ 取代中的一个或多个，如11L、L11V、L11K、14A、P14A、14P、A14P、 108L、Q108L、110K、T110K、110Q、T110Q、112Q、112K、S112Q和/ 或S112K；虽然通常，当位置89是T时，将不需要通常不需要在位置110 和/或112处存在一个或两个另外的取代，在该情况中位置110优选是T并 且位置112优选是S)。此外：(i)位置41可以例如是WO 08/020079的表 A-6中针对位置41所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH 残基)之一并且可以特别地是(或选自)脯氨酸(P)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、丙 氨酸(A)或亮氨酸(L)，这些是人或骆驼中该位置处最经常出现的一些氨基酸 残基，并且可以更特别地是脯氨酸(P)或丙氨酸(A)；和/或(ii)位置42可以 例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置42所提及的氨基酸残基(即人 VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)甘氨酸(G) 或谷氨酸(E)；和/或(iii)位置87可以例如是WO 08/020079的表A-7中针对 位置87所提及的氨基酸残基(即人VH3残

基和/或骆驼科VHH残基)之一并 且可以特别地是(或选自)苏氨酸(T)或丙氨酸(A)。

[0149] 在特别的方面中,本发明涉及本发明的纳米抗体(如本文中限定的),所 述纳米抗体可以结合(并且特别是特异性地结合)血清白蛋白(并且特别是人 血清白蛋白),所述纳米抗体是WO 2006/122787的SEQ ID NO:52的人源 化变体,其中:

[0150] -CDR1是氨基酸序列SFGMS(SEQ ID NO:41);

[0151] -CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTLYADSVKG(SEQ ID NO:42);

[0152] -CDR3是氨基酸序列GGSLSR(SEQ ID NO:43);

[0153] -位置89处的氨基酸残基是T;

[0154] 并且其任选地在其C-末端包含C-端延伸$(X)_n$,其中n是1至10,优选 地是1至5,如1、2、3、4或5(并且优选地是1或2,如1);并且各个X 是(优选地天然存在的)这样的氨基酸残基,其是被独立地选择的,并且优选 地独立地选自由以下组成的组:丙氨酸(A)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、亮氨 酸(L)或异亮氨酸(I)(同样,此种C-端延伸优选是如本文中进一步描述的, 并且同样此种纳米抗体也可以例如含有本文中提及的其他具体氨基酸残基/ 取代中的一个或多个,如11L、L11V、L11K、14A、P14A、14P、A14P、 108L、Q108L、110K、T110K、110Q、T110Q、112Q、112K、S112Q和/ 或S112K;虽然通常,当位置89是T时,将不需要通常不需要在位置110 和/或112处存在一个或两个另外的取代,在该情况中位置110优选是T并 且位置112优选是S)。此外:(i)位置41可以例如是WO 08/020079的表 A-6中针对位置41所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH 残基)之一并且可以特别地是(或选自)脯氨酸(P)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、丙 氨酸(A)或亮氨酸(L),这些是人或骆驼中该位置处最经常出现的一些氨基酸 残基,并且可以更特别地是脯氨酸(P)或丙氨酸(A);和/或(ii)位置42可以 例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置42所提及的氨基酸残基(即人 VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)甘氨酸(G) 或谷氨酸(E);和/或(iii)位置87可以例如是WO 08/020079的表A-7中针对 位置87所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并 且可以特别地是(或选自)苏氨酸(T)或丙氨酸(A)。

[0155] 在特别的方面中,本发明涉及本发明的纳米抗体(如本文中限定的),所 述纳米抗体可以结合(并且特别是特异性地结合)血清白蛋白(并且特别是人 血清白蛋白),所述纳米抗体与Alb-1(WO 2006/122787的SEQ ID NO:52)、Alb-8(本文中的SEQ ID NO:46)和/或Alb-23(本文中的SEQ ID NO:61)中的 至少一个具有至少80%、优选地至少85%、更优选地至少90%(如至少95%) 的序列同一性(考虑框架序列和CDR两者,但是不考虑任何C-端延伸),其 中位置89处的氨基酸残基是T,并且其任选地在其C-末端包含C-端延伸 $(X)_n$,其中n是1至10,优选地是1至5,如1、2、3、4或5(并且优选地 是1或2,如1);并且各个X是(优选地天然存在的)这样的氨基酸残基,其 是被独立地选择的,并且优选地独立地选自由以下组成的组:丙氨酸(A)、 甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、亮氨酸(L)或异亮氨酸(I)(同样,此种C-端延伸优选 是如本文中进一步描述的,并且同样此种纳米抗体也可以例如含有本文中 提及的其他具体氨基酸残基/取代中的一个或多个,如11L、L11V、L11K、 14A、P14A、14P、A14P、108L、Q108L、110K、T110K、110Q、T110Q、 112Q、112K、S112Q和/或S112K;虽然通常,当位置89是T时,将不需 要通常不需要在位置110和/或112处存在一个或两个另外的取代,在该情况中位置110优选是T并且位置112优选是S)。此外:(i)位置41可以例 如是WO 08/020079的表A-6中针对位置41所提及的氨基酸残基(即人VH3 残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可

以特别地是(或选自)脯氨酸(P)、丝 氨酸(S)、苏氨酸(T)、丙氨酸(A)或亮氨酸(L),这些是人或骆驼中该位置处 最经常出现的一些氨基酸残基,并且可以更特别地是脯氨酸(P)或丙氨酸(A); 和/或(ii)位置42可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置42所提及 的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地 是(或选自)甘氨酸(G)或谷氨酸(E);和/或(iii)位置87可以例如是WO 08/020079的表A-7中针对位置87所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/ 或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)苏氨酸(T)或丙氨酸(A)。

[0156] 根据一个具体方面,任何此种位置89处为T的本发明的结合血清白蛋 白的纳米抗体也可以具有如WO 12/175400中所述的Alb-23及其变体的特 征性氨基酸残基(即位置44和45上的氨基酸基序GP,位置74至76上的氨 基酸基序SKN,并且优选地位置16处的G和同样任选地位置83处的R)。

[0157] 与位置112处含有Q或K的本发明的VH结构域一样,位置89处含有 T(任选地与位置112处的Q或K一起和/或与C-端延伸一起)的本发明的 VH结构域显示被预先存在的抗体结合减少,并且特别是能够在C-端延伸 存在下结合VH结构域和纳米抗体的预先存在的抗体(如例如在获自SLE患 者的样品中发现的)的结合减少。

[0158] 在另一方面,本发明涉及免疫球蛋白重链可变结构域(VH结构域),其 中位置89(Kabat编号)处的氨基酸残基是亮氨酸(L)并且位置110处的氨基 酸残基是赖氨酸(K)残基或谷氨酰胺(Q)残基。此种在位置89处为L并且在 位置110处为K或Q的免疫球蛋白重链可变结构域(VH结构域)也被包括在 如本文中以其最广义使用的术语“本发明的VH结构域”中并且可以进一步 是如本文中对于其他本发明的VH结构域所述的(即在位置112处包含K或 Q或在位置89处包含T的那些)。因此,此种免疫球蛋白重链可变结构域(VH 结构域)可以具有如本文中进一步描述的C-端延伸(包括指出的对于此种C- 端延伸的优先选择);可以是ISVD并且特别地是纳米抗体,如本文中进一 步描述的。

[0159] 同样,如果此种本发明的VH结构域具有暴露的C-端区域(例如,因为 其形成有其存在的蛋白质、多肽或其他构建体的C-末端),其优选地包含 C-端延伸(参见下表C中所示的数据)。

[0160] 此外,位置89是L并且位置110处是K或Q(即具有或不具有C-端延 伸)的本发明的纳米抗体在位置11处含有的氨基酸优选地选自L(VHH中最 常出现的氨基酸残基)、E、K、M、S、V、W或Y;更优选地选自L、E、 K、V或Y,并且甚至更优选地选自L、K或V(其中V是最优选的)。例如, 其可以含有L11K或L11V取代,以及例如P14A或A14P取代和/或Q108L 取代(其也可以合适地含有S112K和/或S112Q突变,虽然通常,当位置89 是L并且位置110是K或Q时,将不需要通常不需要在位置112处存在另 外的取代,在该情况中位置112优选是S)。此外:(i)位置41可以例如是 WO 08/020079的表A-6中针对位置41所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)脯氨酸(P)、丝氨酸 (S)、苏氨酸(T)、丙氨酸(A)或亮氨酸(L),这些是人或骆驼中该位置处最经 常出现的一些氨基酸残基,并且可以更特别地是脯氨酸(P)或丙氨酸(A);和 /或(ii)位置42可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置42所提及的 氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是 (或选自)甘氨酸(G)或谷氨酸(E);和/或(iii)位置87可以例如是WO 08/020079的表A-7中针对位置87所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/ 或骆驼科VHH残基)之

一并且可以特别地是(或选自)苏氨酸(T)或丙氨酸(A)。

[0161] 此外,在一个方面,在89是L并且110是K或Q的此种本发明的VH 结构域中,位置112处的氨基酸残基是丝氨酸(S)。更特别地,此种VH结 构域的C-末端可以是(并且优选是)VKVSS(SEQ ID NO:95),VQVSS(SEQ ID NO:96),VKVSS(X)$_n$(SEQ ID NO:97)或VQVSS(X)$_n$(SEQ ID NO:98)中 的一个,其中n和X是如本文中对于位置112是Q或K的本发明的VH结 构域进一步描述的(并且其中任何C-端延伸优选是如本文中对于位置112是 Q或K的本发明的VH结构域进一步描述的)。此外,与位置112是Q或K 或位置89是T的本发明的VH结构域一样,当位置89为L并且位置110 为K或Q的此种VH结构域是纳米抗体时,位置11优选是亮氨酸(L),位 置14可以特别地是丙氨酸(A)或脯氨酸(P)并且位置108可以特别地是Q或 L(并且在人源化的纳米抗体中优选是L);并且位置89为L并且位置110 为K或Q的此种纳米抗体可以含有一个或多个纳米抗体标志残基和/或可以 被合适地人源化。此外:(i)位置41可以例如是WO 08/020079的表A-6中 针对位置41所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)脯氨酸(P)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、丙氨酸(A) 或亮氨酸(L),这些是人或骆驼中该位置处最经常出现的一些氨基酸残基, 并且可以更特别地是脯氨酸(P)或丙氨酸(A);和/或(ii)位置42可以例如是 WO 08/020079的表A-6中针对位置42所提及的氨基酸残基(即人VH3残基 和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)甘氨酸(G)或谷氨酸(E);和/或(iii)位置87可以例如是WO 08/020079的表A-7中针对位置87 所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以 特别地是(或选自)苏氨酸(T)或丙氨酸(A)。

[0162] 位置89处为L并且位置110处为K或Q的此种本发明的VH结构域 可以同样也是血清白蛋白纳米抗体,如本文中进一步描述的。例如,此种 结合血清白蛋白的纳米抗体可以是序列SEQ ID NO:46至75中的一个,但 其中位置89处为L并且位置110处为K或Q;或与Alb-1(WO 2006/122787 的SEQ ID NO:52)、Alb-8(本文中的SEQ ID NO:46)和/或Alb-23(本文中的 SEQ ID NO:61)中的至少一个具有至少80%、优选地至少85%、更优选地至 少90%(如至少95%)的序列同一性(考虑框架序列和CDR两者,但是不考 虑任何C-端延伸)的另一种在位置89处为L并且在位置110处为K或Q的 结合血清白蛋白的纳米抗体。

[0163] 更通常地,根据本发明的该方面的针对血清白蛋白的VH结构域可以 是WO 2004/041865,并且特别是WO 2006/122787和WO 2012/175400(都 是申请人/受让人的申请)中所述的针对(人)血清白蛋白的纳米抗体中的一个, 其中位置89处的氨基酸是亮氨酸(L)并且位置110处的氨基酸残基是K或Q, 并且其任选地设置有如本文中所述的C-端延伸(并且也可以例如含有本文 中提及的其他具体氨基酸残基/取代中的一个或多个,如11L、L11V、L11K、 14A、P14A、14P、A14P、108L和/或Q108L;以及S112K或S112Q,虽然 通常,当位置89是L并且位置110是K或Q时,将不需要通常不需要在 位置112处存在另外的取代,在该情况中位置112优选是S)。此外,预期 的是本发明也可以应用其他结合血清白蛋白的重链ISVD,如WO 03/035694、WO 04/003019、WO 05/118642、WO 06/059106、WO 08/096158、WO 09/121804WO 10/108937或US 2013/0129727中所述的那些,即通过合适地 引入位置89处的亮氨酸(L)和位置110处的K或Q,并且任选地引入一个 或多个本文中所述的其他氨基酸残基/取代)并且任选地(并且通常是优选的, 如本文中所述)添加C-端延伸(如本文中进一步描述的)。在这些针对血清白 蛋白的VH结构域中,位置112处的氨基酸优选是S,并且所述VH结构域 优选

地具有C-末端，所述C-末端是SEQ ID NO:95至98之一。此外：(i)位 置41可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置41所提及的氨基酸残 基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自) 脯氨酸(P)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、丙氨酸(A)或亮氨酸(L)，这些是人或骆 驼中该位置处最经常出现的一些氨基酸残基，并且可以更特别地是脯氨酸(P) 或丙氨酸(A)；和/或(ii)位置42可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对 位置42所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并 且可以特别地是(或选自)甘氨酸(G)或谷氨酸(E)；和/或(iii)位置87可以例 如是WO 08/020079的表A-7中针对位置87所提及的氨基酸残基(即人VH3 残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)苏氨酸(T)或丙 氨酸(A)。

[0164] 此种结合血清白蛋白的本发明的纳米抗体的一些优选的而非限制性的 实例是WO 2006/122787的SEQ ID NO:52(在WO 2006/122787中被称为“Alb-1”)的氨基酸序列的人源化变体，其中位置89处的氨基酸是L并且位 置110处的氨基酸是K或Q(并且其任选地设置有如本文中所述的C-端延 伸)，如WO 2006/122787的SEQ ID NO:57至64中给出的Alb-1的人源化 变体(在每种情况中，具有V89L取代和T110Q或T110K取代，并且任选地 具有C-端延伸)或在WO 2012/175400的SEQ ID NO 3至11中给出的Alb-1 的人源化变体(同样，在每种情况中，具有V89L取代和T110Q或T110K取 代)，其中SEQ ID NO 3、4和5可以任选地含有C-端延伸，并且SEQ ID NO 6至11已经含有C-端延伸(并且同样，此种变体可以含有本文中提及的其他 具体氨基酸残基/取代中的一个或多个，如11L、L11V、L11K、14A、P14A、 14P、A14P、108L和/或Q108L；以及S112K或S112Q，虽然通常，当位置 89是L并且位置110是K或Q时，将不需要通常不需要在位置112处存在 另外的取代，在该情况中位置112优选是S)。在这些针对血清白蛋白的VH 结构域中，位置112处的氨基酸优选是S，并且所述VH结构域优选地具有 C-末端，所述C-末端是SEQ ID NO:95至98之一。此外：(i)位置41可以 例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置41所提及的氨基酸残基(即人 VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)脯氨酸(P)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、丙氨酸(A)或亮氨酸(L)，这些是人或骆驼中该位置 处最经常出现的一些氨基酸残基，并且可以更特别地是脯氨酸(P)或丙氨酸 (A)；和/或(ii)位置42可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置42 所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以 特别地是(或选自)甘氨酸(G)或谷氨酸(E)；和/或(iii)位置87可以例如是WO 08/020079的表A-7中针对位置87所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/ 或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)苏氨酸(T)或丙氨酸(A)。

[0165] 因此，在另一个方面，本发明涉及本发明的纳米抗体(如本文中限定的)， 所述纳米抗体可以结合(并且特别是特异性地结合)血清白蛋白(并且特别是 人血清白蛋白)，其中：

[0166] -CDR1是氨基酸序列SFGMS(SEQ ID NO:41)；

[0167] -CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTLYADSVKG(SEQ ID NO:42)；

[0168] -CDR3是氨基酸序列GGSLSR(SEQ ID NO:43)；

[0169] -位置89处的氨基酸残基是L；

[0170] -位置110处的氨基酸残基是K或Q；

[0171] 并且其任选地在其C-末端包含C-端延伸$(X)_n$，其中n是1至10，优选 地是1至5，如

1、2、3、4或5(并且优选地是1或2,如1);并且各个X 是(优选地天然存在的)这样的氨基酸残基,其是被独立地选择的,并且优选 地独立地选自由以下组成的组:丙氨酸(A)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、亮氨 酸(L)或异亮氨酸(I)(同样,此种C-端延伸优选是如本文中进一步描述的, 并且同样此种纳米抗体也可以例如含有本文中提及的其他具体氨基酸残基/ 取代中的一个或多个,如11L、L11V、L11K、14A、P14A、14P、A14P、 108L和/或Q108L;以及S112K或S112Q,虽然通常,当位置89是L并且 位置110是K或Q时,将不需要通常不需要在位置112处存在另外的取代, 在该情况中位置112优选是S)。在这些针对血清白蛋白的VH结构域中,位置112处的氨基酸优选是S,并且所述VH结构域优选地具有C-末端, 所述C-末端是SEQ ID NO:95至98之一。此外:(i)位置41可以例如是 WO 08/020079的表A-6中针对位置41所提及的氨基酸残基(即人VH3残基 和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)脯氨酸(P)、丝氨酸 (S)、苏氨酸(T)、丙氨酸(A)或亮氨酸(L),这些是人或骆驼中该位置处最经常出现的一些氨基酸残基,并且可以更特别地是脯氨酸(P)或丙氨酸(A);和 /或(ii)位置42可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置42所提及的 氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)甘氨酸(G)或谷氨酸(E);和/或(iii)位置87可以例如是WO 08/020079的表A-7中针对位置87所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/ 或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)苏氨酸(T)或丙氨酸(A)。

[0172] 在特别的方面中,本发明涉及本发明的纳米抗体(如本文中限定的),所 述纳米抗体可以结合(并且特别是特异性地结合)血清白蛋白(并且特别是人 血清白蛋白),所述纳米抗体是WO 2006/122787的SEQ ID NO:52的人源 化变体,其中:

[0173] -CDR1是氨基酸序列SFGMS(SEQ ID NO:41);

[0174] -CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTLYADSVKG(SEQ ID NO:42);

[0175] -CDR3是氨基酸序列GGSLSR(SEQ ID NO:43);

[0176] -位置89处的氨基酸残基是L;

[0177] -位置110处的氨基酸残基是K或Q;

[0178] 并且其任选地在其C-末端包含C-端延伸$(X)_n$,其中n是1至10,优选 地是1至5,如1、2、3、4或5(并且优选地是1或2,如1);并且各个X 是(优选地天然存在的)这样的氨基酸残基,其是被独立地选择的,并且优选 地独立地选自由以下组成的组:丙氨酸(A)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、亮氨 酸(L)或异亮氨酸(I)(同样,此种C-端延伸优选是如本文中进一步描述的, 并且同样此种纳米抗体也可以例如含有本文中提及的其他具体氨基酸残基/ 取代中的一个或多个,如11L、L11V、L11K、14A、P14A、14P、A14P、 108L和/或Q108L;以及S112K或S112Q,虽然通常,当位置89是L并且 位置110是K或Q时,将不需要通常不需要在位置112处存在另外的取代, 在该情况中位置112优选是S))。在这些针对血清白蛋白的VH结构域中,位置112处的氨基酸优选是S,并且所述VH结构域优选地具有C-末端, 所述C-末端是SEQ ID NO:95至98之一。此外:(i)位置41可以例如是 WO 08/020079的表A-6中针对位置41所提及的氨基酸残基(即人VH3残基 和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)脯氨酸(P)、丝氨酸 (S)、苏氨酸(T)、丙氨酸(A)或亮氨酸(L),这些是人或骆驼中该位置处最经常出现的一些氨基酸残基,并且可以更特别地是脯氨酸(P)或丙氨酸(A);和 /或(ii)位置42可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置42所提及的 氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)甘氨酸(G)或谷氨酸(E);和/或(iii)位

置87可以例如是WO 08/020079的表A-7中针对位置87所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/ 或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)苏氨酸(T)或丙氨酸(A)。

[0179] 在特别的方面中,本发明涉及本发明的纳米抗体(如本文中限定的),所 述纳米抗体可以结合(并且特别是特异性地结合)血清白蛋白(并且特别是人 血清白蛋白),所述纳米抗体与Alb-1(WO 2006/122787的SEQ ID NO:52)、Alb-8(本文中的SEQ ID NO:46)和/或Alb-23(本文中的SEQ ID NO:61)中的 至少一个具有至少80%、优选地至少85%、更优选地至少90%(如至少95%) 的序列同一性(考虑框架序列和CDR两者,但是不考虑任何C-端延伸),其 中位置89处的氨基酸残基是L并且位置110处的氨基酸残基是K或Q,并 且其任选地在其C-末端包含C-端延伸$(X)_n$,其中n是1至10,优选地是1 至5,如1、2、3、4或5(并且优选地是1或2,如1);并且各个X是(优 选地天然存在的)这样的氨基酸残基,其是被独立地选择的,并且优选地独 立地选自由以下组成的组:丙氨酸(A)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、亮氨酸(L) 或异亮氨酸(I)(同样,此种C-端延伸优选是如本文中进一步描述的,并且同 样此种纳米抗体也可以例如含有本文中提及的其他具体氨基酸残基/取代中 的一个或多个,如11L、L11V、L11K、14A、P14A、14P、A14P、108L和 /或Q108L;以及S112K或S112Q,虽然通常,当位置89是L并且位置110 是K或Q时,将不需要通常不需要在位置112处存在另外的取代,在该情况中位置112优选是S)。此种本发明的纳米抗体同样优选是Alb-1的人源 化变体(但是具有V89L和T110K或T110Q取代),并且更优选地具有分别 在SEQ ID NO 41至43中给出的CDR1、CDR2和/或CDR3中的至少一个、特别地任意两个、并且更特别地全部三个。在这些针对血清白蛋白的VH 结构域中,位置112处的氨基酸优选是S,并且所述VH结构域优选地具有 C-末端,所述C-末端是SEQ ID NO:95至98之一。此外:(i)位置41可以 例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置41所提及的氨基酸残基(即人 VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)脯氨酸(P)、 丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、丙氨酸(A)或亮氨酸(L),这些是人或骆驼中该位置 处最经常出现的一些氨基酸残基,并且可以更特别地是脯氨酸(P)或丙氨酸 (A);和/或(ii)位置42可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置42 所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以 特别地是(或选自)甘氨酸(G)或谷氨酸(E);和/或(iii)位置87可以例如是WO 08/020079的表A-7中针对位置87所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/ 或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)苏氨酸(T)或丙氨酸(A)。

[0180] 根据一个具体方面,任何此种位置89处为L并且位置110处为K或Q 的本发明的结合血清白蛋白的纳米抗体也可以具有如WO 12/175400中所 述的Alb-23及其变体的特征性氨基酸残基(即位置44和45上的氨基酸基序 GP,位置74至76上的氨基酸基序SKN,并且优选地位置16处的G和同 样任选地位置83处的R)。此外:(i)位置41可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置41所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH 残基)之一并且可以特别地是(或选自)脯氨酸(P)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、丙 氨酸(A)或亮氨酸(L),这些是人或骆驼中该位置处最经常出现的一些氨基酸 残基,并且可以更特别地是脯氨酸(P)或丙氨酸(A);和/或(ii)位置42可以 例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置42所提及的氨基酸残基(即人 VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)甘氨酸(G)或谷氨酸(E);和/或(iii)位置87可以例如是WO 08/020079的表A-7中针对 位置87所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并 且可以特别地是(或选自)苏氨

酸(T)或丙氨酸(A)。

[0181] 与位置112处含有Q或K或位置89处具有T的本发明的VH结构域 一样,位置89处含有L并且位置110处为K或Q的本发明的VH结构域 显示预先存在的抗体结合减少,并且特别是能够在C-端延伸存在下结合VH 结构域和纳米抗体的预先存在的抗体(如例如在获自SLE患者的样品中发现 的)的结合减少。

[0182] 在位置89处具有L并且在位置110处具有K(并且此外,在位置11处 具有V)的本发明的VH结构域的一些非限制性实例在图2中作为SEQ ID NO:123-136被给出。这些是与人血清白蛋白结合的VH结构域并且具有本 文中对于本发明的优选的结合血清白蛋白的VH结构域所指出的CDR。

[0183] 在另一方面,本发明涉及免疫球蛋白重链可变结构域(VH结构域),其 中位置89(Kabat编号)处的氨基酸残基是亮氨酸(L)并且位置11处的氨基酸 残基是缬氨酸(V)。在位置89处为L并且在位置11处为V的此种免疫球蛋 白重链可变结构域(VH结构域)也被包括在如本文中以其最广义使用的术语 “本发明的VH结构域”中并且可以进一步是如本文中对于本文中所述的其 他本发明的VH结构域所述的(即在位置112处包含K或Q,在位置89处 包含T,或在位置89处包含L并且在位置110处包含K或Q的那些;虽然 对于根据本方面的VH结构域,位置89处的氨基酸残基将是L,位置11 处的氨基酸残基将是V,并且位置110和112处的氨基酸残基分别可以是 任何适合这些位置的氨基酸残基)。因此,此种免疫球蛋白重链可变结构域 (VH结构域)可以具有如本文中进一步描述的C-端延伸(包括指出的对于此 种C-端延伸的优先选择);可以是ISVD和特别地纳米抗体,如本文中进一 步描述的。

[0184] 同样,如果此种本发明的VH结构域具有暴露的C-端区域(例如,因为 其形成有其存在的蛋白质、多肽或其他构建体的C-末端),其优选地包含 C-端延伸(参见下表C中显示的数据)。

[0185] 此外,位置89是L并且位置11是V(即具有或不具有C-端延伸)的本 发明的纳米抗体:(i)优选地在位置110处含有选自T、I、A、K或Q(并且 优选地选自T、K或Q,并且特别地可以是T)的氨基酸;(ii)优选地在位置 112处含有选自S、F、K或Q(并且更优选是S、K或Q,并且特别地可以 是S)的氨基酸;并且(iii)可以例如还含有P14A或A14P取代和/或Q108L取 代。根据一个具体实施方案,在根据本发明的该方面的VH结构域中,位 置110处的氨基酸残基是T并且位置112处的氨基酸残基是S,并且更优选 地C-末端是VTVSS(SEQ ID NO:77)或VTVSS(X)n(SEQ ID NO:78),其中 X和n是如本文中对于其他本发明的VH结构域的C-端延伸所限定的。此 外,在根据本发明的该方面的VH结构域:(i)位置41可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置41所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/ 或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)脯氨酸(P)、丝氨酸(S)、 苏氨酸(T)、丙氨酸(A)或亮氨酸(L),这些是人或骆驼中该位置处最经常出 现的一些氨基酸残基,并且可以更特别地是脯氨酸(P)或丙氨酸(A);和/或(ii) 位置42可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置42所提及的氨基酸 残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自) 甘氨酸(G)或谷氨酸(E);和/或(iii)位置87可以例如是WO 08/020079的表A-7中针对位置87所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH 残基)之一并且可以特别地是(或选自)苏氨酸(T)或丙氨酸(A)。

[0186] 因此,例如,在89是L并且11是V的此种本发明的VH结构域中, 此种VH结构域的C-

末端可以是(并且优选地是)VTVSS(SEQ ID NO:77)， VTVSS(X)n(SEQ ID NO:78)，VTVKS(SEQ ID NO:1)，VTVKS(X)n(SEQ ID NO:21)，VTVQS(SEQ ID NO:2)，VTVQS(X)n(SEQ ID NO:22)，VKVSS (SEQ ID NO:95)，VKVSS(X)n(SEQ ID NO:97)，VQVSS(SEQ ID NO:96)， VQVSS(X)n(SEQ ID NO:98)，VZVZS(SEQ ID NO:107，其中各氨基酸残 基Z独立地是K或Q)或VZVZSX(n)(SEQ ID NO:108，其中各氨基酸残基 Z独立地是K或Q)中的一个(并且特别是VTVSS，VKVSS(SEQ ID NO:95)， VQVSS(SEQ ID NO:96)，VKVSS(X)n(SEQ ID NO:97)或VQVSS(X)n(SEQ ID NO:98)中的一个，并且可以更特别地是VTVSS(SEQ ID NO:77)或 VTVSS(X)n(SEQ ID NO:78))，其中n和X是如本文中对于位置112是Q或 K的本发明的VH结构域进一步描述的(并且其中任何C-端延伸优选是如本 文中对于位置112是Q或K的本发明的VH结构域所进一步描述的)。此外， 与位置112是Q或K或位置89是T的本发明的VH结构域一样，当在位置89处为L并且位置11处为V的此种VH结构域是纳米抗体时，位置14 可以特别地是丙氨酸(A)或脯氨酸(P)并且位置108可以是Q或L(并且在人 源化的纳米抗体中优选是L)；并且位置89处为L并且位置11处为V的此 种纳米抗体可以含有一个或多个纳米抗体标志残基和/或可以被合适地人源 化。此外：(i)位置41可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置41所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以 特别地是(或选自)脯氨酸(P)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、丙氨酸(A)或亮氨酸(L)， 这些是人或骆驼中该位置处最经常出现的一些氨基酸残基，并且可以更特 别地是脯氨酸(P)或丙氨酸(A)；和/或(ii)位置42可以例如是WO 08/020079 的表A-6中针对位置42所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科 VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)甘氨酸(G)或谷氨酸(E)；和/或(iii) 位置87可以例如是WO 08/020079的表A-7中针对位置87所提及的氨基酸 残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自) 苏氨酸(T)或丙氨酸(A)。

[0187] 位置89处为L并且位置11处为V的此种本发明的VH结构域同样也 可以是如本文中进一步描述的血清白蛋白纳米抗体。例如，此种结合血清 白蛋白的纳米抗体可以是序列SEQ ID NO:46至75中的一个，但是其中位 置89处为L并且位置11处为V；或与Alb-1(WO 2006/122787的SEQ ID NO: 52)、Alb-8(本文中的SEQ ID NO:46)和/或Alb-23(本文中的SEQ ID NO:61) 中的至少一个具有至少80％、优选地至少85％、更优选地至少90％(如至少95％)的序列同一性(考虑框架序列和CDR两者，但是不考虑任何C-端延伸) 的位置89处为L并且位置11处为V的另一种结合血清白蛋白的纳米抗体。

[0188] 更通常地，根据本发明的该方面的针对血清白蛋白的VH结构域可以 是WO 2004/041865并且特别是WO 2006/122787和WO 2012/175400(都是 申请人/受让人的申请)中所述的针对(人)血清白蛋白的纳米抗体之一，其中 位置89处的氨基酸是亮氨酸(L)并且位置11处的氨基酸残基是V，并且其 任选地设置有如本文中所述的C-端延伸(并且也可以例如合适地含有本文 中提及的其他具体氨基酸残基/取代中的一个或多个，如14A、P14A、14P、A14P、108L、Q108L、V110K、V110Q、S112K和/或S112Q)。此外，预期 的是本发明也可以应用其他结合血清白蛋白的重链ISVD，如WO 03/035694、 WO 04/003019、WO 05/118642、WO 06/059106、WO 08/096158、WO 09/121804WO 10/108937或US 2013/0129727中所述的那些，即通过合适地 引入位置89处的亮氨酸(L)和位置11处的缬氨酸，并且任选地引入一个或 多个本文中所述的其他氨基酸残基/取代)和任选地(并且通常是优选的，如 本文所述)添加

C-端延伸(如本文中进一步描述的)。在这些针对血清白蛋白 的VH结构域中,位置112处的氨基酸优选是S,并且所述VH结构域优选 地具有C-末端,所述C-末端是SEQ ID NO:95至98之一。此外:(i)位置 41可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置41所提及的氨基酸残基 (即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)脯氨 酸(P)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、丙氨酸(A)或亮氨酸(L),这些是人或骆驼中 该位置处最经常出现的一些氨基酸残基,并且可以更特别地是脯氨酸(P)或 丙氨酸(A);和/或(ii)位置42可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位 置42所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且 可以特别地是(或选自)甘氨酸(G)或谷氨酸(E);和/或(iii)位置87可以例如 是WO 08/020079的表A-7中针对位置87所提及的氨基酸残基(即人VH3 残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)苏氨酸(T)或丙 氨酸(A)。

[0189] 此种结合血清白蛋白的本发明的纳米抗体的一些优选的而非限制性的 实例是WO 2006/122787的SEQ ID NO:52的氨基酸序列(在WO 2006/122787中被称为“Alb-1”)的人源化变体,其中位置89处的氨基酸是L 并且位置11处的氨基酸是V(并且其任选地设置有如本文中所述的C-端延 伸),如WO 2006/122787的SEQ ID NO:57至64中给出的Alb-1的人源化变体(在每种情况中,具有V89L取代和L11V取代,并且任选地具有C-端 延伸)或WO 2012/175400的SEQ ID NO 3至11中给出的Alb-1的人源化变 体(同样,在每种情况中,具有V89L取代和L11V),其中SEQ ID NO 3、4 和5可以任选地含有C-端延伸,并且SEQ ID NO 6至11已经含有C-端延 伸(并且同样,此种变体可以合适地含有本文中提及的其他具体氨基酸残基/ 取代中的一个或多个,如14A、P14A、14P、A14P、108L、Q108L、T110K、 T110Q、S112K和/或S112Q)。在这些位置89处为L并且位置11处为V的 针对血清白蛋白的VH结构域中,位置110处的氨基酸优选是T并且位置 112处的氨基酸残基优选是S,并且所述VH结构域优选地具有C-末端,所 述C-末端是SEQ ID NO:95至98之一。此外:(i)位置41可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置41所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/ 或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)脯氨酸(P)、丝氨酸(S)、 苏氨酸(T)、丙氨酸(A)或亮氨酸(L),这些是人或骆驼中该位置处最经常出 现的一些氨基酸残基,并且可以更特别地是脯氨酸(P)或丙氨酸(A);和/或(ii) 位置42可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置42所提及的氨基酸 残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自) 甘氨酸(G)或谷氨酸(E);和/或(iii)位置87可以例如是WO 08/020079的表 A-7中针对位置87所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH 残基)之一并且可以特别地是(或选自)苏氨酸(T)或丙氨酸(A)。

[0190] 因此,在另一个方面,本发明涉及本发明的纳米抗体(如本文中限定的), 所述纳米抗体可以结合(并且特别是特异性地结合)血清白蛋白(并且特别是 人血清白蛋白),其中:

[0191] -CDR1是氨基酸序列SFGMS(SEQ ID NO:41);

[0192] -CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTLYADSVKG(SEQ ID NO:42);

[0193] -CDR3是氨基酸序列GGSLSR(SEQ ID NO:43);

[0194] -位置89处的氨基酸残基是L;

[0195] -位置11处的氨基酸残基是V;

[0196] 其中优选地

[0197] -位置110处的氨基酸残基是K、Q或T中的一个，并且更优选地T；

[0198] -位置112处的氨基酸残基是K、Q或S中的一个，并且更优选地S；

[0199] 并且其任选地在其C-末端包含C-端延伸(X)n，其中n是1至10，优选 地是1至5，如1、2、3、4或5(并且优选地是1或2，如1)；并且各个X 是(优选地天然存在的)这样的氨基酸残基，其是被独立地选择的，并且优选 地独立地选自由以下组成的组：丙氨酸(A)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、亮氨 酸(L)或异亮氨酸(I)(同样，此种C-端延伸优选是如本文中进一步描述的，并且同样此种纳米抗体也可以例如合适地含有本文中提及的其他具体氨基 酸残基/取代中的一个或多个，如14A、P14A、14P、A14P、108L、Q108L)。同样，在这些位置89处为L并且位置11处为V的针对血清白蛋白的VH 结构域中，位置110处的氨基酸优选是T和位置112处的氨基酸优选是S，并且所述VH结构域优选地具有C-末端，所述C-末端是SEQ ID NO:95至 98之一。此外：(i)位置41可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位 置41所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且 可以特别地是(或选自)脯氨酸(P)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、丙氨酸(A)或亮氨 酸(L)，这些是人或骆驼中该位置处最经常出现的一些氨基酸残基，并且可 以更特别地是脯氨酸(P)或丙氨酸(A)；和/或(ii)位置42可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置42所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/ 或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)甘氨酸(G)或谷氨酸(E)； 和/或(iii)位置87可以例如是WO 08/020079的表A-7中针对位置87所提 及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别 地是(或选自)苏氨酸(T)或丙氨酸(A)。

[0200] 在特别的方面中，本发明涉及本发明的纳米抗体(如本文中限定的)，所 述纳米抗体可以结合(并且特别是特异性地结合)血清白蛋白(并且特别是人 血清白蛋白)，所述纳米抗体是WO 2006/122787的SEQ ID NO:52的人源 化变体，其中：

[0201] -CDR1是氨基酸序列SFGMS(SEQ ID NO:41)；

[0202] -CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTLYADSVKG(SEQ ID NO:42)；

[0203] -CDR3是氨基酸序列GGSLSR(SEQ ID NO:43)；

[0204] -位置89处的氨基酸残基是L；

[0205] -位置11处的氨基酸残基是V；

[0206] 并且优选地：

[0207] -位置110处的氨基酸残基是K、Q或T中的一个，并且更优选地T；

[0208] -位置112处的氨基酸残基是K、Q或S中的一个，并且更优选地S；

[0209] 并且其任选地在其C-末端包含C-端延伸(X)n，其中n是1至10，优选 地是1至5，如1、2、3、4或5(并且优选地是1或2，如1)；并且各个X 是(优选地天然存在的)这样的氨基酸残基，其是被独立地选择的，并且优选 地独立地选自由以下组成的组：丙氨酸(A)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、亮氨 酸(L)或异亮氨酸(I)(同样，此种C-端延伸优选是如本文中进一步描述的，并且同样此种纳米抗体也可以例如含有本文中提及的其他具体氨基酸残基/ 取代中的一个或多个，如11L、L11V、L11K、14A、P14A、14P、A14P、 108L和/或Q108L)。在这些位置89处为L并且位置11处为V的针对血清 白蛋白的VH结构域中，位置110处的氨基酸残基优选是T并且位置112 处的氨基酸残基优选是S，并且所述VH结构域优选地具有C-末端，所述 C-末端是SEQ ID NO:95至98之一。此外：(i)位置41可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置41所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/ 或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是

(或选自)脯氨酸(P)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、丙氨酸(A)或亮氨酸(L),这些是人或骆驼中该位置处最经常出 现的一些氨基酸残基,并且可以更特别地是脯氨酸(P)或丙氨酸(A);和/或(ii) 位置42可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置42所提及的氨基酸 残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自) 甘氨酸(G)或谷氨酸(E);和/或(iii)位置87可以例如是WO 08/020079的表 A-7中针对位置87所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH 残基)之一并且可以特别地是(或选自)苏氨酸(T)或丙氨酸(A)。

[0210] 在特别的方面中,本发明涉及本发明的纳米抗体(如本文中限定的),所 述纳米抗体可以结合(并且特别是特异性地结合)血清白蛋白(并且特别是人 血清白蛋白),所述纳米抗体与Alb-1(WO 2006/122787的SEQ ID NO:52)、Alb-8(本文中的SEQ ID NO:46)和/或Alb-23(本文中的SEQ ID NO:61)中的 至少一个具有至少80%、优选地至少85%、更优选地至少90%(如至少95%) 的序列同一性(考虑框架序列和CDR两者,但是不考虑任何C-端延伸),其 中位置89处的氨基酸残基是L并且位置11处的氨基酸残基是V,并且其 任选地在其C-末端包含C-端延伸$(X)_n$,其中n是1至10,优选地是1至5, 如1、2、3、4或5(并且优选地是1或2,如1);并且各个X是(优选地天 然存在的)这样的氨基酸残基,其是被独立地选择的,并且优选地独立地选 自由以下组成的组:丙氨酸(A)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、亮氨酸(L)或异亮 氨酸(I)(同样,此种C-端延伸优选是如本文中进一步描述的,并且同样此种 纳米抗体也可以例如合适地含有本文中提及的其他具体氨基酸残基/取代中 的一个或多个,如14A、P14A、14P、A14P、108L、Q108L、T110K、T110Q、 S112K和/或S112Q)。此种本发明的纳米抗体同样优选是Alb-1的人源化变 体(但是具有V89L和L11V取代),并且更优选地具有分别在SEQ ID NO 41 至43中给出的CDR1、CDR2和/或CDR3中的至少一个、特别地任意两个、并且更特别地全部三个。在这些针对血清白蛋白的VH结构域中,位置112 处的氨基酸优选是S,并且所述VH结构域优选地具有C-末端,所述C-末 端是SEQ ID NO:95至98之一。此外:(i)位置41可以例如是WO 08/020079 的表A-6中针对位置41所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科 VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)脯氨酸(P)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、 丙氨酸(A)或亮氨酸(L),这些是人或骆驼中该位置处最经常出现的一些氨基 酸残基,并且可以更特别地是脯氨酸(P)或丙氨酸(A);和/或(ii)位置42可 以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置42所提及的氨基酸残基(即人 VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)甘氨酸(G) 或谷氨酸(E);和/或(iii)位置87可以例如是WO 08/020079的表A-7中针对 位置87所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并 且可以特别地是(或选自)苏氨酸(T)或丙氨酸(A)。

[0211] 根据一个具体方面,任何位置89处为L并且位置11处为V的此种本 发明的结合血清白蛋白的纳米抗体也可以具有如WO 12/175400中所述的 Alb-23及其变体的特征性氨基酸残基(即位置44和45上的氨基酸基序GP, 位置74至76上的氨基酸基序SKN,并且优选地位置16处的G和同样任 选地位置83处的R)。此外:(i)位置41可以例如是WO 08/020079的表A-6 中针对位置41所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基) 之一并且可以特别地是(或选自)脯氨酸(P)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、丙氨酸 (A)或亮氨酸(L),这些是人或骆驼中该位置处最经常出现的一些氨基酸残基, 并且可以更特别地是脯氨酸(P)或丙氨酸(A);和/或(ii)位置42可以例如是 WO 08/020079的表A-6中针对位置42所提及的氨基酸

残基(即人VH3残基 和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)甘氨酸(G)或谷氨酸 (E);和/或(iii)位置87可以例如是WO 08/020079的表A-7中针对位置87 所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以 特别地是(或选自)苏氨酸(T)或丙氨酸(A)。

[0212] 与位置112处含有Q或K或位置89处具有T的本发明的VH结构域 一样,位置89处含有L并且位置11处含有V的本发明的VH结构域显示 预先存在的抗体结合减少,并且特别是能够在C-端延伸存在下结合VH结 构域和纳米抗体的预先存在的抗体(如例如在获自SLE患者的样品中发现的) 的结合减少。与位置89是L并且位置11是V的本发明的VH结构域有关的另一个要注意的事是,已知这些取代以一定的频率在人VH结构域中出 现(对于位置11,参见WO 08/020079的表A-5,并且对于位置89,参见 WO 08/020079的表A-7)。

[0213] 在位置11处具有V并且在位置89处具有T的本发明的VH结构域的 一些非限制性实例在图2中作为SEQ ID NO:109-136给出。在这些VH结 构域中,作为SEQ ID NO:123-136给出的序列除了L11V和V89L突变以外 还包含T110K突变。这些是结合人血清白蛋白的VH结构域并且具有本文 中对于本发明的优选的结合血清白蛋白的VH结构域所指出的CDR。

[0214] 在另一个方面,本发明涉及VH结构域(并且特别是作为ISVD的VH 结构域,并且更特别是作为纳米抗体的VH结构域),其中:

[0215] -位置11处的氨基酸残基是V;并且

[0216] -位置14处的氨基酸残基是A或P中的一个;并且

[0217] -位置41处的氨基酸残基是A或P中的一个;并且

[0218] -位置89处的氨基酸残基是L;并且

[0219] -位置108处的氨基酸残基是Q或L中的一个;并且

[0220] -位置110处的氨基酸残基是T、K或Q中的一个;并且

[0221] -位置112处的氨基酸残基是S、K或Q中的一个;

[0222] 并且其中所述VH结构域任选地包含C-端延伸$(X)_n$,其中n是1至10, 优选地是1至5,如1、2、3、4或5(并且优选地是1或2,如1);并且各 个X是(优选地天然存在的)这样的氨基酸残基,其是被独立地选择的,并且 优选地独立地选自由以下组成的组:丙氨酸(A)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、 亮氨酸(L)或异亮氨酸(I)(所述C-端延伸优选是如本文中进一步描述的)。此 外:(i)位置42可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置42所提及 的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地 是(或选自)甘氨酸(G)或谷氨酸(E);和/或(ii)位置87可以例如是WO 08/020079的表A-7中针对位置87所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/ 或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)苏氨酸(T)或丙氨酸(A)。 优选地,在根据本段的VH结构域中,位置110处的氨基酸残基是T并且 位置112处的氨基酸残基是S。同样,与其他本发明的VH结构域一样,此 种VH结构域可以针对任何合适的靶标(并且特别是治疗相关靶标)。根据一 个具体方面,此种VH结构域针对血清白蛋白。

[0223] 在另一个方面,本发明涉及VH结构域(并且特别是作为ISVD的VH 结构域,并且更特别是作为纳米抗体的VH结构域),其中:

[0224] -位置11处的氨基酸残基是L、V或K中的一个;并且

[0225] -位置14处的氨基酸残基是A或P中的一个;并且

[0226] -位置41处的氨基酸残基是A或P中的一个;并且

[0227] -位置89处的氨基酸残基是T、V或L中的一个;并且

[0228] -位置108处的氨基酸残基是Q或L中的一个;并且

[0229] -位置110处的氨基酸残基是T、K或Q中的一个;并且

[0230] -位置112处的氨基酸残基是S、K或Q中的一个;

[0231] 其中(i)位置112处的氨基酸残基是K或Q中的一个;和/或(ii)位置89处的氨基酸残基是T;和/或(iii)位置89处的氨基酸残基是L并且位置 110处的氨基酸残基是K或Q中的一个;并且(iv)在情况(i)至(iii)中的每一 种中,位置11处的氨基酸优选是V;并且

[0232] 其中所述VH结构域任选地包含C-端延伸$(X)_n$,其中n是1至10,优 选地是1至5,如1、2、3、4或5(并且优选地是1或2,如1);并且各个 X是(优选地天然存在的)这样的氨基酸残基,其是被独立地选择的,并且优 选地独立地选自由以下组成的组:丙氨酸(A)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、亮 氨酸(L)或异亮氨酸(I)(所述C-端延伸优选是如本文中进一步描述的)。此外: (i)位置42可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置42所提及的氨 基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或 选自)甘氨酸(G)或谷氨酸(E);和/或(ii)位置87可以例如是WO 08/020079 的表A-7中针对位置87所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科 VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)苏氨酸(T)或丙氨酸(A)。本发明 的另一个方面涉及如本段中所述的VH结构域(并且特别是作为ISVD的VH结构域,并且更特别是作为纳米抗体的VH结构域),其中位置11处的氨基 酸残基是V并且位置110处的氨基酸残基是K或Q(并且其中位置14、41、 89、108和112处的氨基酸残基可以是如以上着重号所列出的,位置42和 87处的氨基酸残基可以例如是如本段中所述的,并且VH结构域可以任选 地含有如本段中所述的C-端延伸$(X)_n$)。

[0233] 在另一个方面,本发明涉及VH结构域(并且特别是作为ISVD的VH 结构域,并且更特别是作为纳米抗体的VH结构域),其中:

[0234] -位置11处的氨基酸残基是L、V或K中的一个;并且

[0235] -位置14处的氨基酸残基是A或P中的一个;并且

[0236] -位置41处的氨基酸残基是A或P中的一个;并且

[0237] -位置89处的氨基酸残基是T、V或L中的一个;并且

[0238] -位置108处的氨基酸残基是Q或L中的一个;并且

[0239] -位置110处的氨基酸残基是T、K或Q中的一个;并且

[0240] -位置112处的氨基酸残基是S、K或Q中的一个;

[0241] 其中(i)位置112处的氨基酸残基是K或Q中的一个,位置89处的氨 基是T、V或L中的一个(并且优选是V),并且位置110处的氨基酸残基是T、K或Q中的一个(并且优选是T);和/或(ii)位置89处的氨基酸残基是T, 并且位置112处的氨基酸残基是S、K或Q中的一个(并且优选是S),并且 位置110处的氨基酸残基是T、K或Q中的一个(并且优选是T);和/或(iii)位 置89处的氨基酸残基是L并且位置110处的氨基酸残基是K或Q中的一 个,并且位置112处的氨基酸残基是S、K或Q中的一个(并且优选是S); 并且(iv)在情况(i)至(iii)中的每一种中,位置11处的氨基酸优选是V;并且

[0242] 其中所述VH结构域任选地包含C-端延伸$(X)_n$,其中n是1至10,优 选地是1至5,如1、2、3、4或5(并且优选地是1或2,如1);并且各个 X是(优选地天然存在的)这样的氨基酸残基,其是被独立地选择的,并且优 选地独立地选自由以下组成的组:丙氨酸(A)、甘氨酸

(G)、缬氨酸(V)、亮 氨酸(L)或异亮氨酸(I)(所述C-端延伸优选是如本文中进一步描述的)。此外：(i)位置42可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置42所提及的氨 基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或 选自)甘氨酸(G)或谷氨酸(E)；和/或(ii)位置87可以例如是WO 08/020079 的表A-7中针对位置87所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科 VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)苏氨酸(T)或丙氨酸(A)。本发明 的另一个方面涉及如本段中所述的VH结构域(并且特别是作为ISVD的VH结构域，并且更特别是作为纳米抗体的VH结构域)，其中位置11处的氨基 酸残基是V并且位置110处的氨基酸残基是K或Q(并且其中位置14、41、 89、108和112处的氨基酸残基可以是如以上着重号所列出的，位置42和 87处的氨基酸残基可以例如是如本段中所述的，并且VH结构域可以任选 地含有如本段中所述的C-端延伸$(X)_n$)。

[0243] 在另一个方面，本发明涉及VH结构域(并且特别是作为ISVD的VH 结构域，并且更特别是作为纳米抗体的VH结构域)，其中：

[0244] -位置11处的氨基酸残基是L、V或K中的一个；并且

[0245] -位置14处的氨基酸残基是A或P中的一个；并且

[0246] -位置41处的氨基酸残基是A或P中的一个；并且

[0247] -位置89处的氨基酸残基是T、V或L中的一个；并且

[0248] -位置108处的氨基酸残基是Q或L中的一个；并且

[0249] -位置110处的氨基酸残基是T、K或Q中的一个；并且

[0250] -位置112处的氨基酸残基是S、K或Q中的一个；

[0251] 其中(i)位置112处的氨基酸残基是K或Q中的一个；或(ii)位置89 处的氨基酸残基是T；或(iii)位置89处的氨基酸残基是L并且位置110处 的氨基酸残基是K或Q中的一个；并且(iv)在情况(i)至(iii)中的每一种中， 位置11处的氨基酸优选是V；并且

[0252] 其中所述VH结构域任选地包含C-端延伸$(X)_n$，其中n是1至10，优 选地是1至5，如1、2、3、4或5(并且优选地是1或2，如1)；并且各个 X是(优选地天然存在的)这样的氨基酸残基，其是被独立地选择的，并且优 选地独立地选自由以下组成的组：丙氨酸(A)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、亮 氨酸(L)或异亮氨酸(I)(所述C-端延伸优选是如本文中进一步描述的)。此外：(i)位置42可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置42所提及的氨 基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或 选自)甘氨酸(G)或谷氨酸(E)；和/或(ii)位置87可以例如是WO 08/020079 的表A-7中针对位置87所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科 VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)苏氨酸(T)或丙氨酸(A)。本发明 的另一个方面涉及如本段中所述的VH结构域(并且特别是作为ISVD的VH结构域，并且更特别是作为纳米抗体的VH结构域)，其中位置11处的氨基 酸残基是V并且位置110处的氨基酸残基是K或Q(并且其中位置14、41、 89、108和112处的氨基酸残基可以是如以上着重号所列出的，位置42和 87处的氨基酸残基可以例如是如本段中所述的，并且VH结构域可以任选 地含有如本段中所述的C-端延伸$(X)_n$)。

[0253] 在另一个方面，本发明涉及VH结构域(并且特别是作为ISVD的VH 结构域，并且更特别是作为纳米抗体的VH结构域)，其中：

[0254] -位置11处的氨基酸残基是L、V或K中的一个；并且

[0255] -位置14处的氨基酸残基是A或P中的一个；并且

[0256] -位置41处的氨基酸残基是A或P中的一个;并且

[0257] -位置89处的氨基酸残基是T、V或L中的一个;并且

[0258] -位置108处的氨基酸残基是Q或L中的一个;并且

[0259] -位置110处的氨基酸残基是T、K或Q中的一个;并且

[0260] -位置112处的氨基酸残基是S、K或Q中的一个;

[0261] 其中(i)位置112处的氨基酸残基是K或Q中的一个,位置89处的氨 基是T、V或L中的一个(并且优选是V),并且位置110处的氨基酸残基是 T、K或Q中的一个(并且优选是T);或(ii)位置89处的氨基酸残基是T, 并且位置112处的氨基酸残基是S、K或Q中的一个(并且优选是S),并且 位置110处的氨基酸残基是T、K或Q中的一个(并且优选是T);或(iii)位 置89处的氨基酸残基是L,并且位置110处的氨基酸残基是K或Q中的一 个,并且位置112处的氨基酸残基是S、K或Q中的一个(并且优选是S); 并且(iv)在情况(i)至(iii)中的每一种中,位置11处的氨基酸优选是V;

[0262] 并且其中所述VH结构域任选地包含C-端延伸$(X)_n$,其中n是1至10, 优选地是1至5,如1、2、3、4或5(并且优选地是1或2,如1);并且各 个X是(优选地天然存在的)这样的氨基酸残基,其是被独立地选择的,并且 优选地独立地选自由以下组成的组:丙氨酸(A)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、 亮氨酸(L)或异亮氨酸(I)(所述C-端延伸优选是如本文中进一步描述的)。此 外:(i)位置42可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置42所提及 的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地 是(或选自)甘氨酸(G)或谷氨酸(E);和/或(ii)位置87可以例如是WO 08/020079的表A-7中针对位置87所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/ 或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)苏氨酸(T)或丙氨酸(A)。本发明的另一个方面涉及如本段中所述的VH结构域(并且特别是作为 ISVD的VH结构域,并且更特别是作为纳米抗体的VH结构域),其中位置 11处的氨基酸残基是V并且位置110处的氨基酸残基是K或Q(并且其中 位置14、41、89、108和112处的氨基酸残基可以是如以上着重号所列出 的,位置42和87处的氨基酸残基可以例如是如本段中所述的,并且VH结构域可以任选地含有如本段中所述的C-端延伸$(X)_n$)。

[0263] 在另一个方面,本发明涉及VH结构域(并且特别是作为ISVD的VH 结构域,并且更特别是作为纳米抗体的VH结构域),其中:

[0264] -位置11处的氨基酸残基是L、V或K中的一个;并且

[0265] -位置14处的氨基酸残基是A或P中的一个;并且

[0266] -位置41处的氨基酸残基是A或P中的一个;并且

[0267] -位置89处的氨基酸残基是T、V或L中的一个;并且

[0268] -位置108处的氨基酸残基是Q或L中的一个;并且

[0269] -位置110处的氨基酸残基是T、K或Q中的一个;并且

[0270] -位置112处的氨基酸残基是S、K或Q中的一个;

[0271] 其中(i)位置112处的氨基酸残基是K或Q中的一个,位置89处的氨 基是V,并且位置110处的氨基酸残基是T;或(ii)位置89处的氨基酸残 基是T,位置112处的氨基酸残基是S,并且位置110处的氨基酸残基是T; 或(iii)位置89处的氨基酸残基是L并且位置110处的氨基酸残基是K或Q 中的一个,并且位置112处的氨基酸残基是S(并且优选是S);并且(iv)在 情况(i)至(iii)中的每一种中,位置11处的氨基酸优选是V;并且

[0272] 其中所述VH结构域任选地包含C-端延伸(X)$_n$，其中n是1至10，优 选地是1至5，如1、2、3、4或5(并且优选地是1或2，如1)；并且各个 X是(优选地天然存在的)这样的氨基酸残基，其是被独立地选择的，并且优 选地独立地选自由以下组成的组：丙氨酸(A)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、亮 氨酸(L)或异亮氨酸(I)(所述C-端延伸优选是如本文中进一步描述的)。此外： (i)位置42可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置42所提及的氨 基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或 选自)甘氨酸(G)或谷氨酸(E)；和/或(ii)位置87可以例如是WO 08/020079 的表A-7中针对位置87所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科 VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)苏氨酸(T)或丙氨酸(A)。本发明 的另一个方面涉及如本段中所述的VH结构域(并且特别是作为ISVD的VH结构域，并且更特别是作为纳米抗体的VH结构域)，其中位置11处的氨基 酸残基是V并且位置110处的氨基酸残基是K或Q(并且其中位置14、41、 89、108和112处的氨基酸残基可以是如以上着重号所列出的，位置42和 87处的氨基酸残基可以例如是如本段中所述的，并且VH结构域可以任选 地含有如本段中所述的C-端延伸(X)$_n$)。

[0273] 在另一个方面，本发明涉及VH结构域(并且特别是作为ISVD的VH 结构域，并且更特别是作为纳米抗体的VH结构域)，其中：

[0274] -位置11处的氨基酸残基是L、V或K中的一个；并且

[0275] -位置14处的氨基酸残基是A或P中的一个；并且

[0276] -位置41处的氨基酸残基是A或P中的一个；并且

[0277] -位置89处的氨基酸残基是T、V或L中的一个；并且

[0278] -位置108处的氨基酸残基是Q或L中的一个；并且

[0279] -位置110处的氨基酸残基是T、K或Q中的一个；并且

[0280] -位置112处的氨基酸残基是S、K或Q中的一个；

[0281] 其中(i)位置112处的氨基酸残基是K或Q中的一个；和/或(ii)位置 89处的氨基酸残基是T；和/或(iii)位置89处的氨基酸残基是L并且位置 110处的氨基酸残基是K或Q中的一个；并且(iv)在情况(i)至(iii)中的每一 种中，位置11处的氨基酸优选是V；并且

[0282] 其中所述VH结构域包含C-端延伸(X)$_n$，其中n是1至10，优选地是 1至5，如1、2、3、4或5(并且优选地是1或2，如1)；并且各个X是(优 选地天然存在的)这样的氨基酸残基，其是被独立地选择的，并且优选地独 立地选自由以下组成的组：丙氨酸(A)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、亮氨酸(L) 或异亮氨酸(I)(所述C-端延伸优选是如本文中进一步描述的)。此外：(i)位 置42可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置42所提及的氨基酸残 基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自) 甘氨酸(G)或谷氨酸(E)；和/或(ii)位置87可以例如是WO 08/020079的表 A-7中针对位置87所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH 残基)之一并且可以特别地是(或选自)苏氨酸(T)或丙氨酸(A)。本发明的另一 个方面涉及如本段中所述的VH结构域(并且特别是作为ISVD的VH结构 域，并且更特别是作为纳米抗体的VH结构域)，其中位置11处的氨基酸残 基是V并且位置110处的氨基酸残基是K或Q(并且其中位置14、41、89、 108和112处的氨基酸残基可以是如以上着重号所列出的，位置42和87处 的氨基酸残基可以例如是如本段中所述的，并且VH结构域可以任选地含 有如本段中所述的C-端延伸(X)$_n$)。

[0283] 在另一个方面，本发明涉及VH结构域(并且特别是作为ISVD的VH 结构域，并且更

特别是作为纳米抗体的VH结构域)，其中：

[0284] -位置11处的氨基酸残基是L、V或K中的一个；并且

[0285] -位置14处的氨基酸残基是A或P中的一个；并且

[0286] -位置41处的氨基酸残基是A或P中的一个；并且

[0287] -位置89处的氨基酸残基是T、V或L中的一个；并且

[0288] -位置108处的氨基酸残基是Q或L中的一个；并且

[0289] -位置110处的氨基酸残基是T、K或Q中的一个；并且

[0290] -位置112处的氨基酸残基是S、K或Q中的一个；

[0291] 其中(i)位置112处的氨基酸残基是K或Q中的一个，位置89处的氨 基是T、V或L中的一个(并且优选是V)，并且位置110处的氨基酸残基是 T、K或Q中的一个(并且优选是T)；和/或(ii)位置89处的氨基酸残基是T， 并且位置112处的氨基酸残基是S、K或Q中的一个(并且优选是S)，并且 位置110处的氨基酸残基是T、K或Q中的一个(并且优选是T)；和/或(iii)位 置89处的氨基酸残基是L并且位置110处的氨基酸残基是K或Q中的一 个，并且位置112处的氨基酸残基是S、K或Q中的一个(并且优选是S)； 并且(iv)在情况(i)至(iii)中的每一种中，位置11处的氨基酸优选是V；并且

[0292] 其中所述VH结构域包含C-端延伸$(X)_n$，其中n是1至10，优选地是 1至5，如1、2、3、4或5(并且优选地是1或2，如1)；并且各个X是(优 选地天然存在的)这样的氨基酸残基，其是被独立地选择的，并且优选地独 立地选自由以下组成的组：丙氨酸(A)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、亮氨酸(L) 或异亮氨酸(I)(所述C-端延伸优选是如本文中进一步描述的)。此外：(i)位 置42可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置42所提及的氨基酸残 基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自) 甘氨酸(G)或谷氨酸(E)；和/或(ii)位置87可以例如是WO 08/020079的表 A-7中针对位置87所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH 残基)之一并且可以特别地是(或选自)苏氨酸(T)或丙氨酸(A)。本发明的另一 个方面涉及如本段中所述的VH结构域(并且特别是作为ISVD的VH结构 域，并且更特别是作为纳米抗体的VH结构域)，其中位置11处的氨基酸残 基是V并且位置110处的氨基酸残基是K或Q(并且其中位置14、41、89、 108和112处的氨基酸残基可以是如以上着重号所列出的，位置42和87处 的氨基酸残基可以例如是如本段中所述的，并且VH结构域可以任选地含 有如本段中所述的C-端延伸$(X)_n$)。

[0293] 在另一个方面，本发明涉及VH结构域(并且特别是作为ISVD的VH 结构域，并且更特别是作为纳米抗体的VH结构域)，其中：

[0294] -位置11处的氨基酸残基是L、V或K中的一个；并且

[0295] -位置14处的氨基酸残基是A或P中的一个；并且

[0296] -位置41处的氨基酸残基是A或P中的一个；并且

[0297] -位置89处的氨基酸残基是T、V或L中的一个；并且

[0298] -位置108处的氨基酸残基是Q或L中的一个；并且

[0299] -位置110处的氨基酸残基是T、K或Q中的一个；并且

[0300] -位置112处的氨基酸残基是S、K或Q中的一个；

[0301] 其中(i)位置112处的氨基酸残基是K或Q中的一个；或(ii)位置89 处的氨基酸残基是T；或(iii)位置89处的氨基酸残基是L并且位置110处 的氨基酸残基是K或Q中的一个；

并且(iv)在情况(i)至(iii)中的每一种中，位置11处的氨基酸优选是V;并且

[0302] 其中所述VH结构域包含C-端延伸$(X)_n$,其中n是1至10,优选地是 1至5,如1、2、3、4或5(并且优选地是1或2,如1);并且各个X是(优 选地天然存在的)这样的氨基酸残基,其是被独立地选择的,并且优选地独 立地选自由以下组成的组:丙氨酸(A)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、亮氨酸(L) 或异亮氨酸(I)(所述C-端延伸优选是如本文中进一步描述的)。此外:(i)位 置42可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置42所提及的氨基酸残 基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自) 甘氨酸(G)或谷氨酸(E);和/或(ii)位置87可以例如是WO 08/020079的表 A-7中针对位置87所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH 残基)之一并且可以特别地是(或选自)苏氨酸(T)或丙氨酸(A)。本发明的另一 个方面涉及如本段中所述的VH结构域(并且特别是作为ISVD的VH结构 域,并且更特别是作为纳米抗体的VH结构域),其中位置11处的氨基酸残 基是V并且位置110处的氨基酸残基是K或Q(并且其中位置14、41、89、 108和112处的氨基酸残基可以是如以上着重号所列出的,位置42和87处 的氨基酸残基可以例如是如本段中所述的,并且VH结构域可以任选地含 有如本段中所述的C-端延伸$(X)_n$)。

[0303] 在另一个方面,本发明涉及VH结构域(并且特别是作为ISVD的VH 结构域,并且更特别是作为纳米抗体的VH结构域),其中:

[0304] -位置11处的氨基酸残基是L、V或K中的一个;并且

[0305] -位置14处的氨基酸残基是A或P中的一个;并且

[0306] -位置41处的氨基酸残基是A或P中的一个;并且

[0307] -位置89处的氨基酸残基是T、V或L中的一个;并且

[0308] -位置108处的氨基酸残基是Q或L中的一个;并且

[0309] -位置110处的氨基酸残基是T、K或Q中的一个;并且

[0310] -位置112处的氨基酸残基是S、K或Q中的一个;

[0311] 其中(i)位置112处的氨基酸残基是K或Q中的一个,位置89处的氨 基是T、V或L中的一个(并且优选是V),并且位置110处的氨基酸残基是 T、K或Q中的一个(并且优选是T);或(ii)位置89处的氨基酸残基是T, 并且位置112处的氨基酸残基是S、K或Q中的一个(并且优选是S),并且 位置110处的氨基酸残基是T、K或Q中的一个(并且优选是T);或(iii)位 置89处的氨基酸残基是L,并且位置110处的氨基酸残基是K或Q中的一 个,并且位置112处的氨基酸残基是S、K或Q中的一个(并且优选是S); 并且(iv)在情况(i)至(iii)中的每一种中,位置11处的氨基酸优选是V;并且

[0312] 其中所述VH结构域包含C-端延伸$(X)_n$,其中n是1至10,优选地是 1至5,如1、2、3、4或5(并且优选地是1或2,如1);并且各个X是(优 选地天然存在的)这样的氨基酸残基,其是被独立地选择的,并且优选地独 立地选自由以下组成的组:丙氨酸(A)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、亮氨酸(L) 或异亮氨酸(I)(所述C-端延伸优选是如本文中进一步描述的)。此外:(i)位 置42可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置42所提及的氨基酸残 基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自) 甘氨酸(G)或谷氨酸(E);和/或(ii)位置87可以例如是WO 08/020079的表 A-7中针对位置87所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH 残基)之一并且可以特别地是(或选自)苏氨酸(T)或丙氨酸(A)。本发明的另一 个方面涉及如本段中所述的VH结构域(并且特别是作为ISVD的VH结构 域,

并且更特别是作为纳米抗体的VH结构域)，其中位置11处的氨基酸残 基是V并且位置110处的氨基酸残基是K或Q(并且其中位置14、41、89、 108和112处的氨基酸残基可以是如以上着重号所列出的，位置42和87处 的氨基酸残基可以例如是如本段中所述的，并且VH结构域可以任选地含 有如本段中所述的C-端延伸$(X)_n$)。

[0313] 在另一个方面，本发明涉及VH结构域(并且特别是作为ISVD的VH 结构域，并且更特别是作为纳米抗体的VH结构域)，其中：

[0314] -位置11处的氨基酸残基是L、V或K中的一个；并且

[0315] -位置14处的氨基酸残基是A或P中的一个；并且

[0316] -位置41处的氨基酸残基是A或P中的一个；并且

[0317] -位置89处的氨基酸残基是T、V或L中的一个；并且

[0318] -位置108处的氨基酸残基是Q或L中的一个；并且

[0319] -位置110处的氨基酸残基是T、K或Q中的一个；并且

[0320] -位置112处的氨基酸残基是S、K或Q中的一个；

[0321] 其中(i)位置112处的氨基酸残基是K或Q中的一个，位置89处的氨 基是V，并且位置110处的氨基酸残基是T；或(ii)位置89处的氨基酸残 基是T，位置112处的氨基酸残基是S，并且位置110处的氨基酸残基是T； 或(iii)位置89处的氨基酸残基是L并且位置110处的氨基酸残基是K或Q 中的一个，并且位置112处的氨基酸残基是S(并且优选是S)；并且(iv)在 情况(i)至(iii)中的每一种中，位置11处的氨基酸优选是V；并且

[0322] 其中所述VH结构域包含C-端延伸$(X)_n$，其中n是1至10，优选地是 1至5，如1、2、3、4或5(并且优选地是1或2，如1)；并且各个X是(优 选地天然存在的)这样的氨基酸残基，其是被独立地选择的，并且优选地独 立地选自由以下组成的组：丙氨酸(A)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、亮氨酸(L) 或异亮氨酸(I)(所述C-端延伸优选是如本文中进一步描述的)。此外：(i)位 置42可以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置42所提及的氨基酸残 基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自) 甘氨酸(G)或谷氨酸(E)；和/或(ii)位置87可以例如是WO 08/020079的表 A-7中针对位置87所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH 残基)之一并且可以特别地是(或选自)苏氨酸(T)或丙氨酸(A)。本发明的另一 个方面涉及如本段中所述的VH结构域(并且特别是作为ISVD的VH结构 域，并且更特别是作为纳米抗体的VH结构域)，其中位置11处的氨基酸残 基是V并且位置110处的氨基酸残基是K或Q(并且其中位置14、41、89、 108和112处的氨基酸残基可以是如以上着重号所列出的，位置42和87处 的氨基酸残基可以例如是如本段中所述的，并且VH结构域可以任选地含 有如本段中所述的C-端延伸$(X)_n$)。

[0323] 同样，在如本文中限定的本发明的VH结构域中，本文中没有明确限 定的位置处的氨基酸残基可以是在此位置处适合于VH结构域，并且特别 是适合于ISVD并且更特别是适合于纳米抗体(包括人源化的VHH结构域) 的任何氨基酸残基。同样参见本文中引用的现有技术，如例如WO 08/020079 的表A-3和A-5至A-8。优选地，在每种情况中，位置11处的氨基酸残基 是L或V，并且更优选是V。此外：(i)位置41可以例如是WO 08/020079 的表A-6中针对位置41所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科 VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)脯氨酸(P)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、 丙氨酸(A)或亮氨酸(L)，这些是人或骆驼中该位置处最经常出现的一些氨基 酸残基，并且可以更特别地是脯氨酸(P)或丙氨酸(A)；

和/或(ii)位置42可 以例如是WO 08/020079的表A-6中针对位置42所提及的氨基酸残基(即人 VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并且可以特别地是(或选自)甘氨酸(G) 或谷氨酸(E);和/或(iii)位置87可以例如是WO 08/020079的表A-7中针对 位置87所提及的氨基酸残基(即人VH3残基和/或骆驼科VHH残基)之一并 且可以特别地是(或选自)苏氨酸(T)或丙氨酸(A)。

[0324] 此外,所述本发明的VH结构域可以针对任何合适的靶标,并且特别 是治疗靶标。在一个方面,其针对人血清蛋白质如人血清白蛋白。

[0325] 本发明还涉及包含至少一个本发明的VH结构域的蛋白质、多肽、构 建体、化合物或其他化学实体(本文中也被统称为"本发明的化合物")。

[0326] 如本文中进一步描述的,根据一个具体方面,在本发明的化合物中, 本发明的VH结构域存在于/形成其C-末端。在此种情况下,形成本发明的 化合物的C-末端/存在于本发明的化合物的C-末端处的本发明的VH结构域 优选地具有如本文中所述的C-端延伸。

[0327] 如本文中还进一步描述的,本发明的化合物可以是ScFv、双抗体或另 一种蛋白质、多肽或构建体(其中一个或多个本发明的VH结构域与一个或 多个VL结构域结合以形成一个或多个功能性抗原-结合位点)。

[0328] 然而,根据本发明的一个优选方面,本发明的VH结构域是ISVD并且 本发明的化合物是蛋白质、多肽、构建体、化合物或其他化学实体,其包 含至少一个本发明的ISVD和任选地一个或多个另外的氨基酸序列、部分、 结合结构域或结合单元(任选地经由一个或多个接头合适地彼此相连)或基 本上由其组成。特别地,此种本发明的化合物可以包含一个或多个ISVD或 由其组成,所述ISVD中的至少一个是本发明的ISVD。此种本发明的化合 物可以特别地具有在其C-末端的本发明的ISVD,在该情况中本发明的 ISVD还优选地具有如本文中所述的C-端延伸。此外,如果此种本发明的化 合物包含两个以上ISVD,存在的两个以上或基本上全部ISVD可以是本发 明的ISVD(即各自具有至少一个以下氨基酸残基/取代:112K、112Q、S112K、 S112Q、89T和/或V89T,或V89L与T110K或T110Q的组合;以及任选地 一个或多个本发明中对于本发明的ISVD提及的另外的取代,如L11V)。此 外,在此种本发明的化合物中,本发明的ISVD优选是本发明的纳米抗体, 并且本发明的化合物中存在的全部或基本上全部的ISVD可以是(并且优选 地是)纳米抗体(并且特别是本发明的纳米抗体,即各自具有至少一个以下氨 基酸残基/取代:112K、112Q、S112K、S112Q、89T和/或V89T,或V89L与T110K或T110Q的组合;以及任选地一个或多个本文中对于本发明的纳 米抗体所提及的另外的取代,如L11V)。基于本文中进一步的公开内容,此 种本发明的化合物的实例对于技术人员将是显而易见的。

[0329] 包含一个或多个ISVD(包括至少一个本发明的ISVD)的蛋白质、多肽, 构建体、化合物或其他化学实体的一些非限制性实例是多价,多特异性(如 双特异性)或多互补位(如双互补位)构建体,其含有两个以上直接或经由一 个或多个合适的接头相连的ISVD。同样,ISVD优选是纳米抗体。对于此 种构建体的一些非限制性实例和对可以如何制备此种构建体的一般性教导 (特别地基于纳米抗体),可以参考例如Conrath等,JBC 276,10(9),7346(2001) 以及Muyldermans.Reviews in Mol.Biotechnol.,74:27(2001)的综述文章。

[0330] 例如,含有两个以上ISVD(其中至少一个是本发明的ISVD)的此种本 发明的化合物可以是二价、三价、四价或五价构建体,和/或可以是单特异 性、双特异性、三特异性构建

体，和/或可以是双互补位或三互补位构建体。同样参考本文中引用的关于基于IVSD和基于纳米抗体的生物制剂的现有 技术。此外，此种本发明的化合物可以已经通过官能化和/或通过包括在使 构建体的半衰期增加的构建体部分或结合单元中而具有增加的半衰期。此 种官能化、部分或结合单元的实例对于技术人员是显而易见的并且可以例 如是如本文中所述的，并且例如可以包括PEG化、与血清白蛋白融合或与 可以结合血清蛋白质如血清白蛋白的肽或结合单元融合。此种血清白蛋白 结合肽或结合结构域可以是任何能够增加构建体的半衰期(与不具有血清白 蛋白结合肽或结合结构域的相同构建体相比)的合适的血清白蛋白结合肽或 结合结构域，并且可以特别地是如申请人的WO 2008/068280(并且特别是 申请人的WO 2009/127691和未预公开的美国申请61/301,819)中所述的血 清白蛋白结合肽，或结合血清白蛋白的ISV(如结合血清白蛋白的纳米抗体；例如Alb-1或Alb-1的人源化版本如Alb-8，关于此可参考例如WO 06/122787)，或针对(人)血清蛋白质如(人)血清白蛋白的本发明的ISVD(如 本文中进一步描述的)。通常，任何具有增加的半衰期的本发明的化合物将 优选地在人受试者中具有至少1天，优选地至少3天，更优选地至少7天， 如至少10天的半衰期(如本文中限定的)。

[0331] 当本发明的化合物包含至少一个(并且优选地一个)针对(人)血清蛋白质 并且特别地针对(人)血清白蛋白的本发明的ISVD(并且特别是本发明的纳 米抗体)时，本发明的化合物通常还将含有一个或多个其他治疗活性氨基酸 序列、部分、结合结构域或结合单元(即针对治疗相关靶标、途径或机制)， 并且本发明的ISVD将起到延长其(以及整个化合物)的半衰期的作用。同样， 所述一个或多个另外的治疗活性部分优选地是ISVD(并且更优选是纳米抗 体)，并且还可以是本发明的IVSD(并且更优选是本发明的纳米抗体)。在此 种本发明的化合物中，针对人血清白蛋白的本发明的ISVD同样可以存在于 所述化合物的C-末端/形成所述化合物的C-末端，并且在所述情况中可以(并 且优选地)包含如本文中所述的C-端延伸。当本发明的化合物包含针对(人) 血清白蛋白的本发明的ISVD时，所述本发明的化合物优选地在被施用了/ 已经被施用了本发明的化合物的人受试者中具有至少1天，优选地至少3 天，更优选地至少7天，如至少10天的半衰期(如本文中限定的)。可以用 于该目的的针对人血清白蛋白的本发明的ISVD的一些非限制性实例是如 本文中进一步描述的。

[0332] 在一个方面，存在于所述本发明的化合物中的所有ISVD或纳米抗体都 是本发明的ISVD(意味着它们具有如本文中限定的本发明的VH结构域的 特征性氨基酸残基/取代，即至少112K或Q，或至少89T，或至少89L连 同110K或110Q)。当本发明的化合物中的所有ISVD都是本发明的ISVD 时，它们可以具有相同的取代(例如都具有S112K或S112Q取代)或不同取 代(例如，一个可以具有S1112K或S112Q取代，而另一个可以具有V89L 突变连同T110K或T110Q)。此外，通常，仅本发明的化合物的C-末端处 的ISVD具有C-端延伸(因为其他将可能在其C-末端处与所述化合物中存在 的另一个ISVD相连)。

[0333] 因此，在另一个方面，本发明涉及包含本发明的ISVD或基本由其组成 的蛋白质、多肽或其他化合物或分子(如本文中进一步描述的)。

[0334] 本发明还涉及这样的蛋白质、多肽或其他化合物或分子，其包含至少 一个本发明的ISVD和至少一个其他治疗部分或实体(直接相连或经由合适 的接头相连)。

[0335] 本发明还涉及这样的蛋白质、多肽或其他化合物或分子，其包含至少 一个针对(人)血清蛋白质(并且优选地针对人血清白蛋白)的本发明的ISVD 和至少一个其他治疗部

分或实体(直接相连或经由合适的接头相连)。

[0336] 本发明还涉及这样的蛋白质、多肽或其他化合物或分子,其包含至少 两个(如两个、三个或四个)免疫球蛋白单可变结构域(直接相连或经由合适 的接头相连),其中至少一个是本发明的ISVD。在该方面:(i)存在的ISVD 可以合适地是相同的或不同的;并且当其不同时,其可以针对相同的靶标(例 如,其可以具有不同的序列和/或针对相同的靶标上的不同表位)或针对两个 以上不同靶标(即使得所得的蛋白质、多肽或其他化合物或分子是双或多特 异性构建体);和/或(ii)存在于蛋白质、多肽或其他化合物或分子的C-末端 的ISVD可以是也可以不是本发明的ISVD(但是优选地是);和/或(iii)当本 发明的ISVD存在于蛋白质、多肽或其他化合物或分子的C-末端时,其优 选地具有如本文中所述的C-端延伸;和/或(iv)蛋白质、多肽或其他化合物 或分子中存在的基本上所有的ISVD都可以是本发明的ISVD。此外,当 ISVD针对不同靶标(其中至少一个是治疗靶标)时,根据另一个方面,存在 的ISVD中的至少一个可以针对(人)血清蛋白质如人血清白蛋白(并且该 ISVD可以是也可以不是本发明的ISVD;并且当其是本发明的ISVD时, 其优选是如本文中进一步描述的针对人血清白蛋白的纳米抗体)。

[0337] 本发明还涉及这样的蛋白质、多肽或其他化合物或分子,其包含两个 免疫球蛋白单可变结构域或基本由其组成(直接相连或经由合适的接头相 连)。

[0338] 本发明还涉及这样的蛋白质、多肽或其他化合物或分子,其包含三个 免疫球蛋白单可变结构域或基本由其组成(直接相连或经由合适的接头相 连)。

[0339] 本发明还涉及这样的蛋白质、多肽或其他化合物或分子,其包含四个 免疫球蛋白单可变结构域或基本由其组成(直接相连或经由合适的接头相 连)。

[0340] 本发明还涉及这样的蛋白质、多肽或其他化合物或分子,其还包含至 少一个部分、结合结构域或结合单元,所述至少一个部分、结合结构域或 结合单元给予所述蛋白质、多肽或其他化合物或分子增加的半衰期(即与不 具有所述部分、结合结构域或结合单元的相应的蛋白质、多肽或其他化合 物或分子相比)。根据更特别的方面,给予所述蛋白质、多肽或其他化合物 或分子增加的半衰期的所述至少一个部分、结合结构域或结合单元是免疫 球蛋白单可变结构域,更特别地是针对血清蛋白质(如血清白蛋白),并且特 别是针对人血清蛋白质(如人血清白蛋白)的免疫球蛋白单可变结构域;并且 如本文中所述的可以特别地是本发明的ISVD。所述针对血清蛋白质的 ISVD可以在所述蛋白质、多肽或其他化合物或分子的N-末端、C-末端或(如 果所述蛋白质、多肽或其他化合物或分子包含超过两个ISVD)在所述分子 的中部。

[0341] 本发明还涉及这样的蛋白质、多肽或其他化合物或分子,其包含以下 或基本由其组成:

[0342] -两个免疫球蛋白单可变结构域(直接相连或经由合适的接头相连),即 (所述)一个给予增加的半衰期的免疫球蛋白单可变结构域(如纳米抗体)和另 一个可以特别地针对治疗靶标的免疫球蛋白单可变结构域(如纳米抗体);

[0343] -三个免疫球蛋白单可变结构域(直接相连或经由合适的接头相连),即 (所述)一个给予增加的半衰期的免疫球蛋白单可变结构域(如纳米抗体)和另 外两个可以特别地针对治疗靶标的免疫球蛋白单可变结构域(如另外两个纳 米抗体)(其中所述另外两个免疫球蛋白单可变结构域可以针对相同的靶标, 针对两个不同靶标或针对相同的靶标上的两

个不同表位);或

[0344] -四个免疫球蛋白单可变结构域(直接相连或经由合适的接头相连),即 (所述)一个给予增加的半衰期的免疫球蛋白单可变结构域(如纳米抗体)和另 外两个可以特别地针对治疗靶标的免疫球蛋白单可变结构域(如另外两个纳 米抗体)(其中所述另外三个免疫球蛋白单可变结构域可以针对相同的靶标,针对两个或三个不同靶标和/或针对相同的靶标上的两个或三个不同表位)。

[0345] 同样,在此种蛋白质、多肽或其他化合物或分子中:(i)存在的ISVD可 以合适地是相同的或不同的;并且当其不同时,其可以针对相同的靶标(例 如,其可以具有不同的序列和/或针对相同的靶标上的不同表位)或针对两个 以上不同靶标(即使得所得的蛋白质、多肽或其他化合物或分子是双或多特 异性构建体);和/或(ii)所述蛋白质、多肽或其他化合物或分子的C-末端处 存在的ISVD可以是也可以不是本发明的ISVD(但是优选地是);和/或(iii) 当本发明的ISVD存在于所述蛋白质、多肽或其他化合物或分子的C-末端 时,其优选地具有如本文中所述的C-端延伸;和/或(iv)所述蛋白质、多肽 或其他化合物或分子中存在的基本上所有ISVD都可以是本发明的ISVD。

[0346] 本发明还涉及用于表达/生产/制备本发明的VH结构域和本发明的化合 物的方法(如本文中进一步描述的)。例如,本发明的VH结构域可以通过在 合适的宿主生物中合适地表达编码其的核酸来表达/生产。参考例如WO 08/020079(以及本文中引用的申请人/受让人的一些其他专利申请),其一般 地描述了适用于表达/生产纳米抗体的方法和技术,所述方法也可以适用于 表达/生产本发明的纳米抗体。基于本公开和本文中引用的现有技术,用于 表达除纳米抗体以外的本发明的VH结构域的方法对于技术人员也将是清 楚的。本发明的化合物可以合适地通过以下方式生产/制备:合适地将一个 或多个本发明的VH结构域连接(通常经由共价键)至一个或多个存在于最终 的本发明的化合物中的另外的氨基酸残基(和/或其他基团或部分),任选地 经由一个或多个接头或间隔区。备选地,当本发明的化合物是蛋白质或多 肽时,其可以通过合适地在合适的宿主生物中表达编码其的核酸来生产/制 备。同样参考例如WO 08/020079和本文中引用的申请人/受让人的一些其 他专利申请中描述的一般性方法。

[0347] 本发明还涉及编码本发明的VH结构域或本发明的化合物的核苷酸序 列和/或核酸。此种核酸可以是DNA或RNA;并且优选是DNA并且可以 是质粒或载体的形式。同样参考例如WO 08/020079和本文中引用的申请 人/受让人的一些其他专利申请中描述的一般性方法。

[0348] 本发明还涉及组合物,所述组合物包含至少一个本发明的VH结构域, 本发明的化合物或编码其中任一的核酸。

[0349] 本发明还涉及药物组合物,所述药物组合物包含ISV(并且优选地治疗 性ISV)或包含至少一个ISV(并且优选地至少一个治疗性ISV)的蛋白质或 多肽,其中所述ISV、蛋白质或多肽是如本文中进一步描述的(即根据本文 中所述的一个或多个方面,并且特别是根据前文中所述的一个或多个方面 的ISV、蛋白质或多肽;并且更特别是具有根据本文中所述的一个或多个方 面的C-末端/序列的ISV、蛋白质或多肽),和至少一个合适的载体、稀释剂 或赋形剂(即适用于药物用途),和任选地一个或多个另外的活性物质。此种 组合物、载体、稀释剂或赋形剂可以例如是如WO 08/020079中对于包含纳 米抗体或包含至少一个纳

米抗体的蛋白质或多肽(并且如已经提及的,根据 本发明,ISV也优选是纳米抗体)的药物组合物所述的。

[0350] 本发明还涉及用于治疗人类(例如需要此种治疗的患者)中的疾病的 ISV或包含至少一个ISV的蛋白质或多肽,其中所述ISV、蛋白质或多肽是 如本文中进一步描述的(即根据本文中所述的一个或多个方面,并且特别是 根据前文中所述的一个或多个方面的ISV、蛋白质或多肽;并且更特别是具 有根据本文中所述的一个或多个方面的C-末端/序列的ISV、蛋白质或多肽)。

[0351] 本发明还涉及ISV或包含至少一个ISV的蛋白质或多肽用于制备药物 组合物的用途,其中所述ISV、蛋白质或多肽是如本文中进一步描述的(即 根据本文中所述的一个或多个方面,并且特别是根据前文中所述的一个或 多个方面的ISV、蛋白质或多肽;并且更特别是具有根据本文中所述的一个 或多个方面的C-末端/序列的ISV、蛋白质或多肽)。

[0352] 本发明还涉及治疗方法,所述方法包括向人受试者(例如需要此种治疗 的患者)施用用于制备药物组合物的ISV或包含至少一个ISV的蛋白质或多 肽,其中所述ISV、蛋白质或多肽是如本文中进一步描述的(即根据本文中 所述的一个或多个方面,并且特别是根据前文中所述的一个或多个方面的 ISV、蛋白质或多肽;并且更特别是具有根据本文中所述的一个或多个方面 的C-末端/序列的ISV、蛋白质或多肽);或施用包含至少一个此种ISV、蛋 白质或多肽的药物组合物(如上所述的)。

[0353] 关于以上,清楚的是,本文中所述的ISV、蛋白质和多肽的治疗用途是 本发明的非常重要的方面,因为此种治疗用途(或此种ISV、蛋白质和多肽 用于此种治疗用途的临床开发)可以涉及使用ADA测定以确定所述ISV、蛋 白质或多肽是否是免疫原性的(即当施用于人受试者时,可能导致ADA)。关于此,同样清楚的是,当治疗剂被长期使用(达数周、数月或数年),和/ 或在人受试者具有至少3天,如至少一周,并且多至10天以上的半衰期(优 选地表示为t1/2-β)时,将特别需要解决关于可能的免疫原性的问题。

[0354] 因此,根据一个具体方面,本发明涉及如本文中所述的本发明的ISV、 蛋白质、多肽、化合物或分子(或其药物组合物),其意在用于治疗人类中的 慢性疾病,和/或意在使如本文中所述的此种ISV、蛋白质、多肽存在于施 用有(即以治疗活性剂量)所述ISV、蛋白质、多肽达至少一周、优选地至少 两周如至少数月时间的受试者的循环中(即以药理学活性水平);和/或如本 文中所述的此种ISV、蛋白质、多肽是这样的,以致其在人受试者中具有至少3天如至少一周并且多至10天以上的半衰期(优选地表示为t1/2-β);和/ 或意在将如本文中所述的此种ISV、蛋白质、多肽或药物组合物作为两个以 上的剂量施用于人类,所述两个以上的剂量在至少3天如至少一周例如至 少两周或至少一个月或甚至更长的时间(即至少3个月、至少6个月或至少 一年)内施用,或甚至被长期施用。

[0355] 此外,如基于本文的公开内容对于技术人员来说将是清楚的,对本文 中所述的VH结构域的改进和所得的改进的VH结构域将尤其可用于意在被 施用于人受试者(并且特别是患者)的蛋白质、多肽或其他化合物或分子中, 所述人受试者(并且特别是患者)的血液/血清包含(或被怀疑包含)根据本发 明在获自SLE患者的样品中发现的类型的预先存在的抗体,即,即使在如 本文中所述的C-端延伸存在下也可以与VH-结构域的C-端区域结合的预先 存在的抗体。特别地,对本文中所述的VH结构域的改进和所得的改进的 VH结构域将尤其可用于意在用于治疗或预防此种患者中的疾病或病症的 蛋白质、多肽或其他化合物

或分子中。这可以是任何疾病或病症，但是可 以特别地是导致此种预先存在的抗体存在或出现和/或与此种预先存在的抗 体的存在或出现相关联的疾病或病症(一个实例是SLE，但是预期的是，其 他严重(自体)-免疫病也可以导致此种预先存在的抗体。这可以通过以下方 式容易的确定：测试获自相关患者群体的样品是否存在此种预先存在的抗 体，尤其是以与以下实验部分中对来自SLE患者的样品进行的测试类似的 方式)。

[0356] 因此，根据一个具体方面，本发明涉及如本文中所述的本发明的ISV、蛋白质、多肽，化合物或分子(或其药物组合物)，其意在被施用于人受试者，所述人受试者的血液包含预先存在的抗体，所述预先存在的抗体即使在所 述VH-结构域包含如本文中所述的C-端延伸(或其中VH结构域的C-末端任 选地经由合适的接头连接至另一个蛋白质或多肽，如另一个ISV)时也可以 结合VH结构域的暴露的C-端区域。

[0357] 特别地，本发明涉及如本文中所述的本发明的ISV、蛋白质、多肽，化 合物或分子(或其药物组合物)，其用于治疗人受试者中的疾病或病症，所述 人受试者的血液包含预先存在的抗体，所述预先存在的抗体即使在所述 VH-结构域包含如本文中所述的C-端延伸(或其中VH结构域的C-末端任选 地经由合适的接头连接至另一个蛋白质或多肽，如另一个ISV)时也可以结 合VH结构域的暴露的C-端区域。所述疾病或病症可以是任何疾病或病症，但是可以特别地是使得、导致在此种患者的血液中出现此种预先存在的抗 体或与其相关联的疾病或病症，如SLE或其他(严重的)自体免疫病。

[0358] 因此，根据更特别的方面，本发明涉及如本文中所述的本发明的ISV、蛋白质、多肽，化合物或分子(或其药物组合物)，其用于治疗人受试者/患 者中的疾病或病症，其中所述疾病或病症是使得、导致在所述人受试者/患 者的血液中出现预先存在的抗体或与其相关联的疾病或病症，所述预先存 在的抗体即使在所述VH-结构域包含如本文中所述的C-端延伸(或其中VH 结构域的C-末端任选地经由合适的接头连接至另一个蛋白质或多肽，如另一个ISV)时也可以结合VH结构域的暴露的C-端区域。例如，如本文中所 述的此种本发明的ISV、蛋白质、多肽，化合物或分子(或其药物组合物)用 于治疗人受试者/患者中的SLE或其他(严重的)自体免疫病。

[0359] 如对于技术人员是清楚的，当打算将蛋白质、多肽，化合物或分子用 于预防或治疗此种疾病或病症时，其将含有至少一个(如一个、两个、三个 或四个)对相关疾病或病症(例如对与相关疾病或病症治疗相关的靶标或途 径)具有治疗活性的结构域、结合单元或部分或实体。同样，此种结合结构 域或结合单元可以例如是(其他)ISVD，并且根据一个方面，可以特别地是 本发明的VH结构域或ISVD。此种蛋白质、多肽，化合物或分子另一个一般性实例是这样的蛋白质、多肽，化合物或分子，其中所述一个或多个治 疗结构域、结合单元或部分或实体可以不是ISVD(但是例如来源于另一种 支架(scaffold))，但是包含本发明的VH结构域以延长其半衰期(如血清白蛋 白结合物，如本文中所述)。

[0360] 在另一个方面，本发明的VH结构域、ISVD或化合物(如本文中所述的) 是针对离子通道Kv1.3。此种VH结构域、ISVD或化合物的一些优选的而 非限制性的实例在实施例7中给出，并且所述实施例中描述的针对Kv1.3 的VH结构域(以及包含其的本发明的化合物)以及所述实施例中描述的针对 Kv1.3的具体的本发明的化合物形成本发明的另外的方面。

[0361] 举例来说而非限制，指向Kv1.3的本发明的化合物可以包含单个针对 Kv1.3的本发明的VH结构域(并且优选地是纳米抗体)或由其组成或可以包 含至少两个(如两个或三

个)针对Kv1.3的本发明的VH结构域(并且优选是 纳米抗体)或由其组成。当此种多肽包含两个以上针对Kv1.3的本发明的VH 结构域时,这些VH结构域可以是相同的或不同的,并且当其不同时,其 可以针对相同的Kv1.3上的表位或Kv1.3上的亚基或针对不同表位或亚基。

[0362] 同样,如本文中对于本发明的化合物一般所述的,此种化合物可以合 适地含有一个或多个接头,可以含有C-端延伸(即如本文中进一步描述的) 并且也可以含有一个或多个另外的结合单元或结合结构域(或其他氨基酸序 列或部分),如另外的针对不同于Kv1.3的靶标的ISVD。举例来说而非限制, 本发明的化合物可以(也)含有提供延长的半衰期的结合结构域或结合单元, 如针对血清蛋白质如血清白蛋白的ISVD(例如,针对人血清白蛋白的纳米 抗体如针对人血清白蛋白的本发明的纳米抗体)。

[0363] 在另外的方面,本发明涉及如本文中所述的免疫球蛋白可变结构域序 列的(合成)文库(即含有如本文中所述的氨基酸残基/突变/取代)。此种文库通 常将含有至少100个不同的序列,如至少1000个不同的序列,特别地超过 10^5个不同的序列,更特别地超过10^6个不同的序列,如10^8至10^{10}或更多 个不同的序列(其最广义地具有序列之间具有至少一个氨基酸差异),通常都 具有(基本上)相同的框架序列(所述框架序列含有本文中所指出的氨基酸残 基/突变)和不同CDR(意味着文库中的各序列与文库中的其他序列相比在其 至少一个CDR中具有至少“一个氨基酸差异”)。

[0364] 免疫球蛋白单可变结构域序列的合成的文库(例如基于人VH序列或来 源于骆驼科的VHH序列)和产生/构建其(包括基于预先确定的支架和/或在 框架区中包含一个或多个特定氨基酸残基/突变的文库)的方法是本领域中 已知的。参考例如Tanha等,J.Biol.Chem.,Vol.276,pp.24774-24780,2001; Bond等,J.Mol.Biol.(2003)332,643-655;Mandrup等,PLOS One,2013年 10月,卷8,第10期,e76834;Goldman等,Anal.Chem.,2006,78,8245-8255; Hussak等,Protein Engineering,Design&Selection vol.25no.6pp.313-318, 2012;以及Chen等,Methods Mol.Biol.,2009,525,81。其中描述的技术(及 本身已知的类似技术)可以被合适地用于或适用于产生根据本发明的免疫球蛋白单可变结构域文库。

[0365] 存在于此种文库中的ISVD可以合适地含有来自任何合适来源的任何 合适的CDR,如由“首次用于实验的(naïve)”哺乳动物的免疫库(repertoire) 开始获得/产生的CDR(如骆驼科物种或人序列),已被抗原合适地免疫的由 来自动物(如骆驼科物种)的免疫库开始获得/产生的CDR;完全合成的CDR 库;或通过技术如诱变(例如随机诱变或定点诱变)获得的库。此种文库可以 例如也是在本身已知的亲和力成熟过程中产生的文库。

[0366] 存在于此种文库中的ISVD的框架区可以合适地来源于任何合适的起 始序列/支架,例如基于由VH序列(如人VH序列)开始或由纳米抗体序列(如 VHH序列或人源化的VH序列)开始获得的支架。还可能的是,文库包含来 源于两个以上不同来源或基于两个以上不同支架的ISVD(例如,因为文库 通过将获得自不同来源或基于不同支架的两个以上的文库合并而获得)。

[0367] 此外,所述文库(中存在的ISVD)可以是蛋白质的形式或编码相关ISVD 的DNA或RNA的形式。例如,文库可以是适合于筛选和/或选择技术的表 达文库的形式,并且为此,可以例如是可以使用合适的展示技术展示的形 式,如噬菌体展示文库、酵母展示文库或核糖体展示文库。

[0368] 因此，通常，本发明还涉及包含本发明的VH结构域(如本文中进一步 所述的)的文库(如本文中所述的)。优选地，根据此种文库的一个具体方面， 存在的VH结构域都具有相同的(或基本相同的)框架序列，但是具有不同的 CDR序列(同样，如提及的，这意味着文库中的各个体VH结构域与文库中 的其他VH结构域相比在至少一个CDR中具有至少一个氨基酸差异)。

[0369] 在一个方面，本发明的此种文库是本发明的ISVD的文库(如本文中进 一步描述的，包括编码所述ISVD的合适的核酸的文库)，其中：

[0370] -位置11处的氨基酸残基是L、V或K中的一个；并且

[0371] -位置14处的氨基酸残基是A或P中的一个；并且

[0372] -位置41处的氨基酸残基是A或P中的一个；并且

[0373] -位置89处的氨基酸残基是T、V或L中的一个；并且

[0374] -位置108处的氨基酸残基是Q或L中的一个；并且

[0375] -位置110处的氨基酸残基是T、K或Q中的一个；并且

[0376] -位置112处的氨基酸残基是S、K或Q中的一个；

[0377] 其中(i)位置112处的氨基酸残基是K或Q中的一个；和/或(ii)位置 89处的氨基酸残基是T；和/或(iii)位置89处的氨基酸残基是L并且位置 110处的氨基酸残基是K或Q中的一个；并且(iv)在情况(i)至(iii)中的每一 种中，位置11处的氨基酸优选是V。任选地，存在于此种文库中的ISVD 还可以含有C-端延伸(如本文中对于本发明的VH结构域进一步描述的)和/ 或合适地含有合适的标签(如组氨酸标签)。

[0378] 在另一个方面，本发明的此种文库是本发明的ISVD的文库(如本文中 进一步描述的，包括编码所述ISVD的合适的核酸的文库)，其中：

[0379] -位置11处的氨基酸残基是V；并且

[0380] -位置14处的氨基酸残基是A或P中的一个；并且

[0381] -位置41处的氨基酸残基是A或P中的一个；并且

[0382] -位置89处的氨基酸残基是一个L；并且

[0383] -位置108处的氨基酸残基是Q或L中的一个；并且

[0384] -位置110处的氨基酸残基是T、K或Q中的一个；并且

[0385] -位置112处的氨基酸残基是S、K或Q中的一个；

[0386] 任选地，存在于此种文库中的ISVD还可以含有C-端延伸(如本文中对 于本发明的VH结构域进一步描述的)和/或合适地含有合适的标签(如组氨 酸标签)。

[0387] 本发明的文库可以用于任何本身已知的合适的/有意的用途。例如，其 可以例如用于筛选和/或选择用途(或作为筛选和/或选择方法的一部分)，用 于/用作亲合力成熟用途或意在产生改进的VH结构域的其他方法的一部分， 或例如用于丙氨酸扫描。实际上，通常，文库的大小、设计及其他特征将 适应于其目的用途，这将在技术人员的技能之内。

[0388] 现在将借助以下非限制性的优选方面、实施例和附图来进一步描述本 发明，其中：

[0389] -图1是表，其列出了将在本文中被具体提及的一些氨基酸位置及其 根据一些备选编号系统(如Aho和IMGT)的编号；

[0390] -图2列出了本文中提及的序列；

[0391] -图3是这样的图，其显示在实施例4中当测试96个血清样品的与不 具有S112K突变的参比纳米抗体(参比A，SEQ ID NO:44，图3中指示为 (1))相比的对具有S112K突变的代表性纳米抗体(参比A+S 112K+C-端丙 氨酸，图3中指示为(2))的结合时获得的数据点；

[0392] -图4是这样的图，其显示在实施例4中当测试129个血清样品的与 不具有V89T突变的参比纳米抗体(参比A，SEQ ID NO:44，图4中指示为 (1))相比的对具有V89T突变的代表性纳米抗体(参比A+L11V+V89T+C- 端丙氨酸，图4中指示为(2))的结合时获得的数据点；

[0393] -图5是这样的图，其显示在实施例5中当测试100个血清样品的与 不具有以下突变中的任一种的参比纳米抗体(参比A，SEQ ID NO:44，图5 中指示为(1))相比的对具有V89L、T110K和/或T110Q突变的代表性纳米抗 体(参比A+L11V+V89L+C-端Ala，图5中指示为(2)；参比A+L11V+ V89L+T110K+C-端Ala，图5中指示为(3)；参比A+L11V+V89L+T110Q +C-端Ala，图(5)中指示为(4)，以及参比A+L11V+T87A+V89L+C-端 Ala，图5中指示为(5))的结合时获得的数据点。

[0394] -图6是这样的图，其显示在实施例6中当测试获得自健康受试者的 98个血清样品的对代表性三价纳米抗体构建体的结合时获得的数据点。各 点表示通过测试针对98个血清样品之一的指定的构建体收集的数据点。图 例：(1)＝参比X(纳米抗体A-35GS-纳米抗体A-35GS-纳米抗体B)；(2)＝参 比X+C-端Ala；(3)＝参比X+L11V+V89L+C-端Ala；(4)＝参比X+ L11V+T87A+V89L+C-端Ala；(5)＝参比X+L11V+V89L+T110K+C- 端Ala；(6)＝参比X+L11V+V89L+T110Q+C-端Ala。

[0395] -图7是这样的图，其显示在实施例6中当测试获得自健康受试者的 30个血清样品(选择样品使得即使在C-端丙氨酸延伸存在下预先存在的抗 体也具有高的效价或也存在具有高度结合的预先存在的抗体)的对代表性三 价纳米抗体构建体的结合时获得的数据点。各点表示通过测试针对30个血 清样品之一的指定的构建体收集的数据点。图例：(1)＝参比X+C-端Ala； (2)＝参比X+L11V+V89L+C-端Ala；(4)＝参比X+L11V+T87A+ V89L+C-端Ala；(4)＝参比X+L11V+V89L+T110K+C-端Ala。

[0396] -图8是这样的图，其显示在实施例6中当测试获得自健康受试者的 98个血清样品的对代表性二价纳米抗体构建体的结合时获得的数据点。各 点表示通过测试针对30个血清样品之一的指定的构建体收集的数据点。图 例：(1)＝参比Y(纳米抗体A-35GS-纳米抗体B)；(2)＝参比Y+C-端Ala； (3)＝参比Y+L11V+V89L+C-端Ala；(4)＝参比Y+L11V+T87A+V89L+C-端Ala；(5)＝参比Y+L11V+V89L+T110K+C-端Ala；(6)＝参 比Y+L11V+V89L+T110Q+C-端Ala；

[0397] -图9A和9B显示针对离子通道Kv1.3的本发明的单价纳米抗体(图 9A)和本发明的三价双特异性半衰期延长的化合物(图9B)的优选的而非限 制性的实例；并且图9C列出了针对Kv1.3的ISVD的一些优选的CDR(分 别根据Kabat和Abm分类)。

[0398] -图10是这样的图，其显示在实施例7中当测试获得自糖尿病人受试 者的47个血清样品的对代表性的针对Kv1.3的本发明的三价双特异性半衰 期延长的化合物的结合时获得的数据点。各点表示通过测试针对47个血清 样品之一的指定的构建体收集的数据点。SEQ ID NO指示图9中列出的相 关序列；

[0399] -图11是这样的图，其显示在实施例7时当测试来自健康志愿者的90 个血清样品的对代表性的针对Kv1.3的本发明的三价双特异性半衰期延长 的化合物的结合时获得的

数据点。各点表示通过测试针对47个血清样品之 一的指定的构建体收集的数据点。SEQ ID NO指示图9中列出的相关序列；

[0400] -图12A和12B列出了基于指定的参比序列的针对IL-23的本发明的 纳米抗体的一些优选的而非限制性的实例的CDR和氨基酸序列(amino sequences)。也参见实施例8；

[0401] -图13列出了基于指定的参比序列的针对OX40-L的本发明的纳米抗 体的一些优选的而非限制性的实例的CDR和氨基酸序列。也参见实施例9；

[0402] -图14列出了基于指定的参比序列的针对IgE的本发明的纳米抗体的 一些优选的而非限制性的实例的CDR和氨基酸序列。也参见实施例10；

[0403] -图15A和15B列出了基于指定的参比序列的针对CXCR-4的本发明 的纳米抗体的一些优选的而非限制性的实例的CDR和氨基酸序列。也参见 实施例11；

[0404] -图16A和16B列出了基于指定的参比序列的针对HER-3的本发明的 纳米抗体的一些优选的而非限制性的实例的CDR和氨基酸序列。也参见实 施例12；

[0405] -图17A和17B列出了基于指定的参比序列的针对TNF的本发明的纳 米抗体的一些优选的而非限制性的实例的CDR和氨基酸序列。也参见实施 例13和14；

[0406] -图18A和18B列出了基于指定的参比序列的针对c-Met的本发明的 纳米抗体的一些优选的而非限制性的实例的CDR和氨基酸序列。也参见实 施例15；

[0407] -图19列出了基于指定的参比序列的针对RANK-L的本发明的纳米抗 体的一些优选的而非限制性的实例的CDR和氨基酸序列。也参见实施例16；

[0408] -图20A至20C列出了基于指定的参比序列的针对CXCR-7的本发明 的纳米抗体的一些优选的而非限制性的实例的CDR和氨基酸序列。也参见 实施例17；

[0409] -图21A和21B列出了基于指定的参比序列的针对A-β的本发明的纳 米抗体的一些优选的而非限制性的实例的CDR和氨基酸序列。也参见实施 例18；

[0410] -图22给出了针对IL-23的本发明的化合物的一些优选的而非限制性 的实例的氨基酸序列；

[0411] -图23给出了针对OX40-L的本发明的化合物的一些优选的而非限制 性的实例的氨基酸序列；

[0412] -图24给出了针对IgE的本发明的化合物的一些优选的而非限制性的 实例的氨基酸序列；

[0413] -图25给出了针对CXCR-4的本发明的化合物的一些优选的而非限制 性的实例的氨基酸序列；

[0414] -图26给出了针对HER-3的本发明的化合物的一些优选的而非限制性 的实例的氨基酸序列；

[0415] -图27给出了针对TNF的本发明的化合物的一些优选的而非限制性的 实例的氨基酸序列；

[0416] -图28A和28B给出了针对c-Met的本发明的化合物的一些优选的而 非限制性的实例的氨基酸序列；

[0417] -图29给出了针对RANK-L的本发明的化合物的一些优选的而非限制 性的实例的氨基酸序列；

[0418] -图30给出了针对A-β的本发明的化合物的一些优选的而非限制性的 实例的氨基

酸序列；

[0419] -图31A是这样的图，其显示在实施例19中当测试获得自健康志愿者 的92个血清样品的对代表性的针对A-β的本发明的三价双特异性半衰期延 长的化合物的结合时获得的数据点。各点表示通过测试针对92个血清样品 之一的指定的构建体收集的数据点。参比编号是如表CC-1中所列出的。类 似地，图31B是这样的图，其显示在实施例19中当测试获得自健康志愿者 的92个血清样品的对存在于图31A中测试的构建体中的(单价)C-端纳米抗体的结合时获得的数据点。各点表示通过测试针对92个血清样品之一的指 定的构建体收集的数据点。参比编号是如表CC-2中所列出的。

[0420] 实验部分

[0421] 以下实验部分中使用的人样品获得自商业来源或人志愿者(在获得所有 必需的同意和批准后)并且根据适用的法律和法规要求(包括但不限于关于 医疗秘密和患者隐私的那些)使用。

[0422] 在以下实施例中，使用ProteOn如下确定存在于所用样品中的预先存在 的抗体(即来自健康志愿者、类风湿性关节炎(RA)患者和SLE患者)与测试 的纳米抗体的结合：使用ProteOn XPR36(Bio-Rad Laboratories，Inc.)评估预 先存在的抗体与被捕获在人血清白蛋白(HSA)上的纳米抗体的结合。PBS/ 吐温(磷酸缓冲盐水，pH7.4，0.005％吐温20)用作运转缓冲液并且实验在 25℃进行。ProteOn GLC Sensor Chip的配体道用EDC/NHS(流速30μl/min) 活化并且在ProteOn乙酸缓冲液pH4.5中以10μg/ml注入HSA(流速 100μl/min)以提供约3200RU的固定水平。在固定后，用乙醇胺HCl(流速 30μl/min)使表面钝化。用2分钟以45μl/min在HSA表面上注射纳米抗体以 提供约200RU的纳米抗体捕获水平。将含预先存在的抗体的样品以 14,000rpm离心2分钟并将上清液1:10稀释在PBS-吐温20(0.005％)中，之 后将其以45μl/min注射2分钟，之后是400秒的离解步骤。在各循环后(即 在新的纳米抗体捕获和血液样品注入步骤前)，通过以45μl/min注射2分钟 的HCl(100mM)来使HAS表面复原。传感图处理和数据分析利用ProteOn Manager 3.1.0(Bio-Rad Laboratories，Inc.)进行。在通过减去1)纳米抗体 -HSA离解和2)与参比配体道的非特异性结合的双重参照后获得显示预先 存在的抗体结合的传感图。预先存在的抗体的结合水平通过在125秒(结合 完成后5秒)设置报告点来确定。计算相对于参比纳米抗体在125秒的结合 水平的预先存在的抗体结合的降低百分数。

[0423] 实施例1：S112K突变抑制预先存在的抗体的结合

[0424] 确定位置112处的取代对人样品中的预先存在的抗体与纳米抗体的结 合的影响，并且将其与如WO 12/175741中所述的C-端丙氨酸延伸的影响 相比。

[0425] 针对获得自六名不同RA患者的血清和八份获得自不同健康人受试者 的血清，测试两个参比化合物(不具有C-端丙氨酸延伸的参比A和具有C- 端丙氨酸延伸的参比B)和在位置112处具有不同突变的这些参比化合物的 变体。在ProteOn上根据上述一般方法，测量样品中的预先存在的抗体与测 试的纳米抗体的结合。结果显示在下表A中。

[0426] 如可见的，在测试的位置112处的突变中，S112K突变导致的存在于 测试的血清中的预先存在的抗体的结合下降与C-端丙氨酸延伸的相当(即 使在S112K变体中不存在C-端丙氨酸延伸的情况下)。在三份人血浆样品的 情况下获得类似结果(数据未显示)。

[0427]

表 A：关于与存在于来自 RA 患者和人志愿者的血清中的预先存在的抗体的结合，位置 112 处的突变与 C-端丙氨酸延伸的比较

	RA 血清							健康人血清					
对参比 A 的平均结合(RU)													
参比 A	75	96	44	11	117	141	242	81	121	179	93	92	91	92
与对参比 A 的平均结合相比的抑制(%)														
参比 A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
参比 B	70	90	100	88	84	97	53	78	83	93	93	81	86	86
参比 A(S112E)	51	67	63	65	66	84	31	82	72	59	73	100	74	70
参比 A(S112F)	75	51	85	100	79	39	56	86	69	60	78	93	76	79
参比 A(S112K)	**88**	**88**	**94**	**100**	**94**	**100**	**86**	**93**	**87**	**87**	**95**	**100**	**84**	**91**
参比 A(S112L)	69	45	63	54	50	81	37	74	59	42	75	97	68	83

[0428] 实施例2:S112K突变对存在于人SLE样品中的预先存在的抗体的结合的影响

[0429] 测试与实施例1中所用相同的纳米抗体变体与来自7份血清样品的预 先存在的抗

体的结合，所述血清样品获自被确认为系统性红斑狼疮(SLE)阳 性的患者。为了进行比较，包括来自两个健康人志愿者的血浆样品。

[0430] 在ProteOn上根据上述一般方法，测量样品中预先存在的抗体与测试的 纳米抗体的结合。结果显示在下表B中。

[0431] 如由参比A和参比B与本发明的纳米抗体的结合数据的比较可见的，获得自一些SLE患者的样品表现为含有即使在存在C-端丙氨酸残基的情况 下仍然可以与纳米抗体结合的某些预先存在的抗体(C-端丙氨酸残基确实基 本上防止/除去(部分地或基本上完全地)存在于来自健康受试者的血浆样品 中的预先存在的抗体的全部结合)。

[0432] 进一步可见的是，来自SLE样品的这些预先存在的抗体的结合可以被 位置11和112处的突变(并且在位置112的情况中，特别地是S112K)极大 地减小。

[0433]

表 B：关于与存在于来自 SLE 患者的血清中的预先存在的抗体的结合，位置 11 和 112 处的突变与 C-端丙氨酸延伸的比较

	获自 SLE 患者的血清样品								获自健康志愿者的血浆样品	
对参比 A 的平均结合(RU)										
参比 A	45	61	38	40	43	20	69	128	171	
与对参比 A 的平均结合相比的抑制(%)										
参比 B	20	16	13	45	53	86	101	95	90	
参比 A (L11E)	63	88	117	61	87	88	92	68	21	
参比 A (L11K)	87	97	107	54	106	79	102	100	61	
参比 A (L11V)	68	84	49	56	95	91	21	23	6	
参比 A (L11Y)	27	71	111	37	84	74	72	13	3	
参比 A (S112E)	13	56	91	77	74	91	94	84	22	
参比 A (S112F)	-6	18	26	-13	62	69	117	74	43	
参比 A (S112K)	71	77	105	80	116	86	120	87	62	
参比 A (S112L)	-36	36	48	-24	123	19	84	91	3	

[0434] 实施例3:组合的框架突变和C-端延伸对存在于人SLE样品中的预先存在的抗体的结合的影响

[0435] 测试四种不同纳米抗体(具有特定的框架突变并且具有或不具有C-端 丙氨酸延伸)的对来自5个血清样品的预先存在的抗体的结合,所述血清样 品获自被确认为系统性红斑狼疮(SLE)阳性的患者。为了比较,包括一份来 自健康人志愿者的血浆样品。

[0436] 在ProteOn上根据上述一般方法,测量样品中预先存在的抗体与测试的 纳米抗体的结合。结果显示在下表C和D中。

[0437] 如由参比A和参比B的结合数据的比较可见的,获自SLE患者的样品 表现为含有即使在存在C-端丙氨酸残基的情况下仍然可以与纳米抗体结合 的某些预先存在的抗体(C-端丙氨酸残基确实基本上防止/除去存在于来自 健康志愿者的血浆样品中的预先存在的抗体的全部结合)。

[0438] 还可见的是,来自SLE样品的这些预先存在的抗体的结合可以被位置 11和112处的突变(并且在位置112的情况中,特别地是S112K)极大地减小。

[0439] 实施例4:V89T突变对来自SLE患者的样品中的预先存在的抗体的结合的影响。

[0440] 如本文中所述的,获自某些SLE患者的样品表现为含有即使在C-端延 伸存在时仍然可以结合VH结构域的暴露的C-末端的预先存在的抗体/因子。研究V89T突变是否能够减少或防止/去除此种结合(在存在C-端延伸的情况 下或在不存在C-端延伸的情况下)。结合也显示在下表C和E中。

[0441] 如可见的,V89T突变能够基本上防止/去除存在于获自SLE患者的样 品中的预先存在的抗体的结合,程度与S112K突变类似。然而,如由表C 和E中给出的具有V89T突变而不具有C-端延伸的纳米抗体与具有S112K 突变而不具有C-端延伸的类似纳米抗体的比较数据可见的,具有在纳米抗 体中的位置112处的突变而不具有C-端延伸通常以与V89T突变相比更大 的程度减少来自健康志愿者的样品中的预先存在的抗体的结合(即S112K纳 米抗体分别为100%、85%和64%而V89T纳米抗体分别为9%、11%和16%)。因此,与使用位置89处的突变(如V89T)相比,使用位置112处的突变(并 且特别是S112K或S112K)通常是优选的。

[0442] 然而,如也可以由表C和E中的数据看出的,向V89T纳米抗体添加 C-端丙氨酸完全防止/去除获自健康志愿者的样品中的预先存在的抗体的结 合,并且因此,V89T突变与如本文中所述的C-端延伸组合通常将是优选的 (即与在没有C-端延伸的情况下使用V89T相比),如果V89T纳米抗体或 VH结构域具有,或意图具有,其将存在于其中的蛋白质或多肽中的暴露的 C-端区域(例如,因为如果形成其C-末端)。

[0443]

表 C：不同突变对获自 SLE 患者的样品中的预先存在的抗体的结合的影响

			突变				获自 SLE 患者的样品						获自健康志愿者的样品
			L111K	L111V	V89T	S112K	114A	SLE25	SLE37	SLE39	SLE41	NB13025-14	004-030-ABL-02
与参比 A 的平均结合													
对参比 A 的平均结合								38	66	30	41	45	175
相比于与被捕获在 HSA 上的参比 A 的平均结合的抑制(%)													
参比 A + V89T，无 C-端延伸				x	x			100	98	100	100	98	9
参比 A + V89T + C-端丙氨酸				x	x		x	97	98	100	98	100	100
参比 A + S112 K，无 C-端延伸			X			x		100	100	100	100	98	100

[0444]

参比 A + S 112K + C-端丙氨酸(*)	X				x	x	100	100	100	99	100
(*) 注意：该纳米抗体也被用于产生图 3 和表 F 中显示的数据(参见以下)											

[0445]

表 D：不同突变对获自 SLE 患者和人志愿者的样品中的预先存在的抗体的结合的影响

	突变				获自 SLE 患者的样品					获自健康志愿者的样品
	L11V	V89L	S112Q	114A	SLE25	SLE37	SLE39	SLE41	NB13025-14	004-030-ABL-02
与参比 A 的平均结合										
对参比 A 的平均结合					ND	71	51	ND	41	180
相比于与被捕获在 HSA 上的参比 A 的平均结合的抑制(%)										
参比 A + V89L + S 112Q + C-端丙氨酸		x	x	x	ND	100	100	ND	100	97
参比 A + L11V + S 112Q + C-端丙氨酸	x		x	x	ND	100	100	ND	100	99
参比 A + S 112Q + C-端丙氨酸			x	x	ND	92	85	ND	94	100

[0446]

表 E：不同突变对获自 SLE 患者和人志愿者的样品中的预先存在的抗体的结合的影响

	突变					获自 SLE 患者的样品					获自健康志愿者的样品
	L11V	V89L	V89T	S112K	I14A	SLE25	SLE37	SLE39	SLE41	NB13025-14	004-030-ABL-02
与参比 A 的平均结合											
参比 A						28	44	26	33	30	151
相比于与被捕获在 HSA 上的参比 A 的平均结合的抑制(%)											
参比 A + V89L，无 C-端延伸		x				77	64	53	63	41	35
参比 A + V89L + C-端丙氨酸		x			x	35	27	63	42	46	83
参比 A + V89T，无 C-端延伸			x			68	12	84	100	71	11
参比 A + V89T + C-端丙氨酸			x		x	46	35	71	100	97	99
参比 A + V89T + L11V，无 C-端延伸	x		x			100	97	100	100	100	16
参比 A + V89T + L11V + C-端丙氨	x		x		x	100	100	100	100	100	67

[0447]

酸(*)											
参比 A + S112K + V89L，无 C-端延伸		x		x		100	100	100	100	100	85
参比 A + S112K + V89L C-端丙氨酸		x		x	x	100	100	100	100	100	100
参比 A + S112K + L11V，无 C-端延伸	x			x		100	100	100	100	100	64
参比 A + S112K + L11V + C-端丙氨酸	x			x	x	100	100	100	100	100	100
(*) 注意：该纳米抗体也被用于产生图 4 和表 G 中显示的数据(参见以下)											

[0448] 为了确认上表的结果/发现是广泛适用的，针对96(S112k)和129(V89T) 人血清样品的测试组对具有S112K和/或V89T突变的代表性纳米抗体进行 测试。在ProteOn上使用上

述方法确定结合。

[0449] 结果总结于图3和表F(具有S112K突变的代表性纳米抗体)和图4和 表G(具有V89T突变的代表性纳米抗体)中。

[0450] 在图3中,将具有S112K突变的纳米抗体(参比A+S112K+C-端丙氨 酸-参见上表C)与参比纳米抗体(参比A;SEQ ID NO:44)相比。针对每种 血清样品对具有S112K突变的纳米抗体和参比A两者进行测试,并且确定 在125秒的结合水平(RU)。然后将数据作图于图3中,每个点显示参比A(图 3中指示为(1))或S112K突变体(图3中指示为(2))的一个样品的结合。虚线 指示测量的结合水平为20RU。

[0451] 相同的数据也用数字显示在表F中,表F对于参比A和S112K突变体 分别提及在125秒给出超过20RU、小于20RU(即0至20RU)和小于10RU 的结合水平的测试的样品总数。

[0452] 如由图3中绘制的和表F中显示的数据可见的,对于参比A,测试的 96个样品中超过半数给出超过20RU的结合水平(在某些情况中,高至 150-200RU),指示存在于样品中的预先存在的抗体结合至参比A。通过比 较,对于S112K突变体,没有样品给出超过20RU的结合水平(并且大部分 小于10RU),指示S122K突变基本上能够减少/防止所有96个测试的样品 中的预先存在的抗体的结合。

[0453] 类似的图和类似的数据分别显示在图4和表G中,对于具有V89T突 变的代表性纳米抗体(参比A+L11V+V89T+C-端丙氨酸;参见上表E), 针对129个血清样品进行测试并且同样相比于参比A(图4中由(1)指示;在 图4中,V89T突变体由(2)指示)。同样,根据图4中的图和表G的数据, 可以看出的是,在几乎没有例外的情况下(即小于10%的测试的样品,其在125秒后各自给出约100RU以下的绝对结合值),在129个测试的样品的大 部分中,V89T突变能够减少/防止预先存在的抗体的结合,而在大部分测试 的样品中,不具有V89T突变的参比被预先存在的抗体结合。

[0454] 表F:针对96个血清样品测试具有S112K突变的代表性纳米抗体。

[0455]

测试的纳米抗体	125 秒的结合水平< 10 RU	125 秒的结合水平< 20 RU	125 秒的结合水平> 20 RU
参比 A	34	41	55
参比 A + S112K + C-端丙氨酸	92	96	0

[0456] 表G:针对129个血清样品测试具有V89L和/或T100K/Q突变的纳米抗体 突变体。

[0457]

测试的纳米抗体	125 秒的结合水平< 10 RU	125 秒的结合水平< 20 RU	125 秒的结合水平> 20 RU
参比 A	27	40	89
参比 A + L11V + V89T + C-端丙氨酸	110	119	10

[0458] 实施例5:V89L突变与T110K或T110Q突变的组合对来自SLE患者的样品中的预先存在的抗体的结合的影响。

[0459] 如本文中所述的,获自某些SLE患者的样品表现为含有即使在C-端延 伸存在时仍然可以结合VH结构域的暴露的C-末端的预先存在的抗体/因子。研究V89L和/或T110Q或T110K突变(或其组合)是否能够减少或防止/去除 此种结合(在存在或不存在C-端延伸的情况下)。结果也显示在表H和I中，所述表给出来自两个单独实验的数据(上表D也显示本发明的S112Q突变与 V89L突变的组合的数据)。表I中使用的纳米抗体也被用于产生图5和表J 中显示的数据。

[0460]

表 H：不同突变对来自 SLE 患者和人志愿者的样品中的预先存在的抗体的结合的影响

	突变					获自 SLE 患者的样品					健康志愿者的样品
	L11V	V89L	T110K	T110Q	114A	SLE25	SLE37	SLE39	SLE41	NB13025-14	004-030-ABL-02
与参比 A 的平均结合											
参比 A						28	44	26	33	30	151
相比于与被捕获在 HSA 上的参比 A 的平均结合的抑制(%)											
参比 A + V89L，无 C-端延伸		x				77	64	53	63	41	35
参比 A + V89L + C-端丙氨酸		x			x	35	27	63	42	46	83
参比 A + L11V+ V89L，无 C-端延伸	x	x				100	100	8	95	100	29
参比 A + L11V+ V89L + C-端丙氨酸(*)	x	x			x	94	70	100	78	100	89
参比 A + V89L + T110K，无 C-端		x	x			100	77	100	100	100	65

[0461]

延伸												
参比 A + V89L + T110K，C-端丙氨酸		x	x		x	96	70	100	100	100	100	100
参比 A + L11V+ T110K，无 C-端延伸	x		x			100	0	100	100	100	100	43
参比 A + L11V+ T110K + C-端丙氨酸	x		x		x	96	0	100	100	100	100	99
(*) 该纳米抗体也被用于产生图 5 和表 J 中显示的数据												

[0462]

表 I：不同突变对来自 SLE 患者和人志愿者的样品中的预先存在的抗体的结合的影响。

	突变						获自 SLE 患者的样品					
	L11V	T87A	V89L	T110K	T110Q	114A	SLE25	SLE37	SLE39	SLE41	NB13025-14	
与参比 A 的平均结合												
参比 A							50	72	55	56	58	
相比于与被捕获在 HSA 上的参比 A 的平均结合的抑制(%)												
参比 A + L11V+ V89L + C-端丙氨酸	x		x			x	100	100	98	100	99	
参比 A + L11V+ V89L+ T110K + C-端丙氨酸	x		x	x		x	100	81	98	99	98	
参比 A + L11V+ V89L+ T110Q + C-端丙氨酸	x		x		x	x	100	100	87	98	81	
参比 A + L11V+ T87A+V89L + C-端丙氨酸	x	x	x			x	100	100	100	100	100	

[0463] 为了确认来自上表的结果/发现是广泛适用的，同样针对一组99个人血 清样品测

试具有V89L、T110K和/或T110Q突变的代表性纳米抗体。同样 获得结合数据并且将其如实施例4中对于图3和4和表F和G中显示的结 果和数据所指出的那样作图。

[0464] 测试的纳米抗体是(编号对应于图5中使用的编号):(1)参比A;(2)参 比A+L11V+V89L+C-端Ala;(3)参比A+L11V+V89L+T110K+C-端 Ala;(4)参比A+L11V+V89L+T110Q+C-端Ala;(5)参比A+L11V+ T87A+V89L+C-端Ala。结果显示在图5和表I中。

[0465] 如可见的,引入测试的突变同样极大地减少其中预先存在的抗体能够 结合测试的纳米抗体的样品的数目。也可以看出的是,对于图5中的纳米 抗体(2)(参比A+L11V+V89L+C-端Ala),在125秒后仍然有一些样品显 示超过20RU(但是已经远小于100RU)的预先存在的抗体结合水平。然而, 当将V89L突变与T110K突变(纳米抗体(3))或T100Q突变(纳米抗体(4))组 合时,则基本上全部的99个测试的样品都显示小于20RU的结合水平(并且 实际上小于10RU,参见表J)。

[0466] 表J:针对99个血清样品测试具有V89L、T110K和/或T110Q突变的代表 性纳米抗体。

[0467]

测试的纳米抗体	125 秒的结合水平< 10 RU	125 秒的结合水平< 20 RU	125 秒的结合水平> 20 RU
参比 A	52	64	35
参比 A + L11V + V89L + C-端 Ala	94	95	4
参比 A + L11V + V89L + T110K + C-端 Ala	99	99	0
参比 A + L11V + V89L + T110Q + C-端 Ala	99	99	0
参比 A + L11V + T87A + V89L + C-端 Ala	99	99	0

[0468] 实施例6:测试多价构建体与预先存在的抗体结合

[0469] 基于以下纳米抗体制备多价构建体:

[0470] 纳米抗体A(针对治疗靶标):

[0471]

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAIT RSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCAASAI GSGALRRFEYDYSGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:92)

[0472] 纳米抗体B(针对血清白蛋白):

[0473]

EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS QGTLVTVSS (SEQ ID NO:93)

[0474] 纳米抗体C(针对治疗靶标):

[0475]

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITG GSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCNFNKYVTSRDT WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:94)

[0476] 制备的构建体列于下表K中(在每种情况中,相关纳米抗体中引入的取 代(如果存在的话)在括号中提及。"HIS6"表示N-端6个组氨酸残基的his- 标签,并且"-Ala"表示C-端1个丙氨酸残基的延伸)。

[0477] 表K:测试的多价构建体

[0478]

HIS6-纳米抗体A(E1D,L11V,S112K)-35GS-纳米抗体B-Ala
HIS6-纳米抗体A(E1D,L11V,S112K)-35GS-纳米抗体B(L11V,S112K)-Ala
HIS6-纳米抗体A(E1D)-35GS-纳米抗体B
HIS6-纳米抗体A(E1D)-35GS-纳米抗体B-Ala
HIS6-纳米抗体A(E1D,L11V,S112K)-35GS-纳米抗体B(L11V,S112K)
HIS6-纳米抗体A(E1D,S112K)-35GS-纳米抗体B(S112K)-Ala
HIS6-纳米抗体A(E1D,S112Q)-35GS-纳米抗体B(S112Q)-Ala
HIS6-纳米抗体A(E1D,V89L,S112K)-35GS-纳米抗体B(V89L,S112K)-Ala
HIS6-纳米抗体A(E1D,L11V,S112Q)-35GS-纳米抗体B(L11V,S112Q)-Ala
HIS6-纳米抗体B(E1D)-35GS-纳米抗体A
HIS6-纳米抗体B(E1D)-35GS-纳米抗体A-Ala
HIS6-纳米抗体A(E1D)-35GS-纳米抗体B(L11V,S112K)-Ala
HIS6-纳米抗体B(E1D,L11V,S112K)-35GS-纳米抗体A-Ala
HIS6-纳米抗体B(E1D,)-35GS-纳米抗体A(L11V,S112K)-Ala
HIS6-纳米抗体A(E1D,V89L,S112Q)-35GS-纳米抗体B(V89L,S112Q)-Ala
HIS6-纳米抗体B(E1D,L11V,S112K)-35GS-纳米抗体A(L11V,S112K)-Ala
HIS6-纳米抗体B(S112K)-Ala
纳米抗体B(L11V,S112K)-Ala

纳米抗体B(L11V,S112Q)-Ala
纳米抗体B(S112Q)-Ala

[0479] 表K(续)

[0480]

HIS6-纳米抗体 A(E1D, S112K)-35GS-纳米抗体 A(S112K)-35GS-纳米抗体 B(S112K)-Ala
HIS6-纳米抗体 A(E1D, S112Q)-35GS-纳米抗体 A(S112Q)-35GS-纳米抗体 B(S112Q)-Ala
HIS6-纳米抗体 A(E1D, L11V,S112K)-35GS-纳米抗体 A(L11V, S112K)-35GS-纳米抗体 B(L11V, S112K)-Ala
HIS6-纳米抗体 A(E1D,V89L, S112K)-35GS-纳米抗体 A(V89L, S112K)-35GS-纳米抗体 B(V89L, S112K)-Ala
HIS6-纳米抗体 A(E1D)-35GS-纳米抗体 A-35GS-纳米抗体 B
HIS6-纳米抗体 A(E1D)-35GS-纳米抗体 A -35GS-纳米抗体 B-Ala
纳米抗体 C(E1D)-9GS-AlaLB11-9GS-纳米抗体 C
HIS6-纳米抗体 A(E1D, L11V, S112K)-35GS-纳米抗体 A(L11V, S112K)-35GS-纳米抗体 B-Ala
HIS6-纳米抗体 C(E1D, L11V, S112K)-9GS-纳米抗体 B(L11V, S112K)-9GS-纳米抗体 C(L11V,S112K)-Ala
纳米抗体 C(E1D)-9GS-AlaLB11-9GS-纳米抗体 C-Ala
HIS6-纳米抗体 A(E1D, L11V, S112Q)-35GS-纳米抗体 A(L11V, S112Q)-35GS-纳米抗体 B(L11V, S112Q)-Ala
HIS6-纳米抗体 A(E1D, V89L, S112Q)-35GS-纳米抗体 A(V89L, S112Q)-35GS-纳米抗体 B(V89L, S112Q)-Ala
HIS6-纳米抗体 C(E1D, S112K)-9GS-纳米抗体 B(S112K)-9GS-纳米抗体 C(S112K)-Ala
HIS6-纳米抗体 C(E1D, S112Q)-9GS-纳米抗体 B(S112Q)-9GS-纳米抗体 C(S112Q)-Ala
HIS6-纳米抗体 C(E1D, L11V, S112Q)-9GS-纳米抗体 B(L11V, S112Q)-9GS-纳米抗体 C(L11V,S112Q)-Ala
HIS6-纳米抗体 C(E1D,V89L, S112K)-9GS-纳米抗体 B(V89L, S112K)-9GS-纳米抗体 C(V89L,S112K)-Ala

[0481]

HIS6-纳米抗体 C(E1D, V89L, S112Q)-9GS-纳米抗体 B(V89L, S112Q)-9GS-纳米抗体 C(V89L, S112Q)-Ala
HIS6-纳米抗体 A(E1D, L11V,A14P,R39Q,K83R,V89L,T91Y,Q108L)-35GS-纳米抗体 B(L11V,R30S,E44G,P45L,K83R,V89L,Q108L)-Ala

[0482] 表K(续)

[0483]

HIS6-纳米抗体 A(E1D, L11V,A14P,R39Q,K83R,T87A,V89L,T91Y,Q108L)-35GS-纳米抗体 B(L11V,R30S,E44G,P45L,K83R,T87A,V89L,Q108L)-Ala
HIS6-纳米抗体 A(E1D, L11V,A14P,R39Q,K83R,V89L,T91Y,Q108L,T110Q)-35GS-纳米抗体 B(L11V,R30S,E44G,P45L,K83R,V89L,Q108L,T110Q)-Ala
HIS6-纳米抗体 A(E1D, L11V,A14P,R39Q,K83R,V89L,T91Y,Q108L,T110K)-35GS-纳米抗体 B(L11V,R30S,E44G,P45L,K83R,V89L,Q108L,T110K)-Ala
HIS6-纳米抗体 A(E1D, L11V,A14P,R39Q,K83R,V89L,T91Y,Q108L)-35GS-纳米抗体 A(E1D, L11V,A14P,R39Q,K83R,V89L,T91Y,Q108L)-35GS-纳米抗体 B(L11V,R30S,E44G,P45L,K83R,V89L,Q108L)-Ala
HIS6-纳米抗体 A(E1D, L11V,A14P,R39Q,K83R,T87A,V89L,T91Y,Q108L)-35GS-纳米抗体 A(E1D, L11V,A14P,R39Q,K83R,T87A,V89L,T91Y,Q108L)-35GS-纳米抗体 B(L11V,R30S,E44G,P45L,K83R,T87A,V89L,Q108L)-Ala
HIS6-纳米抗体 A(E1D, L11V,A14P,R39Q,K83R,V89L,T91Y,Q108L,T110Q)-35GS-纳米抗体 A(E1D, L11V,A14P,R39Q,K83R,V89L,T91Y,Q108L,T110Q)-35GS-纳米抗体 B(L11V,R30S,E44G,P45L,K83R,V89L,Q108L,T110Q)-Ala
HIS6-纳米抗体 A(E1D, L11V,A14P,R39Q,K83R,V89L,T91Y,Q108L,T110K)-35GS-纳米抗体 A(E1D, L11V,A14P,R39Q,K83R,V89L,T91Y,Q108L,T110K)-35GS-纳米抗体 B(L11V,R30S,E44G,P45L,K83R,V89L,Q108L,T110K)-Ala

[0484] 针对存在于获自患有SLE的患者和健康志愿者的血液或血清样品中的 预先存在的抗体的结合，对代表性多价构建体进行测试。两者都使用 ProteOn，基本上如上所述那样确定。

[0485] 测试的代表性构建体列于表L(三价构建体)和M(二价构建体)中，并且 结果显示在图6-8和表N-Q中。测试的三价构建体来源于参比构建体纳米 抗体A-35GS-纳米抗体A-35GS-纳米抗体B(“参比X”)而二价构建体来源于 参比构建体纳米抗体A-35GS-纳米抗体B(“参比X”)。所有构建体(除了参 比构建体以外)具有，被指示，C-端丙氨酸残基以及，在各“纳米抗体A”和“纳 米抗体B”结构单元(building block)中，指示的突变。

[0486] 表L：测试的三价构建体。

[0487]

三价构建体 构建体(除了参比构建体以外)具有，被指示，C-端丙氨酸残基以及，在各结构单元中，指示的突变.	突变					
	L11V	**T87A**	**V89L**	**T110K**	**T110Q**	**114A**
参比 X (=纳米抗体 A-35GS-纳米抗体 A-35GS-纳米抗体 B)						
参比 X + C-端 Ala						x
参比 X + L11V + V89L + C-端 Ala	x		x			x
参比 X + L11V + V89L + T110K+ C-端 Ala	x		x	x		x
参比 X + L11V + T87A+ V89L + C-端 Ala	x	x	x			x
参比 X + L11V + V89L + T110Q+ C-端 Ala	x		x		x	x

[0488] 表M：测试的二价构建体。

[0489]

二价构建体 构建体(除了参比构建体以外)具有，被指示，C-端丙氨酸残基以及，在各结构单元中，指示的突变.	突变					
	L11V	**T87A**	**V89L**	**T110K**	**T110Q**	**114A**
参比 Y (=纳米抗体 A-35GS-纳米抗体 B)						

[0490]

参比 Y + C-端 Ala						x
参比 Y + L11V + V89L + C-端 Ala	x		x			x
参比 Y + L11V + V89L + T110K+ C-端 Ala	x		x	x		x
参比 Y + L11V + T87A+ V89L + C-端 Ala	x	x	x			x
参比 Y + L11V + V89L + T110Q+ C-端 Ala	x		x		x	x

[0491] 表N:针对存在于获自健康人志愿者的98个血清样品中的预先存在的抗体 结合，对三价构建体进行测试的结果。结果也被在图6中显示为这样的图，其中各点表示通过测试针对98个血清样品之一的指定的构建体收集的数据 点。

[0492]

在 98 个样品(健康受试者)上测试的纳米抗体	图 6 中显示的图中的道数目	125 秒的结合水平< 10 RU	125 秒的结合水平< 20 RU	125 秒的结合水平> 20 RU
参比 X	(1)	38	48	50
参比 X + C-端 Ala	(2)	64	75	23
参比 X + L11V + V89L + C-端 Ala	(3)	94	95	3
参比 X + L11V + V89L + T110K + C-端 Ala	(5)	95	96	2
参比 X + L11V + V89L + T110Q + C-端 Ala	(6)	95	96	2
参比 X + L11V + T87A + V89L + C-端 Ala	(4)	92	95	3

[0493] 表0:针对存在于获自健康人志愿者的30份选择的血清样品中的预先存在 的抗体的结合,对三价构建体进行测试的结果。预先选择所用的30个样品，所述样品具有已知的高的预先存在的抗体效价或因为已知存在于所述样品 中的预先存在的抗体即使在存在C-端丙氨酸残基的情况下仍然具有高度的 结合。结果也被在图7中显示为这样的图,其中各点表示通过测试针对选 择的30个血清样品之一的指定的构建体收集的数据点。

[0494]

在选择的一组 30 个样品上测试的纳米抗体	图 7 中显示的图中的道数目	125 秒的结合水平< 10 RU	125 秒的结合水平< 20 RU	125 秒的结合水平> 20 RU
参比 X + C-端 Ala	(1)	12	13	17
参比 X + L11V + V89L + C-端 Ala	(2)	18	22	8
参比 X + L11V + T87A + V89L + C-端 Ala	(3)	27	27	3
参比 X + L11V + V89L + T110K + C-端 Ala	(4)	26	26	4

[0495] 表P:针对存在于获自健康人志愿者的98个血清样品中的预先存在的抗体 结合，

对二价构建体进行测试的结果。结果也被在图8中显示为这样的图，其中各点表示通过测试针对98个血清样品之一的指定的构建体收集的数据 点。

[0496]

在 98 个样品(健康受试者)上测试的纳米抗体	图 8 中显示的图中的道数目	125 秒的结合水平< 10 RU	125 秒的结合水平< 20 RU	125 秒的结合水平> 20 RU
参比 Y	(1)	54	67	31
参比 Y + C-端 Ala	(2)	90	92	6
参比 Y + L11V + V89L + C-端 Ala	(3)	97	98	0
参比 Y + L11V + T87A + V89L + C-端 Ala	(4)	98	98	0
参比 Y + L11V + V89L + T110K + C-端 Ala	(5)	96	98	0
参比 Y + L11V + V89L + T110Q + C-端 Ala	(6)	98	98	0

[0497] 还针对获自SLE患者的血清样品测试了三种代表性三价构建体。结果 显示在表Q中。

[0498] **表 Q：针对获自 HLE 患者的血清样品，对代表性三价构建体进行测试。**

构建体(具有，被指示，C-端丙氨酸残基以及，在各结构单元中，指示的突变。	突变						获自 SLE 患者的样品					健康志愿者的样品
	L11V	T87A	V89L	T110K	T110Q	I14A	SLE25	SLE37	SLE39	SLE41	NB13025-14	004-030-ABL-02
与[参比 X + C-端 Ala]的平均结合												
参比 X + C-端丙氨酸							142	194	126	108	102	27
相比于与被捕获在 HSA 上的[参比 X + C-端 Ala]的平均结合的抑制(%)												
参比 X + L11V+ V89L + C-端丙氨酸	x		x			x	100	95	100	88	100	0
参比 X + L11V+ V89L+ T110K + C-端丙氨酸	x		x	x		x	100	76	100	100	100	100
参比 X + L11V+87A + V89L + C-端丙氨酸	x	x	x			x	100	100	100	100	97	100

[0499] 实施例7:针对离子通道Kv1.3的纳米抗体和纳米抗体-构建体。

[0500] 在一个具体方面,本发明的VH结构域(并且特别是本发明的ISVD并 且更特别地本

发明的纳米抗体)和本发明的化合物可以针对离子通道Kv.1.3。

[0501] 同时待审的美国临时申请USSN 62/014,023(标题:“Kv1.3结合免疫球 蛋白”;受让人:Ablynx N.V.;申请日:2014年6月18日)以及随后在2015 年3月16日提交的相同标题的美国临时申请(受让人:Ablynx N.V.)等描述 了针对钾选择性电压门控的离子通道Kv1.3的免疫球蛋白单可变结构域(并 且特别是纳米抗体),以及包含至少一个此种针对Kv1.3的纳米抗体的蛋白 质、多肽和其他基于纳米抗体的构建体。

[0502] 本申请中描述的突变(任选地合适地与如本文中和/或WO 12/175741中 所述的C-端延伸组合)还可以被合适地应用于这两个美国临时申请中描述 的针对Kv1.3的纳米抗体、蛋白质、多肽和其他基于纳米抗体的构建体。

[0503] 因此,在一个方面,本发明涉及VH结构域,其针对Kv1.3并且是如 本文中对于本发明的ISVD进一步描述的(即包含如本文中所述的氨基酸残 基/突变)。

[0504] 同样,关于本文中所述的本发明的其他方面和实施方案,当具体的 ISVD(如该实施例中所述的针对Kv1.3的ISVD)或包含其的化合物被说成 是“根据本发明的”或“如本文中进一步描述的”时,本文中对于本发明的 ISVD或化合物一般性描述的优选方面/实施方案和优先选择同样特别地分 别适用于所述具体的ISVD或化合物,除非明确另有所指或除非具体的技术 背景另有所需。

[0505] 因此,在特别的方面中,本发明涉及针对Kv1.3的VH结构域,其中(i) 位置112是K或Q;或(ii)位置110是K或Q并且位置11是V;或(iii)位 置89是T;或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q;或(v)位置11是 V并且位置89是L;或(i)至(v)的任何合适的组合。特别地,在此种针对 Kv1.3的VH结构域中:

[0506] -位置11处的氨基酸残基优选地选自L、V或K(并且最优选是V); 并且

[0507] -位置14处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0508] -位置41处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0509] -位置89处的氨基酸残基优选地合适地选自T、V或L;并且

[0510] -位置108处的氨基酸残基优选地合适地选自Q或L;并且

[0511] -位置110处的氨基酸残基优选地合适地选自T、K或Q;并且

[0512] -位置112处的氨基酸残基优选地合适地选自S、K或Q;

[0513] 以致(i)位置112是K或Q;或(ii)位置110是K或Q并且位置11是 V;或(iii)位置89是T;或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q;或(v) 位置11是V并且位置89是L;或(i)至(v)的任何合适的组合。

[0514] 该实施例中提及的针对Kv1.3的VH结构域可以特别地具有USSN 62/014,023的第5-10页上所述的CDR(包括此种CDR的任何优选的方面/ 实施方案)或其序列优化的版本,如以上提及的其他US临时申请中所述的。

[0515] 特别地,该实施例中提及的针对Kv1.3的VH结构域可以特别地具有 选自在跨USSN 62/014,023的第9和第10页的列表中作为优选的方面被列 出的CDR1、CDR2和CDR3的组合之一的CDR1、CDR2和CDR3的组合。

[0516] 在本发明的一些优选的而非限制性的方面:

[0517] -在本发明的VH结构域中:(i)CDR1(根据Kabat)是序列SED ID NO:166或与序列SEQ ID NO:166具有一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列; (ii)CDR2(根据Kabat)是序列

SED ID NO:167或与序列SEQ ID NO:167具 有一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列;并且(iii)CDR3(根据Kabat)是序 列SED ID NO:168或与序列SEQ ID NO:168具有一个或两个氨基酸差异的 氨基酸序列;并且甚至更优选地:(i)CDR1(根据Kabat)是序列SED ID NO:166;(ii)CDR2(根据Kabat)是序列SED ID NO:167;并且(iii)CDR3(根 据Kabat)是序列SED ID NO:168;和/或

[0518] -在本发明的VH结构域中:(i)CDR1(根据Abm)是序列SED ID NO:169或与序列SEQ ID NO:169具有一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列; (ii)CDR2(根据Abm)是序列SED ID NO:170或与序列SEQ ID NO:170具有 一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列;并且(iii)CDR3(根据Abm)是序列 SED ID NO:171或与序列SEQ ID NO:171具有一个或两个氨基酸差异的氨 基酸序列;并且甚至更优选地:(i)CDR1(根据Abm)是序列SED ID NO:169;(ii)CDR2(根据Abm)是序列SED ID NO:170;并且(iii)CDR3(根 据Abm)是序列SED ID NO:178。

[0519] 本发明的针对Kv1.3的VH结构域还可以是如本文中所述的并且同样 可以特别地是针对Kv1.3的ISVD(并且更特别地是纳米抗体)或包含至少一 种此种ISVD的蛋白质、多肽或其他化合物或构建体。此种蛋白质、多肽或 其他化合物或构建体还可以是如本文中进一步描述的,并且可以例如具有 增加的半衰期(即如本文中所述的,例如表示为t1/2β的在人受试者中至少1 天、优选地至少3天、更优选地至少7天、如至少10天的半衰期),并且为 此可以例如包含结合血清白蛋白的纳米抗体,其还可以是结合血清白蛋白 的本发明的纳米抗体(同样,如本文中所述的)。

[0520] 此外,此种ISVD可以合适地具有C-端延伸(如本文中和WO 12/175741 中进一步描述的),特别是在所述ISVD形成包含其的蛋白质、多肽或其他 化合物或构建体的C-末端时(同样,如本文中进一步描述的)。

[0521] 举例来说而非限制,本发明的针对Kv1.3的VH结构域可以是USSN 62/014,023的表A-1中列出的序列之一(USSN 62/014,023中的SEQ ID NO:1 至123)或题为"Kv1.3结合免疫球蛋白"的US临时申请(受让人:Ablynx N.V.; 申请日:2015年3月16日)的表A-1中列出的序列之一(所述US临时申请 中的SEQ ID NO:1至123、495、498至513或523至540;并且特别是序 列SEQ ID NO:495),但是合适地具有本文中对于本发明的ISVD所述的突 变/具体氨基酸残基,并且任选地合适地具有C-端延伸。

[0522] 在一个具体方面,针对Kv1.3的本发明的纳米抗体是SEQ ID NO:137 的纳米抗体的变体(与SEQ ID NO:137具有至少90%序列同一性),其中:

[0523] -位置11处的氨基酸残基优选地选自L、V或K(并且最优选是V); 并且

[0524] -位置14处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0525] -位置41处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0526] -位置89处的氨基酸残基优选地合适地选自T、V或L;并且

[0527] -位置108处的氨基酸残基优选地合适地选自Q或L;并且

[0528] -位置110处的氨基酸残基优选地合适地选自T、K或Q;并且

[0529] -位置112处的氨基酸残基优选地合适地选自S、K或Q;

[0530] 以致(i)位置112是K或Q;或(ii)位置110是K或Q并且位置11是 V;或(iii)位置89是T;或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q;或(v) 位置11是V并且位置89是L;或(i)至(v)的任何合适的组合。

[0531] 针对Kv1.3的本发明的纳米抗体和包含其的本发明的化合物的一些特 别优选的而非限制性的实例列在图9A(单价纳米抗体:SEQ ID NO:138至 155)和图9B(三价双特异性半衰期延长的构建体:SEQ ID NO:156至164) 中。包含选自SEQ ID NO:138至155的抗-Kv1.3纳米抗体的至少一个(如一 个、两个或三个)抗-Kv1.3纳米抗体或由其组成的本发明的化合物形成本发 明的进一步的方面。此外,SEQ ID NO:156至164的每种化合物形成本发明的进一步的方面。在一个具体方面,此种化合物含有两个此种本发明的 针对Kv1.3的纳米抗体和一个针对人血清白蛋白的纳米抗体(其同样优选是 本发明的纳米抗体)。此外,同样,此种构建体可以含有合适的接头和C- 端延伸。

[0532] SEQ ID NO:138至155的单价抗-Kv1.3纳米抗体通过将本发明的L11V 和V89L突变引入SEQ ID NO:137(参比)的起始序列产生。此外,引入人 源化(或其他序列优化的)突变的不同组合,如E1D、A14P、G19R、M53A 或M53Q或M53Y、T62S、A74S、K83R、S94G和/或T97E)。SEQ ID NO: 138至155的各序列中引入的具体突变在图9A中给出。

[0533] 图9A中的一些单价抗-Kv1.3纳米抗体也被制成(formatted)三价双特异 性构建体,所述三价双特异性构建体包含两个针对Kv1.3的本发明的纳米 抗体和一个针对人血清白蛋白的本发明的半衰期延长的纳米抗体(SEQ ID NO:109,在图9B中也被称为“ALB-82”)。使用35GS接头,并且所有构建 体都具有C-端延伸(单个C-端丙氨酸残基)。所得的构建体的序列在SEQ ID NO 156至164中给出。在这些中,使用本文中所述的一般性方法,对于获 自47名糖尿病人受试者和90名健康人受试者的样品中的预先存在的抗体 的结合,对三个构建体(SEQ ID NO:156、157和160)进行测试。将来自这 两组的样品的预先存在的抗体的结合与参比构建体SEQ ID NO:165相比, 所述参比构建体是基于SEQ ID NO:137的参比抗-Kv1.3结构单元和血清白 蛋白结合蛋白Alb-8(SEQ ID NO:46)并同样结合有C-端丙氨酸延伸的相应 的三价双特异性构建体。结果显示在图10(来自47名糖尿病患者的样品) 和图11(90名健康志愿者的样品)中。在每种情况中,与参比构建体相比, 本发明的具有L11V和V89L突变的构建体都显示与预先存在的抗体结合的 减少。

[0534] 实施例8:针对IL-23的VH结构域(并且特别是纳米抗体)及包含其的本发明的化合物。

[0535] 在一个具体方面,本发明的VH结构域(并且特别是本发明的ISVD并 且更特别地本发明的纳米抗体)和本发明的化合物可以针对IL-23。

[0536] 此种针对IL-23的本发明的VH结构域将通常包含:(i)合适的框架序 列,所述框架序列合适地包含如本文中所述的本发明的氨基酸残基/突变; 以及(ii)CDR序列,所述CDR序列允许本发明的VH结构域特异性结合 IL-23。此外,此种针对IL-23的本发明的VH结构域还可以合适地具有如 本文中所述的C-端延伸,特别是当所述VH结构域是单价的或形成其中存 在所述VH结构域的本发明的化合物的C-末端时(同样,如本文中进一步描 述的)。此种针对IL-23的本发明的VH结构域还可以是如本文中进一步描 述的,并且可以特别地是ISVD。

[0537] 同样,关于本文中所述的本发明的其他方面和实施方案,当具体的 ISVD(如该实施例中所述的针对IL-23的ISVD)或包含其的化合物被说成是 “根据本发明的”或“如本文中进一步描述的”时,本文中对于本发明的ISVD 或化合物一般性描述的优选方面/实施方案和优先选择同样特别地分别适用 于所述具体的ISVD或化合物,除非明确另有所指或除

非具体的技术背景另 有所需。

[0538] 因此,在特别的方面中,本发明涉及针对IL-23的VH结构域(并且特 别是ISVD),其中(i)位置112是K或Q;或(ii)位置110是K或Q并且位 置11是V;或(iii)位置89是T;或(iv)位置89是L并且位置110是K或 Q;或(v)位置11是V并且位置89是L;或(i)至(v)的任何合适的组合。特 别地,在针对IL-23的此种VH结构域中:

[0539] -位置11处的氨基酸残基优选地选自L、V或K(并且最优选是V); 并且

[0540] -位置14处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0541] -位置41处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0542] -位置89处的氨基酸残基优选地合适地选自T、V或L;并且

[0543] -位置108处的氨基酸残基优选地合适地选自Q或L;并且

[0544] -位置110处的氨基酸残基优选地合适地选自T、K或Q;并且

[0545] -位置112处的氨基酸残基优选地合适地选自S、K或Q;

[0546] 以致(i)位置112是K或Q;或(ii)位置110是K或Q并且位置11是 V;或(iii)位置89是T;或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q;或(v) 位置11是V并且位置89是L;或(i)至(v)的任何合适的组合。

[0547] 针对IL-23的本发明的VH结构域还可以是如本文中所述的并且同样可 以特别地是针对IL-23的ISVD(并且更特别地是纳米抗体)或包含至少一种 此种ISVD的蛋白质、多肽或其他化合物或构建体。此种蛋白质、多肽或其 他化合物或构建体还可以是如本文中进一步描述的,并且可以例如具有增 加的半衰期(即如本文中所述的,例如表示为t1/2β的在人受试者中至少1 天、优选地至少3天、更优选地至少7天、如至少10天的半衰期),并且为 此可以例如包含结合血清白蛋白的纳米抗体,其还可以是结合血清白蛋白 的本发明的纳米抗体(同样,如本文中所述的)。

[0548] 此外,此种ISVD可以合适地具有C-端延伸(如本文中和WO 12/175741 中进一步描述的),特别是在所述ISVD形成包含其的蛋白质、多肽或其他 化合物或构建体的C-末端时(同样,如本文中进一步描述的)。

[0549] 在一个优选的方面,针对IL-23的本发明的VH结构域包含(i)CDR1序 列,所述CDR1序列是序列SEQ ID NO:173(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO:173具有仅一个氨基酸差异的氨基酸序列;(ii)CDR2序列,所述 CDR2序列是序列SEQ ID NO:174(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO: 174具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列;和(iii)CDR3序列,所述 CDR3序列是序列SEQ ID NO:175(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO: 175具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列。

[0550] 更优选地,在根据该方面的针对IL-23的本发明的VH结构域中:(i) CDR1是SEQ ID NO:173;(ii)CDR2是SEQ ID NO:174;并且(iii)CDR3是 SEQ ID NO:175。

[0551] 在一个具体方面,针对IL-23的本发明的纳米抗体是SEQ ID NO:172 的纳米抗体的变体(与SEQ ID NO:172具有至少90%序列同一性,如至少95% 序列同一性),其中:

[0552] -位置11处的氨基酸残基优选地选自L、V或K(并且最优选是V); 并且

[0553] -位置14处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0554] -位置41处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0555] -位置89处的氨基酸残基优选地合适地选自T、V或L;并且

[0556] -位置108处的氨基酸残基优选地合适地选自Q或L;并且

[0557] -位置110处的氨基酸残基优选地合适地选自T、K或Q;并且

[0558] -位置112处的氨基酸残基优选地合适地选自S、K或Q;

[0559] 以致(i)位置112是K或Q;或(ii)位置110是K或Q并且位置11是 V;或(iii)位置89是T;或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q;或(v) 位置11是V并且位置89是L;或(i)至(v)的任何合适的组合。此种ISV的 CDR优选是如前两段中所限定的。

[0560] 在另一个优选的方面,针对IL-23的本发明的VH结构域包含(i)CDR1 序列,所述CDR1序列是序列SEQ ID NO:191(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO:191具有仅一个氨基酸差异的氨基酸序列;(ii)CDR2序列,所述 CDR2序列是序列SEQ ID NO:192(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO: 192具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列;和(iii)CDR3序列,所述 CDR3序列是序列SEQ ID NO:193(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO: 193具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列。

[0561] 更优选地,在根据该方面的针对IL-23的本发明的VH结构域中:(i) CDR1是SEQ ID NO:191;(ii)CDR2是SEQ ID NO:192;并且(iii)CDR3 是SEQ ID NO:193。

[0562] 在一个具体方面,针对IL-23的本发明的纳米抗体是SEQ ID NO:172 的纳米抗体的变体(与SEQ ID NO:190具有至少90%序列同一性,如至少95% 序列同一性),其中:

[0563] -位置11处的氨基酸残基优选地选自L、V或K(并且最优选是V); 并且

[0564] -位置14处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0565] -位置41处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0566] -位置89处的氨基酸残基优选地合适地选自T、V或L;并且

[0567] -位置108处的氨基酸残基优选地合适地选自Q或L;并且

[0568] -位置110处的氨基酸残基优选地合适地选自T、K或Q;并且

[0569] -位置112处的氨基酸残基优选地合适地选自S、K或Q;

[0570] 以致(i)位置112是K或Q;或(ii)位置110是K或Q并且位置11是 V;或(iii)位置89是T;或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q;或(v) 位置11是V并且位置89是L;或(i)至(v)的任何合适的组合。同样,此种 ISV的CDR优选是如前两段中所限定的。

[0571] 此种针对IL-23的本发明的纳米抗体的一些特别优选的而非限制性的 实例分别在图12A中作为SEQ ID NO:176至189并且在图12B中作为SEQ ID NO:194至207列出;并且这些纳米抗体中的每个形成本发明另外的方 面。

[0572] 本发明还涉及针对IL-23的本发明的化合物,其包含SEQ ID NO:176 至189和/或194至207的本发明的纳米抗体中的至少一个(如一个、两个或 三个)。此种针对IL-23的本发明的化合物同样可以是如本文中进一步描述 的,并且因此例如可以包含合适的接头,可以包含如本文中所述的C-端延 伸,并且可以是半衰期延长的(例如因为其包含针对人血清白蛋白的纳米抗 体,如(优选地)针对人血清白蛋白的本发明的纳米抗体)。参见下表R。

[0573] 如例如WO 2009/068627、WO 2010/142534和WO2011/135026中所述 的,一类特别优选的针对IL-23的基于纳米抗体的化合物是双互补位化合物。因此,在本发明的一个方面,针对IL-23的本发明的化合物是双互补位构建 体,其包含一个SEQ ID NO:172的ISV或(优选地)来源于SEQ ID NO:172 的本发明的ISV(如该实施例8中所述的)和一个SEQ ID NO:190的ISV或 (优选地)来源于SEQ ID NO:190的本发明的ISV(如该实施例8中所述的),

前提是这些ISV中的至少一个(并且优选两个)是本发明的ISV。此种双互补 位构建体还可以是半衰期延长的(即借助于结合血清白蛋白的ISV)。此种双 互补位构建体的一些具体实例在SEQ ID NO:514至549中给出。

[0574] 针对IL-23的本发明的化合物的一些特别优选的实例在图22中作为 SEQ ID NO:514至549给出;并且这些化合物中的每个形成本发明的另外 的方面。因此,在另一个方面,本发明涉及针对IL-23并且具有选自由以下 组成的组的氨基酸序列的多肽:SEQ ID NO:514至549。更通常地,针对IL-23的本发明的化合物可以是如WO 2009/068627、WO 2010/142534和 WO2011/135026中所述的,但是包含本发明的ISV。其还可以用于WO 2009/068627、WO 2010/142534和WO2011/135026中所述的用途。

[0575] **表 R: 针对 IL-23 的本发明的化合物的实例。**

多肽/构建体(1)	通式	ISV 结构单元和接头
单价	[IL-23]	[IL-23] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个
单价/C-端延伸	[IL-23]-X(n)	[IL-23] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个
单价/半衰期延长的	[IL-23]- L_1 -[SA] [SA]- L_1 -[IL-23]	[IL-23] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个 [SA] = (参见以下图例) L_1 = (参见以下图例)
单价/半衰期延长的/C-端延伸	[IL-23] - L_1 - [SA]-X(n) [SA]- L_1-[IL-23] -X(n)	[IL-23] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个 [SA] = (参见以下图例) L_1 = (参见以下图例) X(n) = (参见以下图例)
二价(2)	[IL-23]- L_1-[IL-23]	存在的至少一个[IL-23]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) L_1 = (参见以下图例)

[0576]

表 R (续)

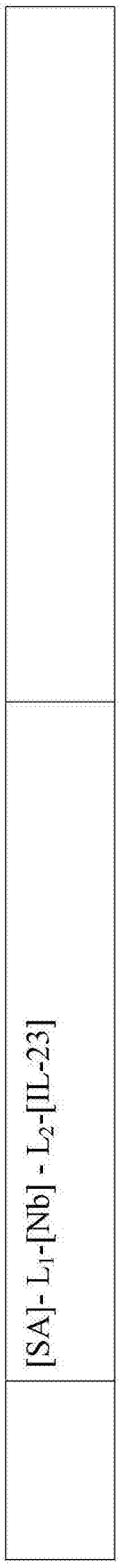
多肽/构建体(1)	通式	ISV 结构单元和接头
二价/C-端延伸(2)	[IL-23]- L_1-[IL-23] -X(n)	至少一个[IL-23] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) L_1 =(参见以下图例) X(n) = (参见以下图例)
二价/半衰期延长的(2)	[IL-23]- L_1-[IL-23]- L_2-[SA] [IL-23]- L_1-[SA]- L_2-[IL-23] [SA]- L_1-[IL-23]- L_2-[IL-23]	存在的至少一个[IL-23]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1 =(参见以下图例) L_2 =(参见以下图例)
二价/半衰期延长的/C-端延伸(2)	[IL-23]- L_1-[IL-23]- L_2-[SA] -X(n) [IL-23]- L_1-[SA]- L_2-[IL-23] -X(n) [SA]- L_1-[IL-23]- L_2-[IL-23] -X(n)	存在的至少一个[IL-23]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1 =(参见以下图例) L_2 =(参见以下图例) X(n) = (参见以下图例)

[0577]

表 R (续)

多肽/构建体(1)	通式	ISV 结构单元和接头
双特异性(3)	[IL-23]- L_1-[Nb] [Nb]- L_1-[IL-23] [IL-23]- L_1- [IL-23]- L_2-[Nb] [IL-23]- L_1- [Nb]- L_2-[IL-23] [Nb]- L_1- [IL-23]- L_2-[IL-23]	存在的至少一个[IL-23]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) L_1 =(参见以下图例) L_2 =(参见以下图例) [Nb] =(参见以下图例)
双特异性/C-端延伸(3)	[IL-23]- L_1-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[IL-23] -X(n) [IL-23]- L_1- [IL-23]- L_2-[Nb] -X(n) [IL-23]- L_1- [Nb]- L_2-[IL-23] -X(n) [Nb]- L_1- [IL-23]- L_2-[IL-23] -X(n)	存在的至少一个[IL-23]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) L_1 =(参见以下图例) L_2 =(参见以下图例) X(n) =(参见以下图例) [Nb] =(参见以下图例)
双特异性/半衰期延长的(3)	[IL-23]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] [IL-23]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[IL-23] [Nb]- L_1-[IL-23] - L_2-[SA] [SA]- L_1-[IL-23] - L_2-[Nb]	存在的至少一个[IL-23]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] =(参见以下图例) L_1，L_2，L_3(参见以下图例) [Nb] =(参见以下图例)

[0578]



[0579]

表 R (续)

多肽/构建体(1)	通式	ISV 结构单元和接头
双特异性/半衰期延长的(3)	[IL-23]- L_1- [IL-23]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] [Nb]- L_1- [IL-23]- L_2-[IL-23] - L_3-[SA] [SA]-L_1-[IL-23]- L_2- [IL-23]- L_3-[Nb] [SA]-L_1-[IL-23]- L_2- [Nb]- L_3-[IL-23] [IL-23]- L_1- [Nb]- L_2-[IL-23]-L_3-[SA]	存在的至少一个[IL-23]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1，L_2，L_3(参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)
双特异性/半衰期延长的/C-端延伸(3)	[IL-23]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] -X(n) [IL-23]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[IL-23] -X(n) [Nb]- L_1-[IL-23] - L_2-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[IL-23] - L_2-[Nb] -X(n) [SA]- L_1- [Nb] - L_2-[IL-23] -X(n) [IL-23]- L_1- [IL-23]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] -X(n) [Nb]- L_1- [IL-23]- L_2-[IL-23] - L_3-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[IL-23]- L_2- [IL-23]- L_3-[Nb] -X(n) [SA]- L_1-[IL-23]- L_2- [Nb]- L_3-[IL-23]-X(n) [IL-23]- L_1- [Nb]- L_2-[IL-23] -L_3 -[SA]-X(n)	存在的至少一个[IL-23]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1，L_2，L_3(参见以下图例) X(n) = (参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)

[0580]

表 R (续)

图例： - [SA]是针对(人)血清白蛋白的 ISV，优选是针对(人)血清白蛋白的本发明的 ISV，更优选是 SEQ ID NO: 46 或 61 中的一个或甚至更优选是 SEQ ID NO: 47、54、62、69、78、86、109、116、123、130 或 496 至 513 的本发明的 ISVD 中的一个。 - L_1，L_2 和 L_3 中的每个(独立地)是合适的接头。L_1，L_2 和 L_3 中的每个可以(独立地)存在或不存在。合适的接头的非限制性实例是本文中涉及的 gly-ser 接头，如 9GS、30GS 或 35GS 接头。 - X(n) = C-端延伸，如本文中和/或 WO 12/175741 中所述的 C-端延伸 - [Nb]是针对另一个治疗靶标的 ISV。
注意： (1) 在该表中： - "*单价*"通常是指包含单个针对 IL-23 的 ISV 的多肽/构建体。这些还可以包含半衰期延长的 ISV (如针对血清白蛋白的 ISV)。 - "*二价*"通常是指包含两个针对 IL-23 的 ISV (其可以是相同的或不同的)的多肽/构建体。这些同样还可以包含半衰期延长的 ISV (如针对血清白蛋白的 ISV)。 - "*双特异性*"通常是指包含至少一个(如 1 或 2 个)针对 IL-23 的 ISV 和至少一个(如 1 或 2 个)针对治疗靶标的其他 ISV 的多肽/构建体。这些还可以包含半衰期延长的 ISV (如针对血清白蛋白的 ISV)。 - 在该表中描述的多肽/构建体中，存在的至少一个针对 IL-23 的 ISV 是本发明的 ISV，并且优选地此种多肽/构建体中存在的所有针对 IL-23 的 ISV 都是本发明的 ISV。此外，当半衰期延长的 ISV 和/或针对另一个

[0581]

治疗靶标的 ISV 存在于此种多肽/构建体中时，这些中的每个(并且优选地这些中的所有)还可以是(并且优选是)本发明的 ISV

(2)：该表中的所有“二价”构建体还可以是双互补位的，这意味着其包含至少两个(如两个)针对 IL-23 的 ISV，所述 ISV 针对 IL-23 上的不同表位。

(3)：如对于技术人员来说是清楚的，与列出的那些不同的其他/另外的双特异性构建体可以使用提及的结构单元和接头制备。

(4) 优选地，存在的各[IL-23]独立地选自 SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495。此外，存在的[IL-23]可以是相同的或不同的；在双互补位多肽/构建体中，其将针对 IL-23 上的不同表位。

(5) 该栏中通过引用 SEQ ID 提及的各多肽/构建体形成本发明的单独的具体方面。

[0582] 实施例9：针对OX40-L的VH结构域(并且特别是纳米抗体)及包含其的本发明的化合物。

[0583] 在一个具体方面，本发明的VH结构域(并且特别是本发明的ISVD并 且更特别地本发明的纳米抗体)和本发明的化合物可以针对OX40-L。

[0584] 此种针对OX40-L的本发明的VH结构域将通常包含：(i)合适的框架 序列，所述框架序列合适地包含如本文中所述的本发明的氨基酸残基/突变； 以及(ii)CDR序列，所述CDR序列允许本发明的VH结构域特异性结合 OX40-L。此外，此种针对OX40-L的本发明的VH结构域还可以合适地具 有如本文中所述的C-端延伸，特别是当所述VH结构域是单价的或形成其 中存在所述VH结构域的本发明的化合物的C-末端时(同样，如本文中进一 步描述的)。此种针对OX40-L的本发明的VH结构域还可以是如本文中进 一步描述的，并且可以特别地是ISVD。

[0585] 同样，关于本文中所述的本发明的其他方面和实施方案，当具体的 ISVD(如该实施例中所述的针对OX40-L的ISVD)或包含其的化合物被说成 是“根据本发明的”或“如本文中进一步描述的”时，本文中对于本发明的 ISVD或化合物一般性描述的优选方面/实施方案和优先选择同样特别地分 别适用于所述具体的ISVD或化合物，除非明确另有所指或除非具体的技术 背景另有所需。

[0586] 因此，在特别的方面中，本发明涉及针对OX40-L的VH结构域(并且 特别是ISVD)，其中(i)位置112是K或Q；或(ii)位置110是K或Q并且 位置11是V；或(iii)位置89是T；或(iv)位置89是L并且位置110是K 或Q；或(v)位置11是V并且位置89是L；或(i)至(v)的任何合适的组合。特别地，在此种针对OX40-L的VH结构域中：

[0587] -位置11处的氨基酸残基优选地选自L、V或K(并且最优选是V)； 并且

[0588] -位置14处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P；并且

[0589] -位置41处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P；并且

[0590] -位置89处的氨基酸残基优选地合适地选自T、V或L；并且

[0591] -位置108处的氨基酸残基优选地合适地选自Q或L；并且

[0592] -位置110处的氨基酸残基优选地合适地选自T、K或Q；并且

[0593] -位置112处的氨基酸残基优选地合适地选自S、K或Q；

[0594] 以致(i)位置112是K或Q；或(ii)位置110是K或Q并且位置11是 V；或(iii)位置89是T；或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q；或(v) 位置11是V并且位置89是L；或(i)至(v)的任何合适的组合。

[0595] 针对OX40-L的本发明的VH结构域还可以是如本文中所述的并且同样 可以特别地是针对OX40-L的ISVD(并且更特别地是纳米抗体)或包含至少 一种此种ISVD的蛋白质、多肽或其他化合物或构建体。此种蛋白质、多肽 或其他化合物或构建体还可以是如本文中进一步描述的，并且可以例如具 有增加的半衰期(即如本文中所述的，例如表示为t1/2β的在人受试者中至 少1天、优选地至少3天、更优选地至少7天、如至少10天的半衰期)，并 且为此可以例如包含结合血清白蛋白的纳米抗体，其还可以是结合血清白 蛋白的本发明的纳米抗体(同样，如本文中所述的)。

[0596] 此外，此种ISVD可以合适地具有C-端延伸(如本文中和WO 12/175741 中进一步描述的)，特别是在所述ISVD形成包含其的蛋白质、多肽或其他 化合物或构建体的C-末端时(同样，如本文中进一步描述的)。

[0597] 在一个优选的方面，针对OX40-L的本发明的VH结构域包含(i)CDR1 序列，所述

CDR1序列是序列SEQ ID NO:209(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO:209具有仅一个氨基酸差异的氨基酸序列;(ii)CDR2序列,所述 CDR2序列是序列SEQ ID NO:210(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO: 210具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列;和(iii)CDR3序列,所述 CDR3序列是序列SEQ ID NO:211(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO: 211具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列。

[0598] 更优选地,在根据该方面的针对OX40-L的本发明的VH结构域中:(i) CDR1是SEQ ID NO:209;(ii)CDR2是SEQ ID NO:210;并且(iii)CDR3是 SEQ ID NO:211。

[0599] 在一个具体方面,针对OX40-L的本发明的纳米抗体是SEQ ID NO:208 的纳米抗体的变体(与SEQ ID NO:208具有至少90%序列同一性,如至少95% 序列同一性),其中:

[0600] -位置11处的氨基酸残基优选地选自L、V或K(并且最优选是V); 并且

[0601] -位置14处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0602] -位置41处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0603] -位置89处的氨基酸残基优选地合适地选自T、V或L;并且

[0604] -位置108处的氨基酸残基优选地合适地选自Q或L;并且

[0605] -位置110处的氨基酸残基优选地合适地选自T、K或Q;并且

[0606] -位置112处的氨基酸残基优选地合适地选自S、K或Q;

[0607] 以致(i)位置112是K或Q;或(ii)位置110是K或Q并且位置11是 V;或(iii)位置89是T;或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q;或(v) 位置11是V并且位置89是L;或(i)至(v)的任何合适的组合。此种ISV的 CDR优选是如前两段中所限定的。

[0608] 针对OX40-L的本发明的纳米抗体的一些特别优选的而非限制性的实 例在图13中作为SEQ ID NO:212至225列出;并且这些纳米抗体中的每 个形成本发明另外的方面。

[0609] 本发明还涉及针对OX40-L的本发明的化合物,其包含SEQ ID NO:212 至225的本发明的纳米抗体中的至少一个(如一个、两个或三个)。此种针对 OX40-L的本发明的化合物同样可以是如本文中进一步描述的,并且因此例 如可以包含合适的接头,可以包含如本文中所述的C-端延伸,并且可以是 半衰期延长的(例如因为其包含针对人血清白蛋白的纳米抗体,如(优选地) 针对人血清白蛋白的本发明的纳米抗体)。参见下表S。

[0610] 针对OX40-L的本发明的化合物的一些特别优选的实例在图23中作为 SEQ ID NO:550至585给出;并且这些化合物中的每个形成本发明的另外 的方面。因此,在另一个方面,本发明涉及针对OX40-L并且具有选自由以 下组成的组的氨基酸序列的多肽:SEQ ID NO:550至585。更通常地,针 对OX40-L的本发明的化合物可以是如WO 2011/073180中所述的,但是包 含本发明的ISV。其还可以用于WO 2011/073180中所述的用途。

[0611]

表 S：针对 OX40-L 的本发明的化合物的实例。

多肽/构建体(1)	**通式**	**ISV 结构单元和接头**
单价	[OX40-L]	[OX40-L] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个
单价/C-端延伸	[OX40-L]-X(n)	[OX40-L] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个
单价/半衰期延长的	[OX40-L]- L_1 –[SA] [SA]- L_1 –[OX40-L]	[OX40-L] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个 [SA] = (参见以下图例) L_1 = (参见以下图例)
单价/半衰期延长的/C-端延伸	[OX40-L] - L_1 - [SA]-X(n) [SA]- L_1-[OX40-L] -X(n)	[OX40-L] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个 [SA] = (参见以下图例) L_1 = (参见以下图例) X(n) = (参见以下图例)
二价(2)	[OX40-L]- L_1-[OX40-L]	存在的至少一个[OX40-L]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) L_1 = (参见以下图例)

[0612]

表 S (续)

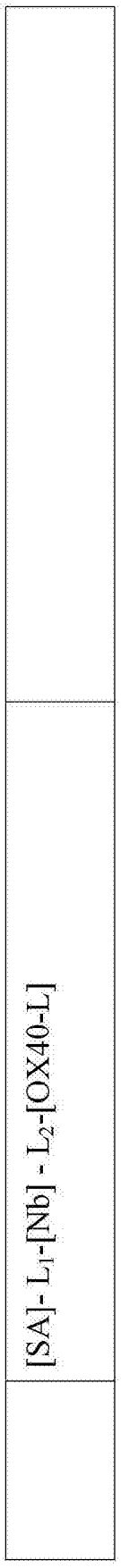
多肽/构建体(1)	通式	ISV 结构单元和接头
二价/C-端延伸(2)	[OX40-L]- L_1-[OX40-L] -X(n)	至少一个[OX40-L] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) L_1 = (参见以下图例) X(n) = (参见以下图例)
二价/半衰期延长的(2)	[OX40-L]- L_1-[OX40-L]- L_2-[SA] [OX40-L]- L_1-[SA]- L_2-[OX40-L] [SA]- L_1-[OX40-L]- L_2-[OX40-L]	存在的至少一个[OX40-L]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1 = (参见以下图例) L_2 = (参见以下图例)
二价/半衰期延长的/C-端延伸(2)	[OX40-L]- L_1-[OX40-L]- L_2-[SA] -X(n) [OX40-L]- L_1-[SA]- L_2-[OX40-L] -X(n) [SA]- L_1-[OX40-L]- L_2-[OX40-L] -X(n)	存在的至少一个[OX40-L]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1 = (参见以下图例) L_2 = (参见以下图例) X(n) = (参见以下图例)

[0613]

表 S (续)

多肽/构建体(1)	通式	ISV 结构单元和接头
双特异性(3)	[OX40-L]- L_1-[Nb] [Nb]- L_1-[OX40-L] [OX40-L]- L_1- [OX40-L]- L_2-[Nb] [OX40-L]- L_1- [Nb]- L_2-[OX40-L] [Nb]- L_1- [OX40-L]- L_2-[OX40-L]	存在的至少一个[OX40-L]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) L_1 =(参见以下图例) L_2 =(参见以下图例) [Nb] =(参见以下图例)
双特异性/C-端延伸(3)	[OX40-L]- L_1-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[OX40-L] -X(n) [OX40-L]- L_1- [OX40-L]- L_2-[Nb] -X(n) [OX40-L]- L_1- [Nb]- L_2-[OX40-L] -X(n) [Nb]- L_1- [OX40-L]- L_2-[OX40-L] -X(n)	存在的至少一个[OX40-L]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) L_1 =(参见以下图例) L_2 =(参见以下图例) X(n) =(参见以下图例) [Nb] =(参见以下图例)
双特异性/半衰期延长的(3)	[OX40-L]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] [OX40-L]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[OX40-L] [Nb]- L_1-[OX40-L] - L_2-[SA] [SA]- L_1-[OX40-L] - L_2-[Nb]	存在的至少一个[OX40-L]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] =(参见以下图例) L_1，L_2，L_3(参见以下图例) [Nb] =(参见以下图例)

[0614]



[0615]

表 S (续)

多肽/构建体(1)	通式	ISV 结构单元和接头
双特异性/半衰期延长的(3)	[OX40-L]- L_1- [OX40-L]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] [Nb]- L_1- [OX40-L]- L_2-[OX40-L] - L_3-[SA] [SA]-L_1-[OX40-L]- L_2- [OX40-L]- L_3-[Nb] [SA]-L_1-[OX40-L]- L_2- [Nb]- L_3-[OX40-L] [OX40-L]- L_1- [Nb]- L_2-[OX40-L]-L_3-[SA]	存在的至少一个[OX40-L]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1，L_2，L_3(参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)
双特异性/半衰期延长的/C-端延伸(3)	[OX40-L]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] -X(n) [OX40-L]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[OX40-L] -X(n) [Nb]- L_1-[OX40-L] - L_2-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[OX40-L] - L_2-[Nb] -X(n) [SA]- L_1- [Nb] - L_2-[OX40-L] -X(n) [OX40-L]- L_1- [OX40-L]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] -X(n) [Nb]- L_1- [OX40-L]- L_2-[OX40-L] - L_3-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[OX40-L]- L_2- [OX40-L]- L_3-[Nb]	存在的至少一个[OX40-L]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1，L_2，L_3(参见以下图例) X(n) = (参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)

[0616]

	-X(n) [SA]- L_1-[OX40-L]- L_2- [Nb]- L_3-[OX40-L]-X(n) [OX40-L]- L_1- [Nb]- L_2-[OX40-L] -L_3 -[SA]-X(n)	

[0617]

表 S (续)

图例： - [SA]是针对(人)血清白蛋白的 ISV，优选是针对(人)血清白蛋白的本发明的 ISV，更优选是 SEQ ID NO: 46 或 61 中的一个或甚至更优选是 SEQ ID NO: 47、54、62、69、78、86、109、116、123、130 或 496 至 513 的本发明的 ISVD 中的一个。 - L_1，L_2 和 L_3 中的每个(独立地)是合适的接头。L_1，L_2 和 L_3 中的每个可以(独立地)存在或不存在。合适的接头的非限制性实例是本文中涉及的 gly-ser 接头，如 9GS、30GS 或 35GS 接头。 - X(n) = C-端延伸，如本文中和/或 WO 12/175741 中所述的 C-端延伸 - [Nb]是针对另一个治疗靶标的 ISV。
注意： ([1]) 在该表中： - "*单价*"通常是指包含单个针对 OX40-L 的 ISV 的多肽/构建体。这些还可以包含半衰期延长的 ISV (如针对血清白蛋白的 ISV)。 - "*二价*"通常是指包含两个针对 OX40-L 的 ISV (其可以是相同的或不同的)的多肽/构建体。这些同样还可以包含半衰期延长的 ISV (如针对血清白蛋白的 ISV)。 - "*双特异性*"通常是指包含至少一个(如 1 或 2 个)针对 OX40-L 的 ISV 和至少一个(如 1 或 2 个)针对治疗靶标的其他 ISV 的多肽/构建体。这些还可以包含半衰期延长的 ISV (如针对血清白蛋白的 ISV)。 - 在该表中描述的多肽/构建体中，存在的至少一个针对 OX40-L 的 ISV 是本发明的 ISV，并且优选地此种多肽/构建体中存在的所有针对 OX40-L 的 ISV 都是本发明的 ISV。此外，当半衰期延长的 ISV 和/或针对另

[0618]

一个治疗靶标的ISV存在于此种多肽/构建体中时，这些中的每个(并且优选地这些中的所有)还可以是(并且优选是)本发明的ISV

(2)：该表中的所有“二价”构建体还可以是双互补位的，这意味着其包含至少两个(如两个)针对 OX40-L 的ISV，所述ISV针对OX40-L上的不同表位。

(3)：如对于技术人员来说是清楚的，与列出的那些不同的其他/另外的双特异性构建体可以使用提及的结构单元和接头制备。

(4)优选地，存在的各[OX40-L]独立地选自SEQ ID NO: 464至477和/或482至495。此外，存在的[OX40-L]可以是相同的或不同的；在双互补位多肽/构建体中，其将针对OX40-L上的不同表位。

(5) 该栏中通过引用SEQ ID提及的各多肽/构建体形成本发明的单独的具体方面。

[0619] 实施例10：针对IgE的VH结构域(并且特别是纳米抗体)及包含其的本发明的化合物。

[0620] 在一个具体方面，本发明的VH结构域(并且特别是本发明的ISVD并 且更特别地本发明的纳米抗体)和本发明的化合物可以针对IgE。

[0621] 此种针对IgE的本发明的VH结构域将通常包含：(i)合适的框架序列，所述框架序列合适地包含如本文中所述的本发明的氨基酸残基/突变；以及 (ii)CDR序列，所述CDR序列允许本发明的VH结构域特异性结合IgE。此外，此种针对IgE的本发明的VH结构域还可以合适地具有如本文中所述 的C-端延伸，特别是当所述VH结构域是单价的或形成其中存在所述VH 结构域的本发明的化合物的C-末端时(同样，如本文中进一步描述的)。此 种针对IgE的本发明的VH结构域还可以是如本文中进一步描述的，并且可 以特别地是ISVD。

[0622] 同样，关于本文中所述的本发明的其他方面和实施方案，当具体的 ISVD(如该实施例中所述的针对IgE的ISVD)或包含其的化合物被说成是 “根据本发明的”或“如本文中进一步描述的”时，本文中对于本发明的ISVD 或化合物一般性描述的优选方面/实施方案和优先选择同样特别地分别适用 于所述具体的ISVD或化合物，除非明确另有所指或除非具体的技术背景另 有所需。

[0623] 因此，在特别的方面中，本发明涉及针对IgE的VH结构域(并且特别 是ISVD)，其中(i)位置112是K或Q；或(ii)位置110是K或Q并且位置 11是V；或(iii)位置89是T；或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q； 或(v)位置11是V并且位置89是L；或(i)至(v)的任何合适的组合。特别地， 在此种针对IgE的VH结构域中：

[0624] -位置11处的氨基酸残基优选地选自L、V或K(并且最优选是V)； 并且

[0625] -位置14处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P；并且

[0626] -位置41处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P；并且

[0627] -位置89处的氨基酸残基优选地合适地选自T、V或L；并且

[0628] -位置108处的氨基酸残基优选地合适地选自Q或L；并且

[0629] -位置110处的氨基酸残基优选地合适地选自T、K或Q；并且

[0630] -位置112处的氨基酸残基优选地合适地选自S、K或Q；

[0631] 以致(i)位置112是K或Q；或(ii)位置110是K或Q并且位置11是 V；或(iii)位置89是T；或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q；或(v) 位置11是V并且位置89是L；或(i)至(v)的任何合适的组合。

[0632] 针对IgE的本发明的VH结构域还可以是如本文中所述的并且同样可以 特别地是针对IgE的ISVD(并且更特别地是纳米抗体)或包含至少一种此种 ISVD的蛋白质、多肽或其他化合物或构建体。此种蛋白质、多肽或其他化 合物或构建体还可以是如本文中进一步描述的，并且可以例如具有增加的 半衰期(即如本文中所述的，例如表示为t1/2β的在人受试者中至少1天、优选地至少3天、更优选地至少7天、如至少10天的半衰期)，并且为此可 以例如包含结合血清白蛋白的纳米抗体，其还可以是结合血清白蛋白的本 发明的纳米抗体(同样，如本文中所述的)。

[0633] 此外，此种ISVD可以合适地具有C-端延伸(如本文中和WO 12/175741 中进一步描述的)，特别是在所述ISVD形成包含其的蛋白质、多肽或其他 化合物或构建体的C-末端时(同样，如本文中进一步描述的)。

[0634] 在一个优选的方面，针对IgE的本发明的VH结构域包含(i)CDR1序列， 所述CDR1序列是序列SEQ ID NO:227(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO:227具有仅一个氨基酸差异

的氨基酸序列;(ii)CDR2序列,所述CDR2 序列是序列SEQ ID NO:228(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO:228具有 仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列;和(iii)CDR3序列,所述CDR3序 列是序列SEQ ID NO:229(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO:229具有仅 一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列。

[0635] 更优选地,在根据该方面的针对IgE的本发明的VH结构域中:(i)CDR1 是SEQ ID NO:227;(ii)CDR2是SEQ ID NO:228;并且(iii)CDR3是SEQ ID NO:229。

[0636] 在一个具体方面,针对IgE的本发明的纳米抗体是SEQ ID NO:226的 纳米抗体的变体(与SEQ ID NO:226具有至少90%序列同一性,如至少95% 序列同一性),其中:

[0637] -位置11处的氨基酸残基优选地选自L、V或K(并且最优选是V); 并且

[0638] -位置14处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0639] -位置41处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0640] -位置89处的氨基酸残基优选地合适地选自T、V或L;并且

[0641] -位置108处的氨基酸残基优选地合适地选自Q或L;并且

[0642] -位置110处的氨基酸残基优选地合适地选自T、K或Q;并且

[0643] -位置112处的氨基酸残基优选地合适地选自S、K或Q;

[0644] 以致(i)位置112是K或Q;或(ii)位置110是K或Q并且位置11是 V;或(iii)位置89是T;或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q;或(v) 位置11是V并且位置89是L;或(i)至(v)的任何合适的组合。此种ISV的 CDR优选是如前两段中所限定的。

[0645] 针对IgE的本发明的纳米抗体的一些特别优选的而非限制性的实例在 图14中作为SEQ ID NO:230至243列出;并且这些纳米抗体中的每个形 成本发明另外的方面。

[0646] 本发明还涉及针对IgE的本发明的化合物,其包含SEQ ID NO:230至 243的本发明的纳米抗体中的至少一个(如一个、两个或三个)。此种针对IgE 的本发明的化合物同样可以是如本文中进一步描述的,并且因此例如可以 包含合适的接头,可以包含如本文中所述的C-端延伸,并且可以是半衰期 延长的(例如因为其包含针对人血清白蛋白的纳米抗体,如(优选地)针对人 血清白蛋白的本发明的纳米抗体)。参见下表T。

[0647] 针对IgE的本发明的化合物的一些特别优选的实例在图24中作为SEQ ID NO:586至594给出;并且这些化合物中的每个形成本发明的另外的方 面。因此,在另一个方面,本发明涉及针对IgE并且具有选自由以下组成 的组的氨基酸序列的多肽:SEQ ID NO:586至594。

[0648] 更通常地,针对IgE的本发明的化合物可以是如WO 2012/175740和 WO2012/175400的相关部分中所述的,但是包含本发明的ISV。其还可以 用于WO 2012/175740中所述的用途。

[0649]

表 T：针对 IgE 的本发明的化合物的实例。

多肽/构建体(1)	**通式**	**ISV 结构单元和接头**
单价	[IgE]	[IgE] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个
单价/C-端延伸	[IgE]-X(n)	[IgE] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个
单价/半衰期延长的	[IgE]- L_1 –[SA] [SA]- L_1 –[IgE]	[IgE] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个 [SA] = (参见以下图例) L_1 = (参见以下图例)
单价/半衰期延长的/C-端延伸	[IgE] - L_1 - [SA]-X(n) [SA]- L_1-[IgE] -X(n)	[IgE] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个 [SA] = (参见以下图例) L_1 = (参见以下图例) X(n) = (参见以下图例)
二价(2)	[IgE]- L_1-[IgE]	存在的至少一个[IgE]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) L_1 = (参见以下图例)

[0650]

表 T (续)

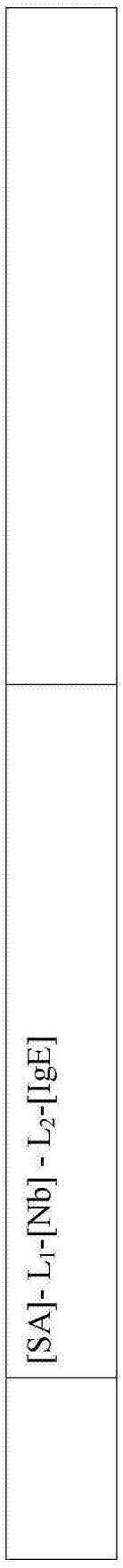
多肽/构建体(1)	通式	ISV 结构单元和接头
二价/C-端延伸(2)	[IgE]- L_1-[IgE] -X(n)	至少一个[IgE] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) L_1 = (参见以下图例) X(n) = (参见以下图例)
二价/半衰期延长的(2)	[IgE]- L_1-[IgE]- L_2-[SA] [IgE]- L_1-[SA]- L_2-[IgE] [SA]- L_1-[IgE]- L_2-[IgE]	存在的至少一个[IgE]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1 = (参见以下图例) L_2 = (参见以下图例)
二价/半衰期延长的/C-端延伸(2)	[IgE]- L_1-[IgE]- L_2-[SA] -X(n) [IgE]- L_1-[SA]- L_2-[IgE] -X(n) [SA]- L_1-[IgE]- L_2-[IgE] -X(n)	存在的至少一个[IgE]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1 = (参见以下图例) L_2 = (参见以下图例) X(n) = (参见以下图例)

[0651]

表 T (续)

多肽/构建体([1])	**通式**	**ISV 结构单元和接头**
双特异性([3])	[IgE]- L_1-[Nb] [Nb]- L_1-[IgE] [IgE]- L_1- [IgE]- L_2-[Nb] [IgE]- L_1- [Nb]- L_2-[IgE] [Nb]- L_1- [IgE]- L_2-[IgE]	存在的至少一个[IgE]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个([4]) L_1 = (参见以下图例) L_2 = (参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)
双特异性/C-端延伸(3)	[IgE]- L_1-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[IgE] -X(n) [IgE]- L_1- [IgE]- L_2-[Nb] -X(n) [IgE]- L_1- [Nb]- L_2-[IgE] -X(n) [Nb]- L_1- [IgE]- L_2-[IgE] -X(n)	存在的至少一个[IgE]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个([4]) L_1 = (参见以下图例) L_2 = (参见以下图例) X(n) = (参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)
双特异性/半衰期延长的([3])	[IgE]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] [IgE]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[IgE] [Nb]- L_1-[IgE] - L_2-[SA] [SA]- L_1-[IgE] - L_2-[Nb]	存在的至少一个[IgE]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个([4]) [SA] = (参见以下图例) L_1，L_2，L_3(参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)

[0652]



[0653]

表 T (续)

多肽/构建体(1)	通式	ISV 结构单元和接头
双特异性/半衰期延长的(3)	[IgE]- L_1- [IgE]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] [Nb]- L_1- [IgE]- L_2-[IgE] - L_3-[SA] [SA]-L_1-[IgE]- L_2- [IgE]- L_3-[Nb] [SA]-L_1-[IgE]- L_2- [Nb]- L_3-[IgE] [IgE]- L_1- [Nb]- L_2-[IgE]-L_3-[SA]	存在的至少一个[IgE]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1，L_2，L_3(参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)
双特异性/半衰期延长的/C-端延伸(3)	[IgE]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] -X(n) [IgE]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[IgE] -X(n) [Nb]- L_1-[IgE] - L_2-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[IgE] - L_2-[Nb] -X(n) [SA]- L_1- [Nb] - L_2-[IgE] -X(n) [IgE]- L_1- [IgE]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] -X(n) [Nb]- L_1- [IgE]- L_2-[IgE] - L_3-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[IgE]- L_2- [IgE]- L_3-[Nb] -X(n) [SA]- L_1-[IgE]- L_2- [Nb]- L_3-[IgE]-X(n) [IgE]- L_1- [Nb]- L_2-[IgE] -L_3 -[SA]-X(n)	存在的至少一个[IgE]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1，L_2，L_3(参见以下图例) X(n) = (参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)

[0654]

表 T (续)

图例： - [SA]是针对(人)血清白蛋白的 ISV，优选是针对(人)血清白蛋白的本发明的 ISV，更优选是 SEQ ID NO: 46 或 61 中的一个或甚至更优选是 SEQ ID NO: 47、54、62、69、78、86、109、116、123、130 或 496 至 513 的本发明的 ISVD 中的一个。 - L_1，L_2 和 L_3 中的每个(独立地)是合适的接头。L_1，L_2 和 L_3 中的每个可以(独立地)存在或不存在。合适的接头的非限制性实例是本文中涉及的 gly-ser 接头，如 9GS、30GS 或 35GS 接头。 - X(n) = C-端延伸，如本文中和/或 WO 12/175741 中所述的 C-端延伸 - [Nb]是针对另一个治疗靶标的 ISV。
注意： ([1]) 在该表中： - "*单价*"通常是指包含单个针对 IgE 的 ISV 的多肽/构建体。这些还可以包含半衰期延长的 ISV (如针对血清白蛋白的 ISV)。 - "*二价*"通常是指包含两个针对 IgE 的 ISV (其可以是相同的或不同的)的多肽/构建体。这些同样还可以包含半衰期延长的 ISV (如针对血清白蛋白的 ISV)。 - "*双特异性*"通常是指包含至少一个(如 1 或 2 个)针对 IgE 的 ISV 和至少一个(如 1 或 2 个)针对治疗靶标的其他 ISV 的多肽/构建体。这些还可以包含半衰期延长的 ISV (如针对血清白蛋白的 ISV)。 - 在该表中描述的多肽/构建体中，存在的至少一个针对 IgE 的 ISV 是本发明的 ISV，并且优选地此种多肽/构建体中存在的所有针对 IgE 的 ISV 都是本发明的 ISV。此外，当半衰期延长的 ISV 和/或针对另一个治

[0655]

疗靶标的ISV存在于此种多肽/构建体中时，这些中的每个(并且优选地这些中的所有)还可以是(并且优选是)本发明的ISV
(2)：该表中的所有“二价”构建体还可以是双互补位的，这意味着其包含至少两个(如两个)针对IgE的ISV，所述ISV针对IgE上的不同表位。
(3)：如对于技术人员来说是清楚的，与列出的那些不同的其他/另外的双特异性构建体可以使用提及的结构单元和接头制备。
(4)优选地，存在的各[IgE]独立地选自SEQ ID NO: 464至477和/或482至495。此外，存在的[IgE]可以是相同的或不同的；在双互补位多肽/构建体中，其将针对IgE上的不同表位。
(5) 该栏中通过引用SEQ ID提及的各多肽/构建体形成本发明的单独的具体方面。

[0656] 实施例11：针对CXCR4的VH结构域(并且特别是纳米抗体)及包含其的本发明的化合物。

[0657] 在一个具体方面，本发明的VH结构域(并且特别是本发明的ISVD并 且更特别地本发明的纳米抗体)和本发明的化合物可以针对CXCR4。

[0658] 此种针对CXCR4的本发明的VH结构域将通常包含：(i)合适的框架 序列，所述框架序列合适地包含如本文中所述的本发明的氨基酸残基/突变； 以及(ii)CDR序列，所述CDR序列允许本发明的VH结构域特异性结合 CXCR4。此外，此种本发明的VH结构域针对CXCR4还可以合适地具有如 本文中所述的C-端延伸，特别是当所述VH结构域是单价的或形成其中存 在所述VH结构域的本发明的化合物的C-末端时(同样，如本文中进一步描 述的)。此种针对CXCR4的本发明的VH结构域还可以是如本文中进一步 描述的，并且可以特别地是ISVD。

[0659] 同样，关于本文中所述的本发明的其他方面和实施方案，当具体的 ISVD(如该实施例中所述的针对CXCR4的ISVD)或包含其的化合物被说成 是“根据本发明的”或“如本文中进一步描述的”时，本文中对于本发明的 ISVD或化合物一般性描述的优选方面/实施方案和优先选择同样特别地分 别适用于所述具体的ISVD或化合物，除非明确另有所指或除非具体的技术 背景另有所需。

[0660] 因此，在特别的方面中，本发明涉及针对CXCR4的VH结构域(并且 特别是ISVD)，其中(i)位置112是K或Q；或(ii)位置110是K或Q并且 位置11是V；或(iii)位置89是T；或(iv)位置89是L并且位置110是K 或Q；或(v)位置11是V并且位置89是L；或(i)至(v)的任何合适的组合。特别地，在此种针对CXCR4的VH结构域中：

[0661] -位置11处的氨基酸残基优选地选自L、V或K(并且最优选是V)； 并且

[0662] -位置14处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P；并且

[0663] -位置41处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P；并且

[0664] -位置89处的氨基酸残基优选地合适地选自T、V或L；并且

[0665] -位置108处的氨基酸残基优选地合适地选自Q或L；并且

[0666] -位置110处的氨基酸残基优选地合适地选自T、K或Q；并且

[0667] -位置112处的氨基酸残基优选地合适地选自S、K或Q；

[0668] 以致(i)位置112是K或Q；或(ii)位置110是K或Q并且位置11是 V；或(iii)位置89是T；或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q；或(v) 位置11是V并且位置89是L；或(i)至(v)的任何合适的组合。

[0669] 针对CXCR4的本发明的VH结构域还可以是如本文中所述的并且同样 可以特别地是针对CXCR4的ISVD(并且更特别地是纳米抗体)或包含至少 一种此种ISVD的蛋白质、多肽或其他化合物或构建体。此种蛋白质、多肽 或其他化合物或构建体还可以是如本文中进一步描述的，并且可以例如具 有增加的半衰期(即如本文中所述的，例如表示为t1/2β的在人受试者中至 少1天、优选地至少3天、更优选地至少7天、如至少10天的半衰期)，并 且为此可以例如包含结合血清白蛋白的纳米抗体，其还可以是结合血清白 蛋白的本发明的纳米抗体(同样，如本文中所述的)。

[0670] 此外，此种ISVD可以合适地具有C-端延伸(如本文中和WO 12/175741 中进一步描述的)，特别是在所述ISVD形成包含其的蛋白质、多肽或其他 化合物或构建体的C-末端时(同样，如本文中进一步描述的)。

[0671] 在一个优选的方面，针对CXCR4的本发明的VH结构域包含(i)CDR1 序列，所述CDR1

序列是序列SEQ ID NO:245(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO:245具有仅一个氨基酸差异的氨基酸序列;(ii)CDR2序列,所述 CDR2序列是序列SEQ ID NO:246(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO: 246具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列;和(iii)CDR3序列,所述 CDR3序列是序列SEQ ID NO:247(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO: 247具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列。

[0672] 更优选地,在根据该方面的针对CXCR4的本发明的VH结构域中:(i) CDR1是SEQ ID NO:245;(ii)CDR2是SEQ ID NO:246;并且(iii)CDR3 是SEQ ID NO:247。

[0673] 在一个具体方面,针对CXCR4的本发明的纳米抗体是SEQ ID NO:244 的纳米抗体的变体(与SEQ ID NO:244具有至少90%序列同一性,如至少 95%序列同一性),其中:

[0674] -位置11处的氨基酸残基优选地选自L、V或K(并且最优选是V); 并且

[0675] -位置14处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0676] -位置41处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0677] -位置89处的氨基酸残基优选地合适地选自T、V或L;并且

[0678] -位置108处的氨基酸残基优选地合适地选自Q或L;并且

[0679] -位置110处的氨基酸残基优选地合适地选自T、K或Q;并且

[0680] -位置112处的氨基酸残基优选地合适地选自S、K或Q;

[0681] 以致(i)位置112是K或Q;或(ii)位置110是K或Q并且位置11是 V;或(iii)位置89是T;或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q;或(v) 位置11是V并且位置89是L;或(i)至(v)的任何合适的组合。此种ISV的 CDR优选是如前两段中所限定的。

[0682] 在另一个优选的方面,针对CXCR4的本发明的VH结构域包含(i) CDR1序列,所述CDR1序列是序列SEQ ID NO:263(其是优选的)或是与 序列SEQ ID NO:263具有仅一个氨基酸差异的氨基酸序列;(ii)CDR2序列, 所述CDR2序列是序列SEQ ID NO:264(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO:264具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列;和(iii)CDR3序列, 所述CDR3序列是序列SEQ ID NO:265(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO:265具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列。

[0683] 更优选地,在根据该方面的针对CXCR-4的本发明的VH结构域中:(i) CDR1是SEQ ID NO:263;(ii)CDR2是SEQ ID NO:264;并且(iii)CDR3 是SEQ ID NO:265。

[0684] 在一个具体方面,针对IL-23的本发明的纳米抗体是SEQ ID NO:262 的纳米抗体的变体(与SEQ ID NO:262具有至少90%序列同一性,如至少 95%序列同一性),其中:

[0685] -位置11处的氨基酸残基优选地选自L、V或K(并且最优选是V); 并且

[0686] -位置14处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0687] -位置41处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0688] -位置89处的氨基酸残基优选地合适地选自T、V或L;并且

[0689] -位置108处的氨基酸残基优选地合适地选自Q或L;并且

[0690] -位置110处的氨基酸残基优选地合适地选自T、K或Q;并且

[0691] -位置112处的氨基酸残基优选地合适地选自S、K或Q;

[0692] 以致(i)位置112是K或Q;或(ii)位置110是K或Q并且位置11是 V;或(iii)位置89是T;或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q;或(v) 位置11是V并且位置89是L;或(i)至(v)的任何合适的组合。同样,此种 ISV的CDR优选是如前两段中所限定的。

[0693] 针对CXCR4的本发明的纳米抗体的一些特别优选的而非限制性的实 例在图15A中作为SEQ ID NO:248至261列出并且在图15B中作为SEQ ID NO:266至279列出;并且这些纳米抗体中的每个形成本发明另外的方面。

[0694] 本发明还涉及针对CXCR4的本发明的化合物,其包含SEQ ID NO:248 至261和/或266至279的本发明的纳米抗体中的至少一个(如一个、两个或 三个)。此种针对CXCR4的本发明的化合物同样可以是如本文中进一步描 述的,并且因此例如可以包含合适的接头,可以包含如本文中所述的C-端 延伸,并且可以是半衰期延长的(例如因为其包含针对人血清白蛋白的纳米 抗体,如(优选地)针对人血清白蛋白的本发明的纳米抗体)。参见下表U。

[0695] 如例如WO 2009/138519、WO 2011/042398和WO 2011/161266中所述, 一类特别优选的针对CXCR4的基于纳米抗体的化合物是双互补位化合物。因此,在本发明的一个方面,针对CXCR4的本发明的化合物是双互补位构 建体,其包含一个SEQ ID NO:244的ISV或(优选地)来源于SEQ ID NO:244 的本发明的ISV(如该实施例11中所述)和一个SEQ ID NO:262的ISV或(优 选地)来源于SEQ ID NO:262的本发明的ISV(如该实施例11中所述),前 提是这些ISV中的至少一个(并且优选两个)是本发明的ISV。此种双互补位 构建体还可以是半衰期延长的(即借助于结合血清白蛋白的ISV)。此种双互 补位构建体的一些具体实例在SEQ ID NO:595至603中列出。

[0696] 针对CXCR-4的本发明的化合物的一些特别优选的实例在图25中作为 SEQ ID NO:595至603给出;并且这些化合物中的每个形成本发明的另外 的方面。因此,在另一个方面,本发明涉及针对CXCR-4并且具有选自由 以下组成的组的氨基酸序列的多肽:SEQ ID NO:595至603。更通常地, 针对CXCR-4的本发明的化合物可以是如WO 2009/138519、WO 2011/042398和WO 2011/161266WO 2011/144749中所述的,但是包含本发 明的ISV。其还可以用于WO 2009/138519、WO 2011/042398和WO 2011/161266中所述的用途。

[0697]

表 U：针对 CXCR-4 的本发明的化合物的实例。

多肽/构建体(1)	通式	ISV 结构单元和接头
单价	[CXCR-4]	[CXCR-4] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个
单价/C-端延伸	[CXCR-4]-X(n)	[CXCR-4] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个
单价/半衰期延长的	[CXCR-4]- L_1 –[SA] [SA]- L_1 –[CXCR-4]	[CXCR-4] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个 [SA] = (参见以下图例) L_1 = (参见以下图例)
单价/半衰期延长的/C-端延伸	[CXCR-4] - L_1 - [SA]-X(n) [SA]- L_1-[CXCR-4] -X(n)	[CXCR-4] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个 [SA] = (参见以下图例) L_1 = (参见以下图例) X(n) = (参见以下图例)

[0698]

二价(2)	[CXCR-4]- L_1-[CXCR-4]	存在的至少一个[CXCR-4]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) L_1 = (参见以下图例)

表 U (续)

多肽/构建体(1)	**通式**	**ISV 结构单元和接头**
二价/C-端延伸(2)	[CXCR-4]- L_1-[CXCR-4] -X(n)	至少一个[CXCR-4] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) L_1 = (参见以下图例) X(n) = (参见以下图例)
二价/半衰期延长的(2)	[CXCR-4]- L_1-[CXCR-4]- L_2-[SA] [CXCR-4]- L_1-[SA]- L_2-[CXCR-4] [SA]- L_1-[CXCR-4]- L_2-[CXCR-4]	存在的至少一个[CXCR-4]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1 = (参见以下图例) L_2 = (参见以下图例)
二价/半衰期延长的/	[CXCR-4]- L_1-[CXCR-4]- L_2-[SA] -X(n) [CXCR-4]- L_1-[SA]- L_2-[CXCR-4] -X(n) [SA]- L_1-[CXCR-4]- L_2-[CXCR-4] -X(n)	存在的至少一个[CXCR-4]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例)

[0699]

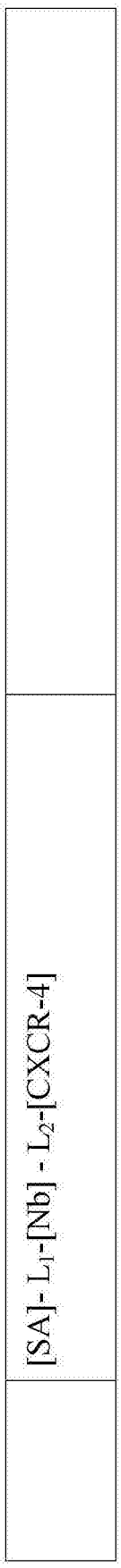
C-端延伸 (^{2})		L_1 = (参见以下图例) L_2 = (参见以下图例) X(n) = (参见以下图例)

[0700]

表 U (续)

多肽/构建体(1)	**通式**	**ISV 结构单元和接头**
双特异性(3)	[CXCR-4]- L_1-[Nb] [Nb]- L_1-[CXCR-4] [CXCR-4]- L_1- [CXCR-4]- L_2-[Nb] [CXCR-4]- L_1- [Nb]- L_2-[CXCR-4] [Nb]- L_1- [CXCR-4]- L_2-[CXCR-4]	存在的至少一个[CXCR-4]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) L_1 = (参见以下图例) L_2 = (参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)
双特异性/C-端延伸(3)	[CXCR-4]- L_1-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[CXCR-4] -X(n) [CXCR-4]- L_1- [CXCR-4]- L_2-[Nb] -X(n) [CXCR-4]- L_1- [Nb]- L_2-[CXCR-4] -X(n) [Nb]- L_1- [CXCR-4]- L_2-[CXCR-4] -X(n)	存在的至少一个[CXCR-4]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) L_1 = (参见以下图例) L_2 = (参见以下图例) X(n) = (参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)
双特异性/半衰期延长的(3)	[CXCR-4]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] [CXCR-4]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[CXCR-4] [Nb]- L_1-[CXCR-4] - L_2-[SA] [SA]- L_1-[CXCR-4] - L_2-[Nb]	存在的至少一个[CXCR-4]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1，L_2，L_3(参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)

[0701]



[0702]

表 U (续)

多肽/构建体(1)	**通式**	**ISV 结构单元和接头**
双特异性/半衰期延长的(3)	[CXCR-4]- L_1- [CXCR-4]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] [Nb]- L_1- [CXCR-4]- L_2-[CXCR-4] - L_3-[SA] [SA]-L_1-[CXCR-4]- L_2- [CXCR-4]- L_3-[Nb] [SA]-L_1-[CXCR-4]- L_2- [Nb]- L_3-[CXCR-4] [CXCR-4]- L_1- [Nb]- L_2-[CXCR-4]-L_3-[SA]	存在的至少一个[CXCR-4]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1，L_2，L_3(参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)
双特异性/半衰期延长的/C-端延伸(3)	[CXCR-4]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] -X(n) [CXCR-4]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[CXCR-4] -X(n) [Nb]- L_1-[CXCR-4] - L_2-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[CXCR-4] - L_2-[Nb] -X(n) [SA]- L_1- [Nb] - L_2-[CXCR-4] -X(n) [CXCR-4]- L_1- [CXCR-4]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] -X(n) [Nb]- L_1- [CXCR-4]- L_2-[CXCR-4] - L_3-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[CXCR-4]- L_2- [CXCR-4]- L_3-[Nb]	存在的至少一个[CXCR-4]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1，L_2，L_3(参见以下图例) X(n) = (参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)

[0703]

	-X(n) [SA]- L_1-[CXCR-4]- L_2- [Nb]- L_3-[CXCR-4]-X(n) [CXCR-4]- L_1- [Nb]- L_2-[CXCR-4] -L_3 -[SA]-X(n)	

[0704]

表 U (续)

图例： - [SA]是针对(人)血清白蛋白的 ISV，优选是针对(人)血清白蛋白的本发明的 ISV，更优选是 SEQ ID NO: 46 或 61 中的一个或甚至更优选是 SEQ ID NO: 47、54、62、69、78、86、109、116、123、130 或 496 至 513 的本发明的 ISVD 中的一个。 - L_1，L_2 和 L_3 中的每个(独立地)是合适的接头。L_1，L_2 和 L_3 中的每个可以(独立地)存在或不存在。合适的接头的非限制性实例是本文中涉及的 gly-ser 接头，如 9GS、30GS 或 35GS 接头。 - X(n) = C-端延伸，如本文中和/或 WO 12/175741 中所述的 C-端延伸 - [Nb]是针对另一个治疗靶标的 ISV。
注意： ([1]) 在该表中： - "*单价*"通常是指包含单个针对 CXCR-4 的 ISV 的多肽/构建体。这些还可以包含半衰期延长的 ISV (如针对血清白蛋白的 ISV)。 - "*二价*"通常是指包含两个针对 CXCR-4 的 ISV (其可以是相同的或不同的)的多肽/构建体。这些同样还可以包含半衰期延长的 ISV (如针对血清白蛋白的 ISV)。 - "*双特异性*"通常是指包含至少一个(如 1 或 2 个)针对 CXCR-4 的 ISV 和至少一个(如 1 或 2 个)针对治疗靶标的其他 ISV 的多肽/构建体。这些还可以包含半衰期延长的 ISV (如针对血清白蛋白的 ISV)。 - 在该表中描述的多肽/构建体中，存在的至少一个针对 CXCR-4 的 ISV 是本发明的 ISV，并且优选地此种多肽/构建体中存在的所有针对 CXCR-4 的 ISV 都是本发明的 ISV。此外，当半衰期延长的 ISV 和/或针

[0705]

对另一个治疗靶标的 ISV 存在于此种多肽/构建体中时，这些中的每个(并且优选地这些中的所有)还可以是(并且优选是)本发明的 ISV

(2)：该表中的所有“二价”构建体还可以是双互补位的，这意味着其包含至少两个(如两个)针对 CXCR-4 的 ISV，所述 ISV 针对 CXCR-4 上的不同表位。

(3)：如对于技术人员来说是清楚的，与列出的那些不同的其他/另外的双特异性构建体可以使用提及的结构单元和接头制备。

(4)优选地，存在的各[CXCR-4]独立地选自 SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495。此外，存在的[CXCR-4]可以是相同的或不同的；在双互补位多肽/构建体中，其将针对 CXCR-4 上的不同表位。

(5) 该栏中通过引用 SEQ ID 提及的各多肽/构建体形成本发明的单独的具体方面。

[0706] 实施例12:针对HER-3的VH结构域(并且特别是纳米抗体)及包含其的本发明的化合物。

[0707] 在一个具体方面，本发明的VH结构域(并且特别是本发明的ISVD并 且更特别地本发明的纳米抗体)和本发明的化合物可以针对HER-3。

[0708] 此种针对HER-3的本发明的VH结构域将通常包含：(i)合适的框架序 列，所述框架序列合适地包含如本文中所述的本发明的氨基酸残基/突变； 以及(ii)CDR序列，所述CDR序列允许本发明的VH结构域特异性结合 HER-3。此外，此种针对HER-3的本发明的VH结构域还可以合适地具有 如本文中所述的C-端延伸，特别是当所述VH结构域是单价的或形成其中 存在所述VH结构域的本发明的化合物的C-末端时(同样，如本文中进一步 描述的)。此种针对HER-3的本发明的VH结构域还可以是如本文中进一步 描述的，并且可以特别地是ISVD。

[0709] 同样，关于本文中所述的本发明的其他方面和实施方案，当具体的 ISVD(如该实施例中所述的针对HER-3的ISVD)或包含其的化合物被说成 是“根据本发明的”或“如本文中进一步描述的”时，本文中对于本发明的 ISVD或化合物一般性描述的优选方面/实施方案和优先选择同样特别地分 别适用于所述具体的ISVD或化合物，除非明确另有所指或除非具体的技术 背景另有所需。

[0710] 因此，在特别的方面中，本发明涉及针对HER-3的VH结构域(并且特 别是ISVD)，其中(i)位置112是K或Q；或(ii)位置110是K或Q并且位 置11是V；或(iii)位置89是T；或(iv)位置89是L并且位置110是K或 Q；或(v)位置11是V并且位置89是L；或(i)至(v)的任何合适的组合。特 别地，在此种针对HER-3的VH结构域中：

[0711] -位置11处的氨基酸残基优选地选自L、V或K(并且最优选是V)； 并且

[0712] -位置14处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P；并且

[0713] -位置41处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P；并且

[0714] -位置89处的氨基酸残基优选地合适地选自T、V或L；并且

[0715] -位置108处的氨基酸残基优选地合适地选自Q或L；并且

[0716] -位置110处的氨基酸残基优选地合适地选自T、K或Q；并且

[0717] -位置112处的氨基酸残基优选地合适地选自S、K或Q；

[0718] 以致(i)位置112是K或Q；或(ii)位置110是K或Q并且位置11是 V；或(iii)位置89是T；或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q；或(v) 位置11是V并且位置89是L；或(i)至(v)的任何合适的组合。

[0719] 针对HER-3的本发明的VH结构域还可以是如本文中所述的并且同样 可以特别地是针对HER-3的ISVD(并且更特别地是纳米抗体)或包含至少 一种此种ISVD的蛋白质、多肽或其他化合物或构建体。此种蛋白质、多肽 或其他化合物或构建体还可以是如本文中进一步描述的，并且可以例如具 有增加的半衰期(即如本文中所述的，例如表示为t1/2β的在人受试者中至 少1天、优选地至少3天、更优选地至少7天、如至少10天的半衰期)，并 且为此可以例如包含结合血清白蛋白的纳米抗体，其还可以是结合血清白 蛋白的本发明的纳米抗体(同样，如本文中所述的)。

[0720] 此外，此种ISVD可以合适地具有C-端延伸(如本文中和WO 12/175741 中进一步描述的)，特别是在所述ISVD形成包含其的蛋白质、多肽或其他 化合物或构建体的C-末端时(同样，如本文中进一步描述的)。

[0721] 在一个优选的方面，针对HER-3的本发明的VH结构域包含(i)CDR1 序列，所述CDR1

序列是序列SEQ ID NO:281(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO:281具有仅一个氨基酸差异的氨基酸序列;(ii)CDR2序列,所述 CDR2序列是序列SEQ ID NO:282(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO: 282具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列;和(iii)CDR3序列,所述 CDR3序列是序列SEQ ID NO:283(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO: 283具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列。

[0722] 更优选地,在根据该方面的针对HER-3的本发明的VH结构域中:(i) CDR1是SEQ ID NO:281;(ii)CDR2是SEQ ID NO:282;并且(iii)CDR3 是SEQ ID NO:283。

[0723] 在一个具体方面,针对HER-3的本发明的纳米抗体是SEQ ID NO:280 的纳米抗体的变体(与SEQ ID NO:280具有至少90%序列同一性,如至少 95%序列同一性),其中:

[0724] -位置11处的氨基酸残基优选地选自L、V或K(并且最优选是V); 并且

[0725] -位置14处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0726] -位置41处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0727] -位置89处的氨基酸残基优选地合适地选自T、V或L;并且

[0728] -位置108处的氨基酸残基优选地合适地选自Q或L;并且

[0729] -位置110处的氨基酸残基优选地合适地选自T、K或Q;并且

[0730] -位置112处的氨基酸残基优选地合适地选自S、K或Q;

[0731] 以致(i)位置112是K或Q;或(ii)位置110是K或Q并且位置11是 V;或(iii)位置89是T;或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q;或(v) 位置11是V并且位置89是L;或(i)至(v)的任何合适的组合。此种ISV的 CDR优选是如前两段中所限定的。

[0732] 在另一个优选的方面,针对HER-3的本发明的VH结构域包含(i)CDR1 序列,所述CDR1序列是序列SEQ ID NO:299(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO:299具有仅一个氨基酸差异的氨基酸序列;(ii)CDR2序列,所述 CDR2序列是序列SEQ ID NO:300(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO: 300具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列;和(iii)CDR3序列,所述 CDR3序列是序列SEQ ID NO:301(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO: 301具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列。

[0733] 更优选地,在根据该方面的针对HER-3的本发明的VH结构域中:(i) CDR1是SEQ ID NO:299;(ii)CDR2是SEQ ID NO:300;并且(iii)CDR3 是SEQ ID NO:301。

[0734] 在一个具体方面,针对HER-3的本发明的纳米抗体是SEQ ID NO:298 的纳米抗体的变体(与SEQ ID NO:298具有至少90%序列同一性,如至少 95%序列同一性),其中:

[0735] -位置11处的氨基酸残基优选地选自L、V或K(并且最优选是V); 并且

[0736] -位置14处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0737] -位置41处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0738] -位置89处的氨基酸残基优选地合适地选自T、V或L;并且

[0739] -位置108处的氨基酸残基优选地合适地选自Q或L;并且

[0740] -位置110处的氨基酸残基优选地合适地选自T、K或Q;并且

[0741] -位置112处的氨基酸残基优选地合适地选自S、K或Q;

[0742] 以致(i)位置112是K或Q;或(ii)位置110是K或Q并且位置11是 V;或(iii)位置89是T;或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q;或(v) 位置11是V并且位置89是L;或(i)至(v)的任何合适的组合。同样,此种 ISV的CDR优选是如前两段中所限定的。

[0743] 针对HER-3的本发明的纳米抗体的一些特别优选的而非限制性的实例 分别在图16A中作为SEQ ID NO:284至297列出并且在图16B中作为SEQ ID NO:302至315列出;并且这些纳米抗体中的每个形成本发明另外的方 面。

[0744] 本发明还涉及针对HER-3的本发明的化合物,其包含SEQ ID NO:284 至297和/或302至315的本发明的纳米抗体中的至少一个(如一个、两个或 三个)。此种针对HER-3的本发明的化合物同样可以是如本文中进一步描述 的,并且因此例如可以包含合适的接头,可以包含如本文中所述的C-端延 伸,并且可以是半衰期延长的(例如因为其包含针对人血清白蛋白的纳米抗 体,如(优选地)针对人血清白蛋白的本发明的纳米抗体)。参见下表V。

[0745] 如例如WO 2011/144749中所述的,一类特别优选的针对HER-3的基 于纳米抗体的化合物是双互补位化合物。因此,在本发明的一个方面,针 对HER-3的本发明的化合物是双互补位构建体,其包含一个SEQ ID NO: 280的ISV或(优选地)来源于SEQ ID NO:280的本发明的ISV(如该实施例 12中所述)和一个SEQ ID NO:298的ISV或(优选地)来源于SEQ ID NO:298 的本发明的ISV(如该实施例12中所述),前提是这些ISV中的至少一个(并 且优选两个)是本发明的ISV。此种双互补位构建体还可以是半衰期延长的 (即借助于结合血清白蛋白的ISV)。此种双互补位构建体的一些具体实例在 SEQ ID NO:604至639中给出。

[0746] 针对HER-3的本发明的化合物的一些特别优选的实例在图26中作为 SEQ ID NO:604至639给出;并且这些化合物中的每个形成本发明的另外 的方面。因此,在另一个方面,本发明涉及针对HER-3并且具有选自由以 下组成的组的氨基酸序列的多肽:SEQ ID NO:604至639。更通常地,本 发明的化合物针对HER-3可以是如WO 2011/144749中所述的,但是包含 本发明的ISV。其还可以用于WO 2011/144749中所述的用途。

[0747]

表 V：针对 HER-3 的本发明的化合物的实例。

多肽/构建体(1)	通式	ISV 结构单元和接头
单价	[HER-3]	[HER-3] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个
单价/C-端延伸	[HER-3]-X(n)	[HER-3] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个
单价/半衰期延长的	[HER-3]- L_1 –[SA] [SA]- L_1 –[HER-3]	[HER-3] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个 [SA] = (参见以下图例) L_1 = (参见以下图例)
单价/半衰期延长的/C-端延伸	[HER-3] - L_1 - [SA]-X(n) [SA]- L_1-[HER-3] -X(n)	[HER-3] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个 [SA] = (参见以下图例) L_1 = (参见以下图例) X(n) = (参见以下图例)

[0748]

二价[2]	[HER-3]- L_1-[HER-3]	存在的至少一个[HER-3]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个[4] L_1 = (参见以下图例)

[0749]

表 V (续)

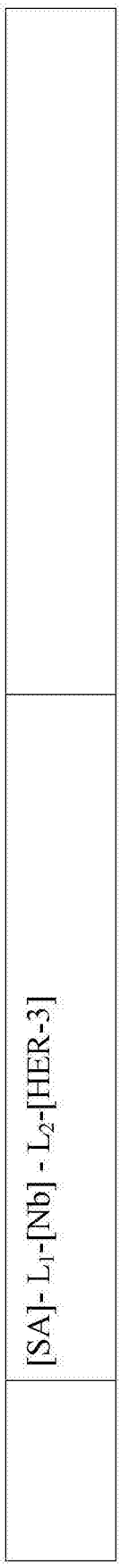
多肽/构建体(1)	通式	ISV 结构单元和接头
二价/C-端延伸(2)	[HER-3]- L_1-[HER-3] -X(n)	至少一个[HER-3] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) L_1 = (参见以下图例) X(n) = (参见以下图例)
二价/半衰期延长的(2)	[HER-3]- L_1-[HER-3]- L_2-[SA] [HER-3]- L_1-[SA]- L_2-[HER-3] [SA]- L_1-[HER-3]- L_2-[HER-3]	存在的至少一个[HER-3]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1 = (参见以下图例) L_2 = (参见以下图例)
二价/半衰期延长的/C-端延伸(2)	[HER-3]- L_1-[HER-3]- L_2-[SA] -X(n) [HER-3]- L_1-[SA]- L_2-[HER-3] -X(n) [SA]- L_1-[HER-3]- L_2-[HER-3] -X(n)	存在的至少一个[HER-3]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1 = (参见以下图例) L_2 = (参见以下图例) X(n) = (参见以下图例)

[0750]

表 V (续)

多肽/构建体(1)	通式	ISV 结构单元和接头
双特异性(3)	[HER-3]- L_1-[Nb] [Nb]- L_1-[HER-3] [HER-3]- L_1- [HER-3]- L_2-[Nb] [HER-3]- L_1- [Nb]- L_2-[HER-3] [Nb]- L_1- [HER-3]- L_2-[HER-3]	存在的至少一个[HER-3]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) L_1 = (参见以下图例) L_2 = (参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)
双特异性/C-端延伸(3)	[HER-3]- L_1-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[HER-3] -X(n) [HER-3]- L_1- [HER-3]- L_2-[Nb] -X(n) [HER-3]- L_1- [Nb]- L_2-[HER-3] -X(n) [Nb]- L_1- [HER-3]- L_2-[HER-3] -X(n)	存在的至少一个[HER-3]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) L_1 = (参见以下图例) L_2 = (参见以下图例) X(n) = (参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)
双特异性/半衰期延长的(3)	[HER-3]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] [HER-3]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[HER-3] [Nb]- L_1-[HER-3] - L_2-[SA] [SA]- L_1-[HER-3] - L_2-[Nb]	存在的至少一个[HER-3]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1，L_2，L_3(参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)

[0751]



[0752]

表 V (续)

多肽/构建体(1)	通式	ISV 结构单元和接头
双特异性/半衰期延长的(3)	[HER-3]- L_1- [HER-3]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] [Nb]- L_1- [HER-3]- L_2-[HER-3] - L_3-[SA] [SA]-L_1-[HER-3]- L_2- [HER-3]- L_3-[Nb] [SA]-L_1-[HER-3]- L_2- [Nb]- L_3-[HER-3] [HER-3]- L_1- [Nb]- L_2-[HER-3]-L_3-[SA]	存在的至少一个[HER-3]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1，L_2，L_3(参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)
双特异性/半衰期延长的/C-端延伸(3)	[HER-3]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] -X(n) [HER-3]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[HER-3] -X(n) [Nb]- L_1-[HER-3] - L_2-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[HER-3] - L_2-[Nb] -X(n) [SA]- L_1- [Nb] - L_2-[HER-3] -X(n) [HER-3]- L_1- [HER-3]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] -X(n) [Nb]- L_1- [HER-3]- L_2-[HER-3] - L_3-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[HER-3]- L_2- [HER-3]- L_3-[Nb] -X(n) [SA]- L_1-[HER-3]- L_2- [Nb]- L_3-[HER-3]-X(n) [HER-3]- L_1- [Nb]- L_2-[HER-3] -L_3 -[SA]-X(n)	存在的至少一个[HER-3]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1，L_2，L_3(参见以下图例) X(n) = (参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)

[0753]

表 V (续)

图例：

- [SA]是针对(人)血清白蛋白的 ISV，优选是针对(人)血清白蛋白的本发明的 ISV，更优选是 SEQ ID NO: 46 或 61 中的一个或甚至更优选是 SEQ ID NO: 47、54、62、69、78、86、109、116、123、130 或 496 至 513 的本发明的 ISVD 中的一个。
- L_1，L_2 和 L_3 中的每个(独立地)是合适的接头。L_1，L_2 和 L_3 中的每个可以(独立地)存在或不存在。合适的接头的非限制性实例是本文中涉及的 gly-ser 接头，如 9GS、30GS 或 35GS 接头。
- X(n) = C-端延伸，如本文中和/或 WO 12/175741 中所述的 C-端延伸
- [Nb]是针对另一个治疗靶标的 ISV。

注意：

(1) 在该表中：

- "*单价*"通常是指包含单个针对 HER-3 的 ISV 的多肽/构建体。这些还可以包含半衰期延长的 ISV (如针对血清白蛋白的 ISV)。
- "*二价*"通常是指包含两个针对 HER-3 的 ISV (其可以是相同的或不同的)的多肽/构建体。这些同样还可以包含半衰期延长的 ISV (如针对血清白蛋白的 ISV)。
- "*双特异性*"通常是指包含至少一个(如 1 或 2 个)针对 HER-3 的 ISV 和至少一个(如 1 或 2 个)针对治疗靶标的其他 ISV 的多肽/构建体。这些还可以包含半衰期延长的 ISV (如针对血清白蛋白的 ISV)。
- 在该表中描述的多肽/构建体中，存在的至少一个针对 HER-3 的 ISV 是本发明的 ISV，并且优选地此种多肽/构建体中存在的所有针对 HER-3 的 ISV 都是本发明的 ISV。此外，当半衰期延长的 ISV 和/或针对另

[0754]

一个治疗靶标的ISV存在于此种多肽/构建体中时，这些中的每个(并且优选地这些中的所有)还可以是(并且优选是)本发明的ISV

(2)：该表中的所有“二价”构建体还可以是双互补位的，这意味着其包含至少两个(如两个)针对 HER-3 的ISV，所述 ISV 针对 HER-3 上的不同表位。

(3)：如对于技术人员来说是清楚的，与列出的那些不同的其他/另外的双特异性构建体可以使用提及的结构单元和接头制备。

(4)优选地，存在的各[HER-3]独立地选自 SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495。此外，存在的[HER-3]可以是相同的或不同的；在双互补位多肽/构建体中，其将针对 HER-3 上的不同表位。

(5) 该栏中通过引用 SEQ ID 提及的各多肽/构建体形成本发明的单独的具体方面。

[0755] 实施例13:针对TNF的VH结构域(并且特别是纳米抗体)及包含其的本发明的化合物。

[0756] 在一个具体方面，本发明的VH结构域(并且特别是本发明的ISVD并 且更特别地本发明的纳米抗体)和本发明的化合物可以针对TNF。

[0757] 此种针对TNF的本发明的VH结构域将通常包含：(i)合适的框架序列，所述框架序列合适地包含如本文中所述的本发明的氨基酸残基/突变；以及 (ii)CDR序列，所述CDR序列允许本发明的VH结构域特异性结合TNF。此外，此种针对TNF的本发明的VH结构域还可以合适地具有如本文中所 述的C-端延伸，特别是当所述VH结构域是单价的或形成其中存在所述VH 结构域的本发明的化合物的C-末端时(同样，如本文中进一步描述的)。此 种针对TNF的本发明的VH结构域还可以是如本文中进一步描述的，并且 可以特别地是ISVD。

[0758] 同样，关于本文中所述的本发明的其他方面和实施方案，当具体的 ISVD(如该实施例中所述的针对TNF的ISVD)或包含其的化合物被说成是 “根据本发明的”或“如本文中进一步描述的”时，本文中对于本发明的ISVD 或化合物一般性描述的优选方面/实施方案和优先选择同样特别地分别适用 于所述具体的ISVD或化合物，除非明确另有所指或除非具体的技术背景另 有所需。

[0759] 因此，在特别的方面中，本发明涉及针对TNF的VH结构域(并且特别 是ISVD)，其中(i)位置112是K或Q；或(ii)位置110是K或Q并且位置 11是V；或(iii)位置89是T；或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q； 或(v)位置11是V并且位置89是L；或(i)至(v)的任何合适的组合。特别地， 在此种针对TNF的VH结构域中：

[0760] -位置11处的氨基酸残基优选地选自L、V或K(并且最优选是V)； 并且

[0761] -位置14处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P；并且

[0762] -位置41处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P；并且

[0763] -位置89处的氨基酸残基优选地合适地选自T、V或L；并且

[0764] -位置108处的氨基酸残基优选地合适地选自Q或L；并且

[0765] -位置110处的氨基酸残基优选地合适地选自T、K或Q；并且

[0766] -位置112处的氨基酸残基优选地合适地选自S、K或Q；

[0767] 以致(i)位置112是K或Q；或(ii)位置110是K或Q并且位置11是 V；或(iii)位置89是T；或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q；或(v) 位置11是V并且位置89是L；或(i)至(v)的任何合适的组合。

[0768] 针对TNF的本发明的VH结构域还可以是如本文中所述的并且同样可 以特别地是针对TNF的ISVD(并且更特别地是纳米抗体)或包含至少一种 此种ISVD的蛋白质、多肽或其他化合物或构建体。此种蛋白质、多肽或其 他化合物或构建体还可以是如本文中进一步描述的，并且可以例如具有增 加的半衰期(即如本文中所述的，例如表示为t1/2β的在人受试者中至少1 天、优选地至少3天、更优选地至少7天、如至少10天的半衰期)，并且为 此可以例如包含结合血清白蛋白的纳米抗体，其还可以是结合血清白蛋白 的本发明的纳米抗体(同样，如本文中所述的)。

[0769] 此外，此种ISVD可以合适地具有C-端延伸(如本文中和WO 12/175741 中进一步描述的)，特别是在所述ISVD形成包含其的蛋白质、多肽或其他 化合物或构建体的C-末端时(同样，如本文中进一步描述的)。

[0770] 在一个优选的方面，针对TNF的本发明的VH结构域包含(i)CDR1序 列，所述CDR1序列是序列SEQ ID NO:317(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO:317具有仅一个氨基酸差异

的氨基酸序列;(ii)CDR2序列,所述 CDR2序列是序列SEQ ID NO:318(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO: 318具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列;和(iii)CDR3序列,所述CDR3序列是序列SEQ ID NO:319(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO: 319具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列。

[0771] 更优选地,在根据该方面的针对TNF的本发明的VH结构域中:(i) CDR1是SEQ ID NO:317;(ii)CDR2是SEQ ID NO:318;并且(iii)CDR3 是SEQ ID NO:319。

[0772] 在一个具体方面,针对TNF的本发明的纳米抗体是SEQ ID NO:316 的纳米抗体的变体(与SEQ ID NO:316具有至少90%序列同一性,如至少 95%序列同一性),其中:

[0773] -位置11处的氨基酸残基优选地选自L、V或K(并且最优选是V); 并且

[0774] -位置14处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0775] -位置41处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0776] -位置89处的氨基酸残基优选地合适地选自T、V或L;并且

[0777] -位置108处的氨基酸残基优选地合适地选自Q或L;并且

[0778] -位置110处的氨基酸残基优选地合适地选自T、K或Q;并且

[0779] -位置112处的氨基酸残基优选地合适地选自S、K或Q;

[0780] 以致(i)位置112是K或Q;或(ii)位置110是K或Q并且位置11是 V;或(iii)位置89是T;或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q;或(v) 位置11是V并且位置89是L;或(i)至(v)的任何合适的组合。此种ISV的 CDR优选是如前两段中所限定的。

[0781] 针对TNF的本发明的纳米抗体的一些特别优选的而非限制性的实例在 图17A中作为SEQ ID NO:320至333列出;并且这些纳米抗体中的每个形 成本发明另外的方面。

[0782] 本发明还涉及针对TNF的本发明的化合物,其包含SEQ ID NO:320 至333的本发明的纳米抗体中的至少一个(如一个、两个或三个)。此种针对 TNF的本发明的化合物同样可以是如本文中进一步描述的,并且因此例如 可以包含合适的接头,可以包含如本文中所述的C-端延伸,并且可以是半 衰期延长的(例如因为其包含针对人血清白蛋白的纳米抗体,如(优选地)针 对人血清白蛋白的本发明的纳米抗体)。参见下表W。通常,因为TNF是 多价靶标,所以包含两个或三个抗-TNF ISV(和合适长度的接头,参见WO 06/122786)的本发明的化合物是优选的)

[0783] 针对TNF的本发明的化合物的一些特别优选的实例在图27中作为 SEQ ID NO:640至675给出;并且这些化合物中的每个形成本发明的另外 的方面。因此,在另一个方面,本发明涉及针对TNF并且具有选自由以下 组成的组的氨基酸序列的多肽:SEQ ID NO:640至675。更通常地,本发 明的化合物针对TNF可以是如WO 2006/122786中所述的,但是包含本发 明的ISV。其还可以用于WO 2006/122786中所述的用途。

[0784]

表 W：针对 TNF 的本发明的化合物的实例。

多肽/构建体(1)	**通式**	**ISV 结构单元和接头**
单价	[TNF]	[TNF] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个
单价/C-端延伸	[TNF]-X(n)	[TNF] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个
单价/半衰期延长的	[TNF]- L_1 –[SA] [SA]- L_1 –[TNF]	[TNF] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个 [SA] = (参见以下图例) L_1 = (参见以下图例)
单价/半衰期延长的/C-端延伸	[TNF] - L_1 - [SA]-X(n) [SA]- L_1-[TNF] -X(n)	[TNF] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个 [SA] = (参见以下图例) L_1 = (参见以下图例) X(n) = (参见以下图例)
二价(2)	[TNF]- L_1-[TNF]	存在的至少一个[TNF]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) L_1 = (参见以下图例)

[0785]

表 W (续)

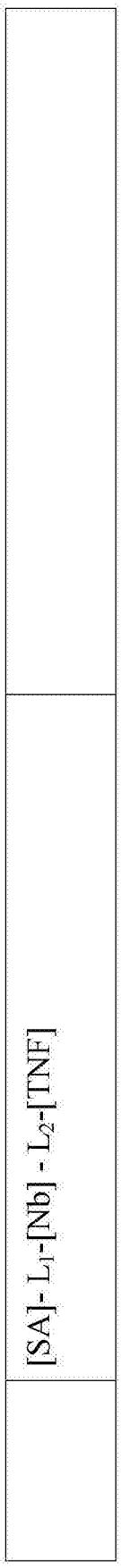
多肽/构建体([1])	**通式**	**ISV 结构单元和接头**
二价/C-端延伸([2])	[TNF]- L_1-[TNF] -X(n)	至少一个[TNF] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个([4]) L_1 = (参见以下图例) X(n) = (参见以下图例)
二价/半衰期延长的([2])	[TNF]- L_1-[TNF]- L_2-[SA] [TNF]- L_1-[SA]- L_2-[TNF] [SA]- L_1-[TNF]- L_2-[TNF]	存在的至少一个[TNF]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个([4]) [SA] = (参见以下图例) L_1 = (参见以下图例) L_2 = (参见以下图例)
二价/半衰期延长的/C-端延伸([2])	[TNF]- L_1-[TNF]- L_2-[SA] -X(n) [TNF]- L_1-[SA]- L_2-[TNF] -X(n) [SA]- L_1-[TNF]- L_2-[TNF] -X(n)	存在的至少一个[TNF]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个([4]) [SA] = (参见以下图例) L_1 = (参见以下图例) L_2 = (参见以下图例) X(n) = (参见以下图例)

[0786]

表 W (续)

多肽/构建体(1)	**通式**	**ISV 结构单元和接头**
双特异性(3)	[TNF]- L_1-[Nb] [Nb]- L_1-[TNF] [TNF]- L_1- [TNF]- L_2-[Nb] [TNF]- L_1- [Nb]- L_2-[TNF] [Nb]- L_1- [TNF]- L_2-[TNF]	存在的至少一个[TNF]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) L_1 = (参见以下图例) L_2 = (参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)
双特异性/C-端延伸(3)	[TNF]- L_1-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[TNF] -X(n) [TNF]- L_1- [TNF]- L_2-[Nb] -X(n) [TNF]- L_1- [Nb]- L_2-[TNF] -X(n) [Nb]- L_1- [TNF]- L_2-[TNF] -X(n)	存在的至少一个[TNF]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) L_1 = (参见以下图例) L_2 = (参见以下图例) X(n) = (参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)
双特异性/半衰期延长的(3)	[TNF]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] [TNF]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[TNF] [Nb]- L_1-[TNF] - L_2-[SA] [SA]- L_1-[TNF] - L_2-[Nb]	存在的至少一个[TNF]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1，L_2，L_3(参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)

[0787]



[0788]

表 W (续)

多肽/构建体(1)	通式	ISV 结构单元和接头
双特异性/半衰期延长的(3)	[TNF]- L_1- [TNF]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] [Nb]- L_1- [TNF]- L_2-[TNF] - L_3-[SA] [SA]-L_1-[TNF]- L_2- [TNF]- L_3-[Nb] [SA]-L_1-[TNF]- L_2- [Nb]- L_3-[TNF] [TNF]- L_1- [Nb]- L_2-[TNF]-L_3-[SA]	存在的至少一个[TNF]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1，L_2，L_3(参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)
双特异性/半衰期延长的/C-端延伸(3)	[TNF]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] -X(n) [TNF]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[TNF] -X(n) [Nb]- L_1-[TNF] - L_2-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[TNF] - L_2-[Nb] -X(n) [SA]- L_1- [Nb] - L_2-[TNF] -X(n) [TNF]- L_1- [TNF]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] -X(n) [Nb]- L_1- [TNF]- L_2-[TNF] - L_3-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[TNF]- L_2- [TNF]- L_3-[Nb] -X(n) [SA]- L_1-[TNF]- L_2- [Nb]- L_3-[TNF]-X(n) [TNF]- L_1- [Nb]- L_2-[TNF] -L_3 -[SA]-X(n)	存在的至少一个[TNF]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1，L_2，L_3(参见以下图例) X(n) = (参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)

[0789]

表 W (续)

图例： - [SA]是针对(人)血清白蛋白的 ISV，优选是针对(人)血清白蛋白的本发明的 ISV，更优选是 SEQ ID NO: 46 或 61 中的一个或甚至更优选是 SEQ ID NO: 47、54、62、69、78、86、109、116、123、130 或 496 至 513 的本发明的 ISVD 中的一个。 - L_1，L_2 和 L_3 中的每个(独立地)是合适的接头。L_1，L_2 和 L_3 中的每个可以(独立地)存在或不存在。合适的接头的非限制性实例是本文中涉及的 gly-ser 接头，如 9GS、30GS 或 35GS 接头。 - X(n) = C-端延伸，如本文中和/或 WO 12/175741 中所述的 C-端延伸 - [Nb]是针对另一个治疗靶标的 ISV。
注意： (1) 在该表中： - "*单价*"通常是指包含单个针对 TNF 的 ISV 的多肽/构建体。这些还可以包含半衰期延长的 ISV (如针对血清白蛋白的 ISV)。 - "*二价*"通常是指包含两个针对 TNF 的 ISV (其可以是相同的或不同的)的多肽/构建体。这些同样还可以包含半衰期延长的 ISV (如针对血清白蛋白的 ISV)。 - "*双特异性*"通常是指包含至少一个(如 1 或 2 个)针对 TNF 的 ISV 和至少一个(如 1 或 2 个)针对治疗靶标的其他 ISV 的多肽/构建体。这些还可以包含半衰期延长的 ISV (如针对血清白蛋白的 ISV)。 - 在该表中描述的多肽/构建体中，存在的至少一个针对 TNF 的 ISV 是本发明的 ISV，并且优选地此种多肽/构建体中存在的所有针对 TNF 的 ISV 都是本发明的 ISV。此外，当半衰期延长的 ISV 和/或针对另一个

[0790]

治疗靶标的 ISV 存在于此种多肽/构建体中时，这些中的每个(并且优选地这些中的所有)还可以是(并且优选是)本发明的 ISV

(2)：该表中的所有“二价”构建体还可以是双互补位的，这意味着其包含至少两个(如两个)针对 TNF 的 ISV，所述 ISV 针对 TNF 上的不同表位。

(3)：如对于技术人员来说是清楚的，与列出的那些不同的其他/另外的双特异性构建体可以使用提及的结构单元和接头制备。

(4)优选地，存在的各[TNF]独立地选自 SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495。此外，存在的[TNF]可以是相同的或不同的；在双互补位多肽/构建体中，其将针对 TNF 上的不同表位。

(5) 该栏中通过引用 SEQ ID 提及的各多肽/构建体形成本发明的单独的具体方面。

[0791] 实施例14:进一步的针对TNF的VH结构域(并且特别是纳米抗体)及包含其的本发明的化合物。

[0792] 在一个具体方面，本发明的VH结构域(并且特别是本发明的ISVD并 且更特别地本发明的纳米抗体)和本发明的化合物可以针对TNF。

[0793] 此种针对TNF的本发明的VH结构域将通常包含：(i)合适的框架序列，所述框架序列合适地包含如本文中所述的本发明的氨基酸残基/突变；以及 (ii)CDR序列，所述CDR序列允许本发明的VH结构域特异性结合TNF。此外，此种针对TNF的本发明的VH结构域还可以合适地具有如本文中所 述的C-端延伸，特别是当所述VH结构域是单价的或形成其中存在所述VH 结构域的本发明的化合物的C-末端时(同样，如本文中进一步描述的)。此 种针对TNF的本发明的VH结构域还可以是如本文中进一步描述的，并且 可以特别地是ISVD。

[0794] 同样，关于本文中所述的本发明的其他方面和实施方案，当具体的 ISVD(如该实施例中所述的针对TNF的ISVD)或包含其的化合物被说成是 “根据本发明的”或“如本文中进一步描述的”时，本文中对于本发明的ISVD 或化合物一般性描述的优选方面/实施方案和优先选择同样特别地分别适用 于所述具体的ISVD或化合物，除非明确另有所指或除非具体的技术背景另 有所需。

[0795] 因此，在特别的方面中，本发明涉及针对TNF的VH结构域(并且特别 是ISVD)，其中(i)位置112是K或Q；或(ii)位置110是K或Q并且位置 11是V；或(iii)位置89是T；或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q； 或(v)位置11是V并且位置89是L；或(i)至(v)的任何合适的组合。特别地， 在此种针对TNF的VH结构域中：

[0796] -位置11处的氨基酸残基优选地选自L、V或K(并且最优选是V)； 并且

[0797] -位置14处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P；并且

[0798] -位置41处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P；并且

[0799] -位置89处的氨基酸残基优选地合适地选自T、V或L；并且

[0800] -位置108处的氨基酸残基优选地合适地选自Q或L；并且

[0801] -位置110处的氨基酸残基优选地合适地选自T、K或Q；并且

[0802] -位置112处的氨基酸残基优选地合适地选自S、K或Q；

[0803] 以致(i)位置112是K或Q；或(ii)位置110是K或Q并且位置11是 V；或(iii)位置89是T；或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q；或(v) 位置11是V并且位置89是L；或(i)至(v)的任何合适的组合。

[0804] 针对TNF的本发明的VH结构域还可以是如本文中所述的并且同样可 以特别地是针对TNF的ISVD(并且更特别地是纳米抗体)或包含至少一种 此种ISVD的蛋白质、多肽或其他化合物或构建体。此种蛋白质、多肽或其 他化合物或构建体还可以是如本文中进一步描述的，并且可以例如具有增 加的半衰期(即如本文中所述的，例如表示为t1/2β的在人受试者中至少1 天、优选地至少3天、更优选地至少7天、如至少10天的半衰期)，并且为 此可以例如包含结合血清白蛋白的纳米抗体，其还可以是结合血清白蛋白 的本发明的纳米抗体(同样，如本文中所述的)。

[0805] 此外，此种ISVD可以合适地具有C-端延伸(如本文中和WO 12/175741 中进一步描述的)，特别是在所述ISVD形成包含其的蛋白质、多肽或其他 化合物或构建体的C-末端时(同样，如本文中进一步描述的)。

[0806] 在一个优选的方面，针对TNF的本发明的VH结构域包含(i)CDR1序 列，所述CDR1序列是序列SEQ ID NO:335(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO:335具有仅一个氨基酸差异

的氨基酸序列;(ii)CDR2序列,所述 CDR2序列是序列SEQ ID NO:336(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO: 336具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列;和(iii)CDR3序列,所述CDR3序列是序列SEQ ID NO:337(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO: 337具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列。

[0807] 更优选地,在根据该方面的针对TNF的本发明的VH结构域中:(i) CDR1是SEQ ID NO:335;(ii)CDR2是SEQ ID NO:336;并且(iii)CDR3 是SEQ ID NO:337。

[0808] 在一个具体方面,针对TNF的本发明的纳米抗体是SEQ ID NO:334 的纳米抗体的变体(与SEQ ID NO:334具有至少90%序列同一性,如至少 95%序列同一性),其中:

[0809] -位置11处的氨基酸残基优选地选自L、V或K(并且最优选是V); 并且

[0810] -位置14处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0811] -位置41处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0812] -位置89处的氨基酸残基优选地合适地选自T、V或L;并且

[0813] -位置108处的氨基酸残基优选地合适地选自Q或L;并且

[0814] -位置110处的氨基酸残基优选地合适地选自T、K或Q;并且

[0815] -位置112处的氨基酸残基优选地合适地选自S、K或Q;

[0816] 以致(i)位置112是K或Q;或(ii)位置110是K或Q并且位置11是 V;或(iii)位置89是T;或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q;或(v) 位置11是V并且位置89是L;或(i)至(v)的任何合适的组合。此种ISV的 CDR优选是如前两段中所限定的。

[0817] 针对TNF的本发明的纳米抗体的一些特别优选的而非限制性的实例在 图17B中作为SEQ ID NO:338至351列出;并且这些纳米抗体中的每个形 成本发明另外的方面。

[0818] 本发明还涉及针对TNF的本发明的化合物,其包含SEQ ID NO:338 至251的本发明的纳米抗体中的至少一个(如一个、两个或三个)。此种针对 TNF的本发明的化合物同样可以是如本文中进一步描述的,并且因此例如 可以包含合适的接头,可以包含如本文中所述的C-端延伸,并且可以是半 衰期延长的(例如因为其包含针对人血清白蛋白的纳米抗体,如(优选地)针 对人血清白蛋白的本发明的纳米抗体)。参见下表X。通常,因为TNF是多 价靶标,所以包含两个或三个抗-TNF ISV的本发明的化合物是优选的。

[0819]

表 X：针对 TNF 的本发明的化合物的实例。

多肽/构建体(1)	通式	ISV 结构单元和接头
单价	[TNF]	[TNF] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个
单价/C-端延伸	[TNF]-X(n)	[TNF] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个
单价/半衰期延长的	[TNF]- L_1 –[SA] [SA]- L_1 –[TNF]	[TNF] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个 [SA] =(参见以下图例) L_1 =(参见以下图例)
单价/半衰期延长的/C-端延伸	[TNF] - L_1 - [SA]-X(n) [SA]- L_1-[TNF] -X(n)	[TNF] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个 [SA] =(参见以下图例) L_1 =(参见以下图例) X(n) =(参见以下图例)

[0820]

二价[2]	[TNF]- L_1-[TNF]	存在的至少一个[TNF]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个[4] L_1 = (参见以下图例)

[0821]

表 X (续)

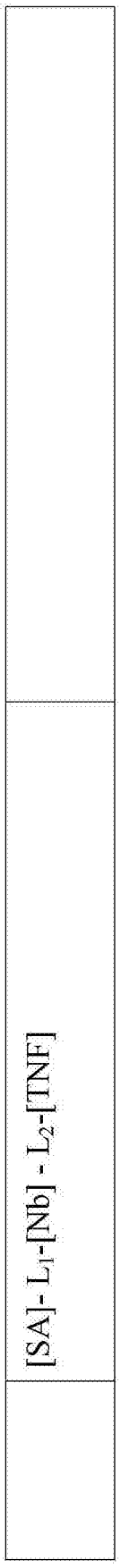
多肽/构建体(1)	通式	ISV 结构单元和接头
二价/C-端延伸(2)	[TNF]- L_1-[TNF] -X(n)	至少一个[TNF] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) L_1 =(参见以下图例) X(n) = (参见以下图例)
二价/半衰期延长的(2)	[TNF]- L_1-[TNF]- L_2-[SA] [TNF]- L_1-[SA]- L_2-[TNF] [SA]- L_1-[TNF]- L_2-[TNF]	存在的至少一个[TNF]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1 =(参见以下图例) L_2 =(参见以下图例)
二价/半衰期延长的/C-端延伸(2)	[TNF]- L_1-[TNF]- L_2-[SA] -X(n) [TNF]- L_1-[SA]- L_2-[TNF] -X(n) [SA]- L_1-[TNF]- L_2-[TNF] -X(n)	存在的至少一个[TNF]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1 =(参见以下图例) L_2 =(参见以下图例) X(n) = (参见以下图例)

[0822]

表 X (续)

多肽/构建体[1]	通式	ISV 结构单元和接头
双特异性[3]	[TNF]- L_1-[Nb]	存在的至少一个[TNF]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个[4]
	[Nb]- L_1-[TNF]	
	[TNF]- L_1- [TNF]- L_2-[Nb]	L_1 =(参见以下图例)
	[TNF]- L_1- [Nb]- L_2-[TNF]	L_2 =(参见以下图例)
	[Nb]- L_1- [TNF]- L_2-[TNF]	[Nb] =(参见以下图例)
双特异性/C-端延伸(3)	[TNF]- L_1-[Nb] -X(n)	存在的至少一个[TNF]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个[4]
	[Nb]- L_1-[TNF] -X(n)	L_1 =(参见以下图例)
	[TNF]- L_1- [TNF]- L_2-[Nb] -X(n)	L_2 =(参见以下图例)
	[TNF]- L_1- [Nb]- L_2-[TNF] -X(n)	X(n) =(参见以下图例)
	[Nb]- L_1- [TNF]- L_2-[TNF] -X(n)	[Nb] =(参见以下图例)
双特异性/半衰期延长的[3]	[TNF]- L_1-[Nb] -L_2-[SA]	存在的至少一个[TNF]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个[4]
	[TNF]- L_1-[SA] - L_2-[Nb]	
	[Nb]- L_1-[SA] - L_2-[TNF]	[SA] =(参见以下图例)
	[Nb]- L_1-[TNF] - L_2-[SA]	L_1，L_2，L_3(参见以下图例)
	[SA]- L_1-[TNF] - L_2-[Nb]	[Nb] =(参见以下图例)

[0823]



[0824]

表 X (续)

多肽/构建体(1)	通式	ISV 结构单元和接头
双特异性/半衰期延长的(3)	[TNF]- L_1- [TNF]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] [Nb]- L_1- [TNF]- L_2-[TNF] - L_3-[SA] [SA]-L_1-[TNF]- L_2- [TNF]- L_3-[Nb] [SA]-L_1-[TNF]- L_2- [Nb]- L_3-[TNF] [TNF]- L_1- [Nb]- L_2-[TNF]-L_3-[SA]	存在的至少一个[TNF]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1，L_2，L_3(参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)
双特异性/半衰期延长的/C-端延伸(3)	[TNF]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] -X(n) [TNF]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[TNF] -X(n) [Nb]- L_1-[TNF] - L_2-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[TNF] - L_2-[Nb] -X(n) [SA]- L_1- [Nb] - L_2-[TNF] -X(n) [TNF]- L_1- [TNF]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] -X(n) [Nb]- L_1- [TNF]- L_2-[TNF] - L_3-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[TNF]- L_2- [TNF]- L_3-[Nb] -X(n) [SA]- L_1-[TNF]- L_2- [Nb]- L_3-[TNF]-X(n) [TNF]- L_1- [Nb]- L_2-[TNF] -L_3 -[SA]-X(n)	存在的至少一个[TNF]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1，L_2，L_3(参见以下图例) X(n) = (参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)

[0825]

表 X (续)

图例：

- [SA]是针对(人)血清白蛋白的 ISV，优选是针对(人)血清白蛋白的本发明的 ISV，更优选是 SEQ ID NO: 46 或 61 中的一个或甚至更优选是 SEQ ID NO: 47、54、62、69、78、86、109、116、123、130 或 496 至 513 的本发明的 ISVD 中的一个。
- L_1，L_2 和 L_3 中的每个(独立地)是合适的接头。L_1，L_2 和 L_3 中的每个可以(独立地)存在或不存在。合适的接头的非限制性实例是本文中涉及的 gly-ser 接头，如 9GS、30GS 或 35GS 接头。
- X(n) = C-端延伸，如本文中和/或 WO 12/175741 中所述的 C-端延伸
- [Nb]是针对另一个治疗靶标的 ISV。

注意：

([1]) 在该表中：

- "*单价*"通常是指包含单个针对 TNF 的 ISV 的多肽/构建体。这些还可以包含半衰期延长的 ISV (如针对血清白蛋白的 ISV)。
- "*二价*"通常是指包含两个针对 TNF 的 ISV (其可以是相同的或不同的)的多肽/构建体。这些同样还可以包含半衰期延长的 ISV (如针对血清白蛋白的 ISV)。
- "*双特异性*"通常是指包含至少一个(如 1 或 2 个)针对 TNF 的 ISV 和至少一个(如 1 或 2 个)针对治疗靶标的其他 ISV 的多肽/构建体。这些还可以包含半衰期延长的 ISV (如针对血清白蛋白的 ISV)。
- 在该表中描述的多肽/构建体中，存在的至少一个针对 TNF 的 ISV 是本发明的 ISV，并且优选地此种多肽/构建体中存在的所有针对 TNF 的 ISV 都是本发明的 ISV。此外，当半衰期延长的 ISV 和/或针对另一个

[0826]

治疗靶标的 ISV 存在于此种多肽/构建体中时，这些中的每个(并且优选地这些中的所有)还可以是(并且优选是)本发明的 ISV

(2)：该表中的所有“二价”构建体还可以是双互补位的，这意味着其包含至少两个(如两个)针对 TNF 的 ISV，所述 ISV 针对 TNF 上的不同表位。

(3)：如对于技术人员来说是清楚的，与列出的那些不同的其他/另外的双特异性构建体可以使用提及的结构单元和接头制备。

(4)优选地，存在的各[TNF]独立地选自 SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495。此外，存在的[TNF]可以是相同的或不同的；在双互补位多肽/构建体中，其将针对 TNF 上的不同表位。

(5) 该栏中通过引用 SEQ ID 提及的各多肽/构建体形成本发明的单独的具体方面。

[0827] 实施例15:针对c-Met的VH结构域(并且特别是纳米抗体)及包含其的本发明的化合物。

[0828] 在一个具体方面，本发明的VH结构域(并且特别是本发明的ISVD并 且更特别地本发明的纳米抗体)和本发明的化合物可以针对c-Met。

[0829] 此种针对c-Met的本发明的VH结构域将通常包含：(i)合适的框架序 列，所述框架序列合适地包含如本文中所述的本发明的氨基酸残基/突变； 以及(ii)CDR序列，所述CDR序列允许本发明的VH结构域特异性结合 c-Met。此外，此种针对c-Met的本发明的VH结构域还可以合适地具有如 本文中所述的C-端延伸，特别是当所述VH结构域是单价的或形成其中存 在所述VH结构域的本发明的化合物的C-末端时(同样，如本文中进一步描 述的)。此种针对c-Met的本发明的VH结构域还可以是如本文中进一步描 述的，并且可以特别地是ISVD。

[0830] 同样，关于本文中所述的本发明的其他方面和实施方案，当具体的 ISVD(如该实施例中所述的针对c-Met的ISVD)或包含其的化合物被说成是 “根据本发明的”或“如本文中进一步描述的”时，本文中对于本发明的ISVD 或化合物一般性描述的优选方面/实施方案和优先选择同样特别地分别适用 于所述具体的ISVD或化合物，除非明确另有所指或除非具体的技术背景另 有所需。

[0831] 因此，在特别的方面中，本发明涉及针对c-Met的VH结构域(并且特 别是ISVD)，其中(i)位置112是K或Q；或(ii)位置110是K或Q并且位 置11是V；或(iii)位置89是T；或(iv)位置89是L并且位置110是K或 Q；或(v)位置11是V并且位置89是L；或(i)至(v)的任何合适的组合。特 别地，在此种针对c-Met的VH结构域中：

[0832] -位置11处的氨基酸残基优选地选自L、V或K(并且最优选是V)； 并且

[0833] -位置14处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P；并且

[0834] -位置41处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P；并且

[0835] -位置89处的氨基酸残基优选地合适地选自T、V或L；并且

[0836] -位置108处的氨基酸残基优选地合适地选自Q或L；并且

[0837] -位置110处的氨基酸残基优选地合适地选自T、K或Q；并且

[0838] -位置112处的氨基酸残基优选地合适地选自S、K或Q；

[0839] 以致(i)位置112是K或Q；或(ii)位置110是K或Q并且位置11是 V；或(iii)位置89是T；或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q；或(v) 位置11是V并且位置89是L；或(i)至(v)的任何合适的组合。

[0840] 针对c-Met的本发明的VH结构域还可以是如本文中所述的并且同样可 以特别地是针对c-Met的ISVD(并且更特别地是纳米抗体)或包含至少一种 此种ISVD的蛋白质、多肽或其他化合物或构建体。此种蛋白质、多肽或其 他化合物或构建体还可以是如本文中进一步描述的，并且可以例如具有增 加的半衰期(即如本文中所述的，例如表示为t1/2β的在人受试者中至少1 天、优选地至少3天、更优选地至少7天、如至少10天的半衰期)，并且为 此可以例如包含结合血清白蛋白的纳米抗体，其还可以是结合血清白蛋白 的本发明的纳米抗体(同样，如本文中所述的)。

[0841] 此外，此种ISVD可以合适地具有C-端延伸(如本文中和WO 12/175741 中进一步描述的)，特别是在所述ISVD形成包含其的蛋白质、多肽或其他 化合物或构建体的C-末端时(同样，如本文中进一步描述的)。

[0842] 在一个优选的方面，针对c-Met的本发明的VH结构域包含(i)CDR1 序列，所述CDR1

序列是序列SEQ ID NO:353(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO:353具有仅一个氨基酸差异的氨基酸序列;(ii)CDR2序列,所述 CDR2序列是序列SEQ ID NO:354(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO: 354具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列;和(iii)CDR3序列,所述 CDR3序列是序列SEQ ID NO:355(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO: 355具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列。

[0843] 更优选地,在根据该方面的针对c-Met的本发明的VH结构域中:(i) CDR1是SEQ ID NO:353;(ii)CDR2是SEQ ID NO:354;并且(iii)CDR3 是SEQ ID NO:355。

[0844] 在一个具体方面,针对c-Met的本发明的纳米抗体是SEQ ID NO:352 的纳米抗体的变体(与SEQ ID NO:352具有至少90%序列同一性,如至少 95%序列同一性),其中:

[0845] -位置11处的氨基酸残基优选地选自L、V或K(并且最优选是V); 并且

[0846] -位置14处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0847] -位置41处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0848] -位置89处的氨基酸残基优选地合适地选自T、V或L;并且

[0849] -位置108处的氨基酸残基优选地合适地选自Q或L;并且

[0850] -位置110处的氨基酸残基优选地合适地选自T、K或Q;并且

[0851] -位置112处的氨基酸残基优选地合适地选自S、K或Q;

[0852] 以致(i)位置112是K或Q;或(ii)位置110是K或Q并且位置11是 V;或(iii)位置89是T;或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q;或(v) 位置11是V并且位置89是L;或(i)至(v)的任何合适的组合。此种ISV的 CDR优选是如前两段中所限定的。

[0853] 在另一个优选的方面,针对c-Met的本发明的VH结构域包含(i)CDR1 序列,所述CDR1序列是序列SEQ ID NO:371(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO:371具有仅一个氨基酸差异的氨基酸序列;(ii)CDR2序列,所述 CDR2序列是序列SEQ ID NO:372(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO: 372具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列;和(iii)CDR3序列,所述 CDR3序列是序列SEQ ID NO:373(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO: 373具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列。

[0854] 更优选地,在此种本发明的VH结构域针对c-Met根据该方面:(i) CDR1是SEQ ID NO:371;(ii)CDR2是SEQ ID NO:372;并且(iii)CDR3 是SEQ ID NO:373。

[0855] 在一个具体方面,针对c-Met的本发明的纳米抗体是SEQ ID NO:370 的纳米抗体的变体(与SEQ ID NO:370具有至少90%序列同一性,如至少 95%序列同一性),其中:

[0856] -位置11处的氨基酸残基优选地选自L、V或K(并且最优选是V); 并且

[0857] -位置14处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0858] -位置41处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0859] -位置89处的氨基酸残基优选地合适地选自T、V或L;并且

[0860] -位置108处的氨基酸残基优选地合适地选自Q或L;并且

[0861] -位置110处的氨基酸残基优选地合适地选自T、K或Q;并且

[0862] -位置112处的氨基酸残基优选地合适地选自S、K或Q;

[0863] 以致(i)位置112是K或Q;或(ii)位置110是K或Q并且位置11是 V;或(iii)位置89是T;或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q;或(v) 位置11是V并且位置89是L;或(i)至(v)的任何合适的组合。同样,此种 ISV的CDR优选是如前两段中所限定的。

[0864] 针对c-Met的本发明的纳米抗体的一些特别优选的而非限制性的实例 分别在图18A中作为SEQ ID NO:356至369列出并且在图18B中作为SEQ ID NO:374至387列出;并且这些纳米抗体中的每个形成本发明另外的方 面。

[0865] 本发明还涉及针对c-Met的本发明的化合物,其包含SEQ ID NO:356 至369和/或374至387的本发明的纳米抗体中的至少一个(如一个、两个或 三个)。此种针对c-Met的本发明的化合物同样可以是如本文中进一步描述 的,并且因此例如可以包含合适的接头,可以包含如本文中所述的C-端延 伸,并且可以是半衰期延长的(例如因为其包含针对人血清白蛋白的纳米抗 体,如(优选地)针对人血清白蛋白的本发明的纳米抗体)。参见下表Y。

[0866] 如例如WO 2013/045707中所述,一类特别优选的针对c-Met的基于纳 米抗体的化合物是双互补位化合物。因此,在本发明的一个方面,针对c-Met 的本发明的化合物是双互补位构建体,其包含一个SEQ ID NO:352的ISV 或(优选地)来源于SEQ ID NO:352的本发明的ISV(如该实施例15中所述) 和一个SEQ ID NO:370的ISV或(优选地)来源于SEQ ID NO:370的本发明 的ISV(如该实施例15中所述),前提是这些ISV中的至少一个(并且优选两个)是本发明的ISV。此种双互补位构建体还可以是半衰期延长的(即借助于 结合血清白蛋白的ISV)。此种双互补位构建体的一些具体实例在SEQ ID NO:676至693中给出。此外,针对c-Met的双特异性构建体还可以包含针 对VEGF或EGFR的ISV。同样参考WO 2014/341309。

[0867] 针对c-Met的本发明的化合物的一些特别优选的实例在图28A和28B SEQ ID NO:676至694中给出;并且这些化合物中的每个形成本发明的另 外的方面。因此,在另一个方面,本发明涉及针对c-Met并且具有选自由以 下组成的组的氨基酸序列的多肽:SEQ ID NO:676至694。更通常地,针 对c-Met的本发明的化合物可以是如WO 2013/045707中所述的,但是包含 本发明的ISV。其还可以用于WO 2013/045707中所述的用途。

[0868]

表 Y：针对 c-Met 的本发明的化合物的实例。

多肽/构建体(1)	通式	ISV 结构单元和接头
单价	[c-Met]	[c-Met] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个
单价/C-端延伸	[c-Met]-X(n)	[c-Met] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个
单价/半衰期延长的	[c-Met]- L_1 –[SA] [SA]- L_1 –[c-Met]	[c-Met] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个 [SA] = (参见以下图例) L_1 = (参见以下图例)
单价/半衰期延长的/C-端延伸	[c-Met] - L_1 - [SA]-X(n) [SA]- L_1-[c-Met] -X(n)	[c-Met] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个 [SA] = (参见以下图例) L_1 = (参见以下图例) X(n) = (参见以下图例)

[0869]

二价(2)	[c-Met]- L_1-[c-Met]	存在的至少一个[c-Met]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) L_1 =(参见以下图例)

[0870]

表 Y (续)

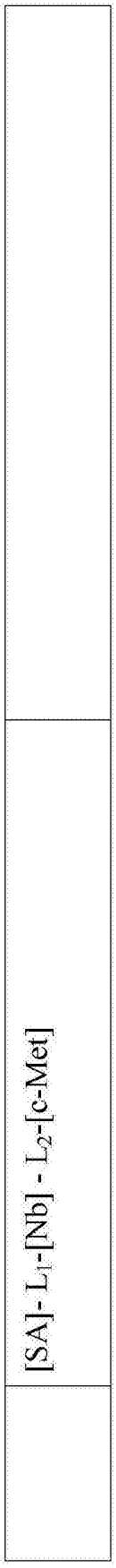
多肽/构建体(1)	通式	ISV 结构单元和接头
二价/C-端延伸(2)	[c-Met]- L_1-[c-Met] -X(n)	至少一个[c-Met] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) L_1 = (参见以下图例) X(n) = (参见以下图例)
二价/半衰期延长的(2)	[c-Met]- L_1-[c-Met]- L_2-[SA] [c-Met]- L_1-[SA]- L_2-[c-Met] [SA]- L_1-[c-Met]- L_2-[c-Met]	存在的至少一个[c-Met]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1 = (参见以下图例) L_2 = (参见以下图例)
二价/半衰期延长的/C-端延伸(2)	[c-Met]- L_1-[c-Met]- L_2-[SA] -X(n) [c-Met]- L_1-[SA]- L_2-[c-Met] -X(n) [SA]- L_1-[c-Met]- L_2-[c-Met] -X(n)	存在的至少一个[c-Met]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1 = (参见以下图例) L_2 = (参见以下图例) X(n) = (参见以下图例)

[0871]

表 Y (续)

多肽/构建体(1)	通式	ISV 结构单元和接头
双特异性(3)	[c-Met]- L_1-[Nb] [Nb]- L_1-[c-Met] [c-Met]- L_1- [c-Met]- L_2-[Nb] [c-Met]- L_1- [Nb]- L_2-[c-Met] [Nb]- L_1- [c-Met]- L_2-[c-Met]	存在的至少一个[c-Met]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) L_1 = (参见以下图例) L_2 = (参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)
双特异性/C-端延伸(3)	[c-Met]- L_1-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[c-Met] -X(n) [c-Met]- L_1- [c-Met]- L_2-[Nb] -X(n) [c-Met]- L_1- [Nb]- L_2-[c-Met] -X(n) [Nb]- L_1- [c-Met]- L_2-[c-Met] -X(n)	存在的至少一个[c-Met]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) L_1 = (参见以下图例) L_2 = (参见以下图例) X(n) = (参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)
双特异性/半衰期延长的(3)	[c-Met]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] [c-Met]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[c-Met] [Nb]- L_1-[c-Met] - L_2-[SA] [SA]- L_1-[c-Met] - L_2-[Nb]	存在的至少一个[c-Met]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1，L_2，L_3(参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)

[0872]



[0873]

表 Y (续)

多肽/构建体(1)	通式	ISV 结构单元和接头
双特异性/半衰期延长的(3)	[c-Met]- L_1- [c-Met]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] [Nb]- L_1- [c-Met]- L_2-[c-Met] - L_3-[SA] [SA]-L_1-[c-Met]- L_2- [c-Met]- L_3-[Nb] [SA]-L_1-[c-Met]- L_2- [Nb]- L_3-[c-Met] [c-Met]- L_1- [Nb]- L_2-[c-Met]-L_3-[SA]	存在的至少一个[c-Met]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1，L_2，L_3(参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)
双特异性/半衰期延长的/C-端延伸(3)	[c-Met]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] -X(n) [c-Met]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[c-Met] -X(n) [Nb]- L_1-[c-Met] - L_2-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[c-Met] - L_2-[Nb] -X(n) [SA]- L_1- [Nb] - L_2-[c-Met] -X(n) [c-Met]- L_1- [c-Met]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] -X(n) [Nb]- L_1- [c-Met]- L_2-[c-Met] - L_3-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[c-Met]- L_2- [c-Met]- L_3-[Nb] -X(n) [SA]- L_1-[c-Met]- L_2- [Nb]- L_3-[c-Met]-X(n) [c-Met]- L_1- [Nb]- L_2-[c-Met] -L_3 -[SA]-X(n)	存在的至少一个[c-Met]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1，L_2，L_3(参见以下图例) X(n) = (参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)

[0874]

表 Y (续)

图例： - [SA]是针对(人)血清白蛋白的 ISV，优选是针对(人)血清白蛋白的本发明的 ISV，更优选是 SEQ ID NO: 46 或 61 中的一个或甚至更优选是 SEQ ID NO: 47、54、62、69、78、86、109、116、123、130 或 496 至 513 的本发明的 ISVD 中的一个。 - L_1，L_2 和 L_3 中的每个(独立地)是合适的接头。L_1，L_2 和 L_3 中的每个可以(独立地)存在或不存在。合适的接头的非限制性实例是本文中涉及的 gly-ser 接头，如 9GS、30GS 或 35GS 接头。 - X(n) = C-端延伸，如本文中和/或 WO 12/175741 中所述的 C-端延伸 - [Nb]是针对另一个治疗靶标的 ISV。
注意： ([1]) 在该表中： - "*单价*"通常是指包含单个针对 c-Met 的 ISV 的多肽/构建体。这些还可以包含半衰期延长的 ISV (如针对血清白蛋白的 ISV)。 - "*二价*"通常是指包含两个针对 c-Met 的 ISV (其可以是相同的或不同的)的多肽/构建体。这些同样还可以包含半衰期延长的 ISV (如针对血清白蛋白的 ISV)。 - "*双特异性*"通常是指包含至少一个(如 1 或 2 个)针对 c-Met 的 ISV 和至少一个(如 1 或 2 个)针对治疗靶标的其他 ISV 的多肽/构建体。这些还可以包含半衰期延长的 ISV (如针对血清白蛋白的 ISV)。 - 在该表中描述的多肽/构建体中，存在的至少一个针对 c-Met 的 ISV 是本发明的 ISV，并且优选地此种多肽/构建体中存在的所有针对 c-Met 的 ISV 都是本发明的 ISV。此外，当半衰期延长的 ISV 和/或针对另一个

[0875]

治疗靶标的 ISV 存在于此种多肽/构建体中时，这些中的每个(并且优选地这些中的所有)还可以是(并且优选是)本发明的 ISV

(2)：该表中的所有“二价”构建体还可以是双互补位的，这意味着其包含至少两个(如两个)针对 c-Met 的 ISV，所述 ISV 针对 c-Met 上的不同表位。

(3)：如对于技术人员来说是清楚的，与列出的那些不同的其他/另外的双特异性构建体可以使用提及的结构单元和接头制备。

(4)优选地，存在的各[c-Met]独立地选自 SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495。此外，存在的[c-Met]可以是相同的或不同的；在双互补位多肽/构建体中，其将针对 c-Met 上的不同表位。

(5) 该栏中通过引用 SEQ ID 提及的各多肽/构建体形成本发明的单独的具体方面。

[0876] 实施例16:针对RANK-L的VH结构域(并且特别是纳米抗体)及包含其的本发明的化合物。

[0877] 在一个具体方面，本发明的VH结构域(并且特别是本发明的ISVD并 且更特别地本发明的纳米抗体)和本发明的化合物可以针对RANK-L。

[0878] 此种针对RANK-L的本发明的VH结构域将通常包含：(i)合适的框架 序列，所述框架序列合适地包含如本文中所述的本发明的氨基酸残基/突变； 以及(ii)CDR序列，所述CDR序列允许本发明的VH结构域特异性结合 RANK-L。此外，此种针对RANK-L的本发明的VH结构域还可以合适地 具有如本文中所述的C-端延伸，特别是当所述VH结构域是单价的或形成 其中存在所述VH结构域的本发明的化合物的C-末端时(同样，如本文中进 一步描述的)。此种针对RANK-L的本发明的VH结构域还可以是如本文中 进一步描述的，并且可以特别地是ISVD。

[0879] 同样，关于本文中所述的本发明的其他方面和实施方案，当具体的 ISVD(如该实施例中所述的针对RANK-L的ISVD)或包含其的化合物被说 成是“根据本发明的”或“如本文中进一步描述的”时，本文中对于本发明的 ISVD或化合物一般性描述的优选方面/实施方案和优先选择同样特别地分 别适用于所述具体的ISVD或化合物，除非明确另有所指或除非具体的技术 背景另有所需。

[0880] 因此，在特别的方面中，本发明涉及针对RANK-L的VH结构域(并且 特别是ISVD)，其中(i)位置112是K或Q；或(ii)位置110是K或Q并且 位置11是V；或(iii)位置89是T；或(iv)位置89是L并且位置110是K 或Q；或(v)位置11是V并且位置89是L；或(i)至(v)的任何合适的组合。特别地，在此种针对RANK-L的VH结构域中：

[0881] -位置11处的氨基酸残基优选地选自L、V或K(并且最优选是V)； 并且

[0882] -位置14处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P；并且

[0883] -位置41处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P；并且

[0884] -位置89处的氨基酸残基优选地合适地选自T、V或L；并且

[0885] -位置108处的氨基酸残基优选地合适地选自Q或L；并且

[0886] -位置110处的氨基酸残基优选地合适地选自T、K或Q；并且

[0887] -位置112处的氨基酸残基优选地合适地选自S、K或Q；

[0888] 以致(i)位置112是K或Q；或(ii)位置110是K或Q并且位置11是 V；或(iii)位置89是T；或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q；或(v) 位置11是V并且位置89是L；或(i)至(v)的任何合适的组合。

[0889] 针对RANK-L的本发明的VH结构域还可以是如本文中所述的并且同 样可以特别地是针对RANK-L的ISVD(并且更特别地是纳米抗体)或包含 至少一种此种ISVD的蛋白质、多肽或其他化合物或构建体。此种蛋白质、 多肽或其他化合物或构建体还可以是如本文中进一步描述的，并且可以例 如具有增加的半衰期(即如本文中所述的，例如表示为t1/2β的在人受试者 中至少1天、优选地至少3天、更优选地至少7天、如至少10天的半衰期)， 并且为此可以例如包含结合血清白蛋白的纳米抗体，其还可以是结合血清 白蛋白的本发明的纳米抗体(同样，如本文中所述的)。

[0890] 此外，此种ISVD可以合适地具有C-端延伸(如本文中和WO 12/175741 中进一步描述的)，特别是在所述ISVD形成包含其的蛋白质、多肽或其他 化合物或构建体的C-末端时(同样，如本文中进一步描述的)。

[0891] 在一个优选的方面，针对RANK-L的本发明的VH结构域包含(i)CDR1 序列，所述

CDR1序列是序列SEQ ID NO:389(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO:389具有仅一个氨基酸差异的氨基酸序列;(ii)CDR2序列,所述 CDR2序列是序列SEQ ID NO:390(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO: 390具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列;和(iii)CDR3序列,所述 CDR3序列是序列SEQ ID NO:391(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO: 391具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列。

[0892] 更优选地,在根据该方面的针对RANK-L的本发明的VH结构域中: (i)CDR1是SEQ ID NO:389;(ii)CDR2是SEQ ID NO:390;并且(iii)CDR3 是SEQ ID NO:391。

[0893] 在一个具体方面,针对RANK-L的本发明的纳米抗体是SEQ ID NO: 388的纳米抗体的变体(与SEQ ID NO:388具有至少90%序列同一性,如至 少95%序列同一性),其中:

[0894] -位置11处的氨基酸残基优选地选自L、V或K(并且最优选是V); 并且

[0895] -位置14处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0896] -位置41处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0897] -位置89处的氨基酸残基优选地合适地选自T、V或L;并且

[0898] -位置108处的氨基酸残基优选地合适地选自Q或L;并且

[0899] -位置110处的氨基酸残基优选地合适地选自T、K或Q;并且

[0900] -位置112处的氨基酸残基优选地合适地选自S、K或Q;

[0901] 以致(i)位置112是K或Q;或(ii)位置110是K或Q并且位置11是 V;或(iii)位置89是T;或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q;或(v) 位置11是V并且位置89是L;或(i)至(v)的任何合适的组合。此种ISV的 CDR优选是如前两段中所限定的。

[0902] 针对RANK-L的本发明的纳米抗体的一些特别优选的而非限制性的实 例在图19中作为SEQ ID NO:392至405列出;并且这些纳米抗体中的每 个形成本发明另外的方面。

[0903] 本发明还涉及针对RANK-L的本发明的化合物,其包含SEQ ID NO: 392至405的本发明的纳米抗体中的至少一个(如一个、两个或三个)。此种 针对RANK-L的本发明的化合物同样可以是如本文中进一步描述的,并且 因此例如可以包含合适的接头,可以包含如本文中所述的C-端延伸,并且 可以是半衰期延长的(例如因为其包含针对人血清白蛋白的纳米抗体,如(优 选地)针对人血清白蛋白的本发明的纳米抗体)。参见下表Z。

[0904] 针对RANK-L的本发明的化合物的一些特别优选的实例在图29中作为 SEQ ID NO:694至729给出;并且这些化合物中的每个形成本发明的另外 的方面。因此,在另一个方面,本发明涉及针对RANK-L并且具有选自由 以下组成的组的氨基酸序列的多肽:SEQ ID NO:694至729。

[0905] 更通常地,针对RANK-L的本发明的化合物可以是如WO 2008/142164 中所述的,但是包含本发明的ISV。其还可以用于WO 2008/142164中所述 的用途。

[0906]

表 Z：针对 RANK-L 的本发明的化合物的实例。

多肽/构建体(1)	通式	ISV 结构单元和接头
单价	[RANK-L]	[RANK-L] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个
单价/C-端延伸	[RANK-L]-X(n)	[RANK-L] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个
单价/半衰期延长的	[RANK-L]- L_1 –[SA] [SA]- L_1 –[RANK-L]	[RANK-L] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个 [SA] = (参见以下图例) L_1 = (参见以下图例)
单价/半衰期延长的/C-端延伸	[RANK-L] - L_1 - [SA]-X(n) [SA]- L_1-[RANK-L] -X(n)	[RANK-L] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个 [SA] = (参见以下图例) L_1 = (参见以下图例) X(n) = (参见以下图例)

[0907]

二价([2])	[RANK-L]- L_1-[RANK-L]	存在的至少一个[RANK-L]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个([4]) L_1 = (参见以下图例)

表 Z (续)

多肽/构建体([1])	**通式**	**ISV 结构单元和接头**
二价/C-端延伸([2])	[RANK-L]- L_1-[RANK-L] -X(n)	至少一个[RANK-L] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个([4]) L_1 = (参见以下图例) X(n) = (参见以下图例)
二价/半衰期延长的([2])	[RANK-L]- L_1-[RANK-L]- L_2-[SA] [RANK-L]- L_1-[SA]- L_2-[RANK-L] [SA]- L_1-[RANK-L]- L_2-[RANK-L]	存在的至少一个[RANK-L]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个([4]) [SA] = (参见以下图例) L_1 = (参见以下图例) L_2 = (参见以下图例)
二价/半衰期延长的/	[RANK-L]- L_1-[RANK-L]- L_2-[SA] -X(n) [RANK-L]- L_1-[SA]- L_2-[RANK-L] -X(n) [SA]- L_1-[RANK-L]- L_2-[RANK-L] -X(n)	存在的至少一个[RANK-L]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个([4]) [SA] = (参见以下图例)

[0908]

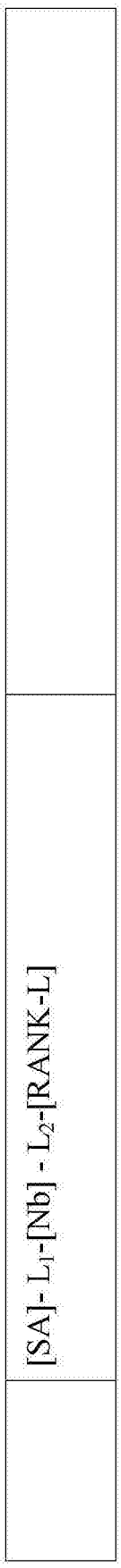
C-端延伸 (2)	L_1=(参见以下图例) L_2=(参见以下图例) X(n)=(参见以下图例)

[0909]

表 Z (续)

多肽/构建体(1)	通式	ISV 结构单元和接头
双特异性(3)	[RANK-L]- L_1-[Nb] [Nb]- L_1-[RANK-L] [RANK-L]- L_1- [RANK-L]- L_2-[Nb] [RANK-L]- L_1- [Nb]- L_2-[RANK-L] [Nb]- L_1- [RANK-L]- L_2-[RANK-L]	存在的至少一个[RANK-L]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) L_1 = (参见以下图例) L_2 = (参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)
双特异性/C-端延伸(3)	[RANK-L]- L_1-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[RANK-L] -X(n) [RANK-L]- L_1- [RANK-L]- L_2-[Nb] -X(n) [RANK-L]- L_1- [Nb]- L_2-[RANK-L] -X(n) [Nb]- L_1- [RANK-L]- L_2-[RANK-L] -X(n)	存在的至少一个[RANK-L]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) L_1 = (参见以下图例) L_2 = (参见以下图例) X(n) = (参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)
双特异性/半衰期延长的(3)	[RANK-L]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] [RANK-L]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[RANK-L] [Nb]- L_1-[RANK-L] - L_2-[SA] [SA]- L_1-[RANK-L] - L_2-[Nb]	存在的至少一个[RANK-L]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1，L_2，L_3(参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)

[0910]



[0911]

表 Z (续)

多肽/构建体(1)	通式	ISV 结构单元和接头
双特异性/半衰期延长的(3)	[RANK-L]- L_1- [RANK-L]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] [Nb]- L_1- [RANK-L]- L_2-[RANK-L] - L_3-[SA] [SA]-L_1-[RANK-L]- L_2- [RANK-L]- L_3-[Nb] [SA]-L_1-[RANK-L]- L_2- [Nb]- L_3-[RANK-L] [RANK-L]- L_1- [Nb]- L_2-[RANK-L]-L_3-[SA]	存在的至少一个[RANK-L]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1，L_2，L_3(参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)
双特异性/半衰期延长的/C-端延伸(3)	[RANK-L]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] -X(n) [RANK-L]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[RANK-L] -X(n) [Nb]- L_1-[RANK-L] - L_2-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[RANK-L] - L_2-[Nb] -X(n) [SA]- L_1- [Nb] - L_2-[RANK-L] -X(n) [RANK-L]- L_1- [RANK-L]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] -X(n) [Nb]- L_1- [RANK-L]- L_2-[RANK-L] - L_3-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[RANK-L]- L_2- [RANK-L]- L_3-[Nb]	存在的至少一个[RANK-L]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1，L_2，L_3(参见以下图例) X(n) = (参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)

[0912]

	-X(n) [SA]- L_1-[RANK-L]- L_2- [Nb]- L_3-[RANK-L]-X(n) [RANK-L]- L_1- [Nb]- L_2-[RANK-L] -L_3 -[SA]-X(n)	

[0913]

表 Z (续)

图例： - [SA]是针对(人)血清白蛋白的 ISV，优选是针对(人)血清白蛋白的本发明的 ISV，更优选是 SEQ ID NO: 46 或 61 中的一个或甚至更优选是 SEQ ID NO: 47、54、62、69、78、86、109、116、123、130 或 496 至 513 的本发明的 ISVD 中的一个。 - L_1，L_2 和 L_3 中的每个(独立地)是合适的接头。L_1，L_2 和 L_3 中的每个可以(独立地)存在或不存在。合适的接头的非限制性实例是本文中涉及的 gly-ser 接头，如 9GS、30GS 或 35GS 接头。 - X(n) = C-端延伸，如本文中和/或 WO 12/175741 中所述的 C-端延伸 - [Nb]是针对另一个治疗靶标的 ISV。
注意： (1) 在该表中： - "*单价*"通常是指包含单个针对 RANK-L 的 ISV 的多肽/构建体。这些还可以包含半衰期延长的 ISV (如针对血清白蛋白的 ISV)。 - "*二价*"通常是指包含两个针对 RANK-L 的 ISV (其可以是相同的或不同的)的多肽/构建体。这些同样还可以包含半衰期延长的 ISV (如针对血清白蛋白的 ISV)。 - "*双特异性*"通常是指包含至少一个(如 1 或 2 个)针对 RANK-L 的 ISV 和至少一个(如 1 或 2 个)针对治疗靶标的其他 ISV 的多肽/构建体。这些还可以包含半衰期延长的 ISV (如针对血清白蛋白的 ISV)。 - 在该表中描述的多肽/构建体中，存在的至少一个针对 RANK-L 的 ISV 是本发明的 ISV，并且优选地此种多肽/构建体中存在的所有针对 RANK-L 的 ISV 都是本发明的 ISV。此外，当半衰期延长的 ISV 和/或针

[0914]

对另一个治疗靶标的 ISV 存在于此种多肽/构建体中时，这些中的每个(并且优选地这些中的所有)还可以是(并且优选是)本发明的 ISV

(2)：该表中的所有“二价”构建体还可以是双互补位的，这意味着其包含至少两个(如两个)针对 RANK-L 的 ISV，所述 ISV 针对 RANK-L 上的不同表位。

(3)：如对于技术人员来说是清楚的，与列出的那些不同的其他/另外的双特异性构建体可以使用提及的结构单元和接头制备。

(4)优选地，存在的各[RANK-L]独立地选自 SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495。此外，存在的[RANK-L]可以是相同的或不同的；在双互补位多肽/构建体中，其将针对 RANK-L 上的不同表位。

(5) 该栏中通过引用 SEQ ID 提及的各多肽/构建体形成本发明的单独的具体方面。

[0915] 实施例17：针对CXCR-7的VH结构域(并且特别是纳米抗体)及包含其的本发明的化合物。

[0916] 在一个具体方面，本发明的VH结构域(并且特别是本发明的ISVD并 且更特别地本发明的纳米抗体)和本发明的化合物可以针对CXCR-7。

[0917] 此种针对CXCR-7的本发明的VH结构域将通常包含：(i)合适的框架 序列，所述框架序列合适地包含如本文中所述的本发明的氨基酸残基/突变； 以及(ii)CDR序列，所述CDR序列允许本发明的VH结构域特异性结合 CXCR-7。此外，此种针对CXCR-7的本发明的VH结构域还可以合适地具 有如本文中所述的C-端延伸，特别是当所述VH结构域是单价的或形成其 中存在所述VH结构域的本发明的化合物的C-末端时(同样，如本文中进一 步描述的)。此种针对CXCR-7的本发明的VH结构域还可以是如本文中进 一步描述的，并且可以特别地是ISVD。

[0918] 同样，关于本文中所述的本发明的其他方面和实施方案，当具体的 ISVD(如该实施例中所述的针对CXCR-7的ISVD)或包含其的化合物被说 成是“根据本发明的”或“如本文中进一步描述的”时，本文中对于本发明的 ISVD或化合物一般性描述的优选方面/实施方案和优先选择同样特别地分 别适用于所述具体的ISVD或化合物，除非明确另有所指或除非具体的技术 背景另有所需。

[0919] 因此，在特别的方面中，本发明涉及针对CXCR-7的VH结构域(并且 特别是ISVD)，其中(i)位置112是K或Q；或(ii)位置110是K或Q并且 位置11是V；或(iii)位置89是T；或(iv)位置89是L并且位置110是K 或Q；或(v)位置11是V并且位置89是L；或(i)至(v)的任何合适的组合。特别地，在此种针对CXCR-7的VH结构域中：

[0920] -位置11处的氨基酸残基优选地选自L、V或K(并且最优选是V)； 并且

[0921] -位置14处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P；并且

[0922] -位置41处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P；并且

[0923] -位置89处的氨基酸残基优选地合适地选自T、V或L；并且

[0924] -位置108处的氨基酸残基优选地合适地选自Q或L；并且

[0925] -位置110处的氨基酸残基优选地合适地选自T、K或Q；并且

[0926] -位置112处的氨基酸残基优选地合适地选自S、K或Q；

[0927] 以致(i)位置112是K或Q；或(ii)位置110是K或Q并且位置11是 V；或(iii)位置89是T；或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q；或(v) 位置11是V并且位置89是L；或(i)至(v)的任何合适的组合。

[0928] 针对CXCR-7的本发明的VH结构域还可以是如本文中所述的并且同 样可以特别地是针对CXCR-7的ISVD(并且更特别地是纳米抗体)或包含至 少一种此种ISVD的蛋白质、多肽或其他化合物或构建体。此种蛋白质、多 肽或其他化合物或构建体还可以是如本文中进一步描述的，并且可以例如 具有增加的半衰期(即如本文中所述的，例如表示为t1/2β的在人受试者中 至少1天、优选地至少3天、更优选地至少7天、如至少10天的半衰期)， 并且为此可以例如包含结合血清白蛋白的纳米抗体，其还可以是结合血清 白蛋白的本发明的纳米抗体(同样，如本文中所述的)。

[0929] 此外，此种ISVD可以合适地具有C-端延伸(如本文中和WO 12/175741 中进一步描述的)，特别是在所述ISVD形成包含其的蛋白质、多肽或其他 化合物或构建体的C-末端时(同样，如本文中进一步描述的)。

[0930] 在一个优选的方面，针对CXCR-7的本发明的VH结构域包含(i)CDR1 序列，所述

CDR1序列是序列SEQ ID NO:407(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO:407具有仅一个氨基酸差异的氨基酸序列;(ii)CDR2序列,所述 CDR2序列是序列SEQ ID NO:408(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO: 408具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列;和(iii)CDR3序列,所述 CDR3序列是序列SEQ ID NO:409(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO: 409具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列。

[0931] 更优选地,在根据该方面的针对CXCR-7的本发明的VH结构域中:(i) CDR1是SEQ ID NO:407;(ii)CDR2是SEQ ID NO:408;并且(iii)CDR3 是SEQ ID NO:409。

[0932] 在一个具体方面,针对CXCR-7的本发明的纳米抗体是SEQ ID NO:406 的纳米抗体的变体(与SEQ ID NO:406具有至少90%序列同一性,如至少 95%序列同一性),其中:

[0933] -位置11处的氨基酸残基优选地选自L、V或K(并且最优选是V); 并且

[0934] -位置14处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0935] -位置41处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0936] -位置89处的氨基酸残基优选地合适地选自T、V或L;并且

[0937] -位置108处的氨基酸残基优选地合适地选自Q或L;并且

[0938] -位置110处的氨基酸残基优选地合适地选自T、K或Q;并且

[0939] -位置112处的氨基酸残基优选地合适地选自S、K或Q;

[0940] 以致(i)位置112是K或Q;或(ii)位置110是K或Q并且位置11是 V;或(iii)位置89是T;或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q;或(v) 位置11是V并且位置89是L;或(i)至(v)的任何合适的组合。此种ISV的 CDR优选是如前两段中所限定的。

[0941] 在另一个优选的方面,针对CXCR-7的本发明的VH结构域包含(i) CDR1序列,所述CDR1序列是序列SEQ ID NO:425(其是优选的)或是与 序列SEQ ID NO:425具有仅一个氨基酸差异的氨基酸序列;(ii)CDR2序列, 所述CDR2序列是序列SEQ ID NO:426(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO:426具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列;和(iii)CDR3序列, 所述CDR3序列是序列SEQ ID NO:427(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO:427具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列。

[0942] 更优选地,在根据该方面的针对CXCR-7的本发明的VH结构域中:(i) CDR1是SEQ ID NO:425;(ii)CDR2是SEQ ID NO:426;并且(iii)CDR3 是SEQ ID NO:427。

[0943] 在一个具体方面,针对CXCR-7的本发明的纳米抗体是SEQ ID NO:424 的纳米抗体的变体(与SEQ ID NO:424具有至少90%序列同一性,如至少 95%序列同一性),其中:

[0944] -位置11处的氨基酸残基优选地选自L、V或K(并且最优选是V); 并且

[0945] -位置14处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0946] -位置41处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0947] -位置89处的氨基酸残基优选地合适地选自T、V或L;并且

[0948] -位置108处的氨基酸残基优选地合适地选自Q或L;并且

[0949] -位置110处的氨基酸残基优选地合适地选自T、K或Q;并且

[0950] -位置112处的氨基酸残基优选地合适地选自S、K或Q;

[0951] 以致(i)位置112是K或Q;或(ii)位置110是K或Q并且位置11是 V;或(iii)位置89是T;或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q;或(v) 位置11是V并且位置89是L;或(i)至(v)的任何合适的组合。同样,此种 ISV的CDR优选是如前两段中所限定的。

[0952] 针对CXCR-7的本发明的纳米抗体的一些特别优选的而非限制性的实 例在图20A中作为SEQ ID NO:410至423列出并且在图20B中作为SEQ ID NO:428至441列出;并且这些纳米抗体中的每个形成本发明另外的方面。

[0953] 本发明还涉及针对CXCR-7的本发明的化合物,其包含SEQ ID NO:410 至423和/或428至441的本发明的纳米抗体中的至少一个(如一个、两个或 三个)。此种针对CXCR-7的本发明的化合物同样可以是如本文中进一步描 述的,并且因此例如可以包含合适的接头,可以包含如本文中所述的C-端 延伸,并且可以是半衰期延长的(例如因为其包含针对人血清白蛋白的纳米 抗体,如(优选地)针对人血清白蛋白的本发明的纳米抗体)。参见下表AA。

[0954] 如例如WO2012/130874中所述的,一类特别优选的针对CXCR7的基 于纳米抗体的化合物是双互补位化合物。因此,在本发明的一个方面,针 对CXCR-7的本发明的化合物是双互补位构建体,其包含一个SEQ ID NO: 406的ISV或(优选地)来源于SEQ ID NO:406的本发明的ISV(如该实施例 17中所述)和一个SEQ ID NO:424的ISV或(优选地)来源于SEQ ID NO:424 的本发明的ISV(如该实施例17中所述),前提是这些ISV中的至少一个(并 且优选两个)是本发明的ISV。此种双互补位构建体还可以是半衰期延长的 (即借助于结合血清白蛋白的ISV)。

[0955] 更通常地,本发明的化合物针对CXCR-7可以是如WO2012/130874中 所述的,但是包含本发明的ISV。其还可以用于WO2012/130874中所述的 用途。

[0956]

表 AA：针对 CXCR-7 的本发明的化合物的实例。

多肽/构建体(1)	通式	ISV 结构单元和接头
单价	[CXCR-7]	[CXCR-7] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个
单价/C-端延伸	[CXCR-7]-X(n)	[CXCR-7] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个
单价/半衰期延长的	[CXCR-7]- L_1 –[SA] [SA]- L_1 –[CXCR-7]	[CXCR-7] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个 [SA] = (参见以下图例) L_1 = (参见以下图例)
单价/半衰期延长的/C-端延伸	[CXCR-7] - L_1 - [SA]-X(n) [SA]- L_1-[CXCR-7] -X(n)	[CXCR-7] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个 [SA] = (参见以下图例) L_1 = (参见以下图例) X(n) = (参见以下图例)

[0957]

二价[2]	[CXCR-7]- L_1-[CXCR-7]	存在的至少一个[CXCR-7]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个[4] L_1 = (参见以下图例)

[0958]

表 AA (续)

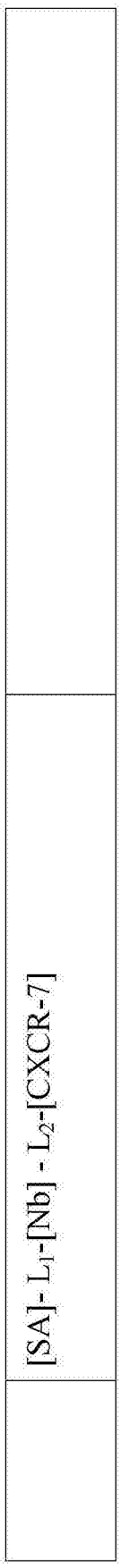
多肽/ 构建体([1])	通式	ISV 结构单元和接头
二价/ C-端延伸 ([2])	[CXCR-7]- L_1-[CXCR-7] -X(n)	至少一个[CXCR-7] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个([4]) L_1 = (参见以下图例) X(n) = (参见以下图例)
二价/ 半衰期延长的([2])	[CXCR-7]- L_1-[CXCR-7]- L_2-[SA] [CXCR-7]- L_1-[SA]- L_2-[CXCR-7] [SA]- L_1-[CXCR-7]- L_2-[CXCR-7]	存在的至少一个[CXCR-7]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个([4]) [SA] = (参见以下图例) L_1 = (参见以下图例) L_2 = (参见以下图例)
二价/ 半衰期延长的/ C-端延伸 ([2])	[CXCR-7]- L_1-[CXCR-7]- L_2-[SA] -X(n) [CXCR-7]- L_1-[SA]- L_2-[CXCR-7] -X(n) [SA]- L_1-[CXCR-7]- L_2-[CXCR-7] -X(n)	存在的至少一个[CXCR-7]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个([4]) [SA] = (参见以下图例) L_1 = (参见以下图例) L_2 = (参见以下图例) X(n) = (参见以下图例)

[0959]

表 AA (续)

多肽/构建体(1)	通式	ISV 结构单元和接头
双特异性(3)	[CXCR-7]- L_1-[Nb] [Nb]- L_1-[CXCR-7] [CXCR-7]- L_1- [CXCR-7]- L_2-[Nb] [CXCR-7]- L_1- [Nb]- L_2-[CXCR-7] [Nb]- L_1- [CXCR-7]- L_2-[CXCR-7]	存在的至少一个[CXCR-7]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) L_1 = (参见以下图例) L_2 = (参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)
双特异性/C-端延伸(3)	[CXCR-7]- L_1-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[CXCR-7] -X(n) [CXCR-7]- L_1- [CXCR-7]- L_2-[Nb] -X(n) [CXCR-7]- L_1- [Nb]- L_2-[CXCR-7] -X(n) [Nb]- L_1- [CXCR-7]- L_2-[CXCR-7] -X(n)	存在的至少一个[CXCR-7]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) L_1 = (参见以下图例) L_2 = (参见以下图例) X(n) = (参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)
双特异性/半衰期延长的(3)	[CXCR-7]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] [CXCR-7]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[CXCR-7] [Nb]- L_1-[CXCR-7] - L_2-[SA] [SA]- L_1-[CXCR-7] - L_2-[Nb]	存在的至少一个[CXCR-7]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1，L_2，L_3(参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)

[0960]



[0961]

表 AA (续)

多肽/构建体(1)	通式	ISV 结构单元和接头
双特异性/半衰期延长的(3)	[CXCR-7]- L_1- [CXCR-7]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] [Nb]- L_1- [CXCR-7]- L_2-[CXCR-7] - L_3-[SA] [SA]-L_1-[CXCR-7]- L_2- [CXCR-7]- L_3-[Nb] [SA]-L_1-[CXCR-7]- L_2- [Nb]- L_3-[CXCR-7] [CXCR-7]- L_1- [Nb]- L_2-[CXCR-7]-L_3-[SA]	存在的至少一个[CXCR-7]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1，L_2，L_3(参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)
双特异性/半衰期延长的/C-端延伸(3)	[CXCR-7]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] -X(n) [CXCR-7]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[CXCR-7] -X(n) [Nb]- L_1-[CXCR-7] - L_2-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[CXCR-7] - L_2-[Nb] -X(n) [SA]- L_1- [Nb] - L_2-[CXCR-7] -X(n) [CXCR-7]- L_1- [CXCR-7]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] -X(n) [Nb]- L_1- [CXCR-7]- L_2-[CXCR-7] - L_3-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[CXCR-7]- L_2- [CXCR-7]- L_3-[Nb]	存在的至少一个[CXCR-7]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1，L_2，L_3(参见以下图例) X(n) = (参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)

[0962]

	-X(n) [SA]- L_1-[CXCR-7]- L_2- [Nb]- L_3-[CXCR-7]-X(n) [CXCR-7]- L_1- [Nb]- L_2-[CXCR-7] -L_3 -[SA]-X(n)	

[0963]

表 AA (续)

图例： - [SA]是针对(人)血清白蛋白的 ISV，优选是针对(人)血清白蛋白的本发明的 ISV，更优选是 SEQ ID NO: 46 或 61 中的一个或甚至更优选是 SEQ ID NO: 47、54、62、69、78、86、109、116、123、130 或 496 至 513 的本发明的 ISVD 中的一个。 - L_1，L_2 和 L_3 中的每个(独立地)是合适的接头。L_1，L_2 和 L_3 中的每个可以(独立地)存在或不存在。合适的接头的非限制性实例是本文中涉及的 gly-ser 接头，如 9GS、30GS 或 35GS 接头。 - X(n) = C-端延伸，如本文中和/或 WO 12/175741 中所述的 C-端延伸 - [Nb]是针对另一个治疗靶标的 ISV。
注意： (1) 在该表中： - "*单价*"通常是指包含单个针对 CXCR-7 的 ISV 的多肽/构建体。这些还可以包含半衰期延长的 ISV (如针对血清白蛋白的 ISV)。 - "*二价*"通常是指包含两个针对 CXCR-7 的 ISV (其可以是相同的或不同的)的多肽/构建体。这些同样还可以包含半衰期延长的 ISV (如针对血清白蛋白的 ISV)。 - "*双特异性*"通常是指包含至少一个(如 1 或 2 个)针对 CXCR-7 的 ISV 和至少一个(如 1 或 2 个)针对治疗靶标的其他 ISV 的多肽/构建体。这些还可以包含半衰期延长的 ISV (如针对血清白蛋白的 ISV)。 - 在该表中描述的多肽/构建体中，存在的至少一个针对 CXCR-7 的 ISV 是本发明的 ISV，并且优选地此种多肽/构建体中存在的所有针对 CXCR-7 的 ISV 都是本发明的 ISV。此外，当半衰期延长的 ISV 和/或针

[0964]

对另一个治疗靶标的 ISV 存在于此种多肽/构建体中时，这些中的每个(并且优选地这些中的所有)还可以是(并且优选是)本发明的 ISV

(2)：该表中的所有“二价”构建体还可以是双互补位的，这意味着其包含至少两个(如两个)针对 CXCR-7 的 ISV，所述 ISV 针对 CXCR-7 上的不同表位。

(3)：如对于技术人员来说是清楚的，与列出的那些不同的其他/另外的双特异性构建体可以使用提及的结构单元和接头制备。

(4)优选地，存在的各[CXCR-7]独立地选自 SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495。此外，存在的[CXCR-7]可以是相同的或不同的；在双互补位多肽/构建体中，其将针对 CXCR-7 上的不同表位。

(5) 该栏中通过引用 SEQ ID 提及的各多肽/构建体形成本发明的单独的具体方面。

[0965] 实施例18:针对A-β的VH结构域(并且特别是纳米抗体)及包含其的本发明的化合物。

[0966] 在一个具体方面，本发明的VH结构域(并且特别是本发明的ISVD并 且更特别地本发明的纳米抗体)和本发明的化合物可以针对A-β。

[0967] 此种针对A-β的本发明的VH结构域将通常包含：(i)合适的框架序列，所述框架序列合适地包含如本文中所述的本发明的氨基酸残基/突变；以及 (ii)CDR序列，所述CDR序列允许本发明的VH结构域特异性结合A-β。此外，此种针对A-β的本发明的VH结构域还可以合适地具有如本文中所 述的C-端延伸，特别是当所述VH结构域是单价的或形成其中存在所述VH 结构域的本发明的化合物的C-末端时(同样，如本文中进一步描述的)。此 种针对A-β的本发明的VH结构域还可以是如本文中进一步描述的，并且 可以特别地是ISVD。

[0968] 同样，关于本文中所述的本发明的其他方面和实施方案，当具体的 ISVD(如该实施例中所述的针对A-β的ISVD)或包含其的化合物被说成是 “根据本发明的”或“如本文中进一步描述的”时，本文中对于本发明的ISVD 或化合物一般性描述的优选方面/实施方案和优先选择同样特别地分别适用 于所述具体的ISVD或化合物，除非明确另有所指或除非具体的技术背景另 有所需。

[0969] 因此，在特别的方面中，本发明涉及针对A-β的VH结构域(并且特别 是ISVD)，其中(i)位置112是K或Q；或(ii)位置110是K或Q并且位置 11是V；或(iii)位置89是T；或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q； 或(v)位置11是V并且位置89是L；或(i)至(v)的任何合适的组合。特别地， 在此种针对A-β的VH结构域中：

[0970] -位置11处的氨基酸残基优选地选自L、V或K(并且最优选是V)； 并且

[0971] -位置14处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P；并且

[0972] -位置41处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P；并且

[0973] -位置89处的氨基酸残基优选地合适地选自T、V或L；并且

[0974] -位置108处的氨基酸残基优选地合适地选自Q或L；并且

[0975] -位置110处的氨基酸残基优选地合适地选自T、K或Q；并且

[0976] -位置112处的氨基酸残基优选地合适地选自S、K或Q；

[0977] 以致(i)位置112是K或Q；或(ii)位置110是K或Q并且位置11是 V；或(iii)位置89是T；或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q；或(v) 位置11是V并且位置89是L；或(i)至(v)的任何合适的组合。

[0978] 针对A-β的本发明的VH结构域还可以是如本文中所述的并且同样可 以特别地是针对A-β的ISVD(并且更特别地是纳米抗体)或包含至少一种此 种ISVD的蛋白质、多肽或其他化合物或构建体。此种蛋白质、多肽或其他 化合物或构建体还可以是如本文中进一步描述的，并且可以例如具有增加 的半衰期(即如本文中所述的，例如表示为t1/2β的在人受试者中至少1天、优选地至少3天、更优选地至少7天、如至少10天的半衰期)，并且为此可 以例如包含结合血清白蛋白的纳米抗体，其还可以是结合血清白蛋白的本 发明的纳米抗体(同样，如本文中所述的)。

[0979] 此外，此种ISVD可以合适地具有C-端延伸(如本文中和WO 12/175741 中进一步描述的)，特别是在所述ISVD形成包含其的蛋白质、多肽或其他 化合物或构建体的C-末端时(同样，如本文中进一步描述的)。

[0980] 在一个优选的方面，针对A-β的本发明的VH结构域包含(i)CDR1序 列，所述CDR1序列是序列SEQ ID NO:461(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO:461具有仅一个氨基酸差异

的氨基酸序列;(ii)CDR2序列,所述 CDR2序列是序列SEQ ID NO:462(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO: 462具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列;和(iii)CDR3序列,所述CDR3序列是序列SEQ ID NO:463(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO: 463具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列。

[0981] 更优选地,在根据该方面的针对A-β的本发明的VH结构域中:(i)CDR1 是SEQ ID NO:461;(ii)CDR2是SEQ ID NO:462;并且(iii)CDR3是SEQ ID NO:463。

[0982] 在一个具体方面,针对A-β的本发明的纳米抗体是SEQ ID NO:460的 纳米抗体的变体(与SEQ ID NO:460具有至少90%序列同一性,如至少95% 序列同一性),其中:

[0983] -位置11处的氨基酸残基优选地选自L、V或K(并且最优选是V); 并且

[0984] -位置14处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0985] -位置41处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0986] -位置89处的氨基酸残基优选地合适地选自T、V或L;并且

[0987] -位置108处的氨基酸残基优选地合适地选自Q或L;并且

[0988] -位置110处的氨基酸残基优选地合适地选自T、K或Q;并且

[0989] -位置112处的氨基酸残基优选地合适地选自S、K或Q;

[0990] 以致(i)位置112是K或Q;或(ii)位置110是K或Q并且位置11是 V;或(iii)位置89是T;或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q;或(v) 位置11是V并且位置89是L;或(i)至(v)的任何合适的组合。此种ISV的 CDR优选是如前两段中所限定的。

[0991] 在另一个优选的方面,针对A-β的本发明的VH结构域包含(i)CDR1 序列,所述CDR1序列是序列SEQ ID NO:479(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO:479具有仅一个氨基酸差异的氨基酸序列;(ii)CDR2序列,所述 CDR2序列是序列SEQ ID NO:480(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO: 480具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列;和(iii)CDR3序列,所述 CDR3序列是序列SEQ ID NO:481(其是优选的)或是与序列SEQ ID NO: 481具有仅一个或两个氨基酸差异的氨基酸序列。

[0992] 更优选地,在根据该方面的针对A-β的本发明的VH结构域中:(i)CDR1 是SEQ ID NO:479;(ii)CDR2是SEQ ID NO:480;并且(iii)CDR3是SEQ ID NO:481。

[0993] 在一个具体方面,针对A-β的本发明的纳米抗体是SEQ ID NO:478的 纳米抗体的变体(与SEQ ID NO:478具有至少90%序列同一性,如至少95% 序列同一性),其中:

[0994] -位置11处的氨基酸残基优选地选自L、V或K(并且最优选是V); 并且

[0995] -位置14处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0996] -位置41处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P;并且

[0997] -位置89处的氨基酸残基优选地合适地选自T、V或L;并且

[0998] -位置108处的氨基酸残基优选地合适地选自Q或L;并且

[0999] -位置110处的氨基酸残基优选地合适地选自T、K或Q;并且

[1000] -位置112处的氨基酸残基优选地合适地选自S、K或Q;

[1001] 以致(i)位置112是K或Q;或(ii)位置110是K或Q并且位置11是 V;或(iii)位置89是T;或(iv)位置89是L并且位置110是K或Q;或(v) 位置11是V并且位置89是L;或(i)至(v)的任何合适的组合。同样,此种 ISV的CDR优选是如前两段中所限定的。

[1002] 针对A-β的本发明的纳米抗体的一些特别优选的而非限制性的实例在 图21A中作

为SEQ ID NO:464至477列出并且在图21B中作为SEQ ID NO: 482至495列出;并且这些纳米抗体中的每个形成本发明另外的方面。

[1003] 本发明还涉及针对A-β的本发明的化合物,其包含SEQ ID NO:464至 477和/或482至495的本发明的纳米抗体中的至少一个(如一个、两个或三 个)。此种针对A-β的本发明的化合物同样可以是如本文中进一步描述的,并且因此例如可以包含合适的接头,可以包含如本文中所述的C-端延伸,并且可以是半衰期延长的(例如因为其包含针对人血清白蛋白的纳米抗体,如(优选地)针对人血清白蛋白的本发明的纳米抗体)。参见下表BB。

[1004] 如例如WO 2006/040153中所述的并且特别地如EP2542579中所述的,一类特别优选的针对A-β的基于纳米抗体的化合物是双互补位化合物。因 此,在本发明的一个方面,针对A-β的本发明的化合物是双互补位构建体,其包含一个SEQ ID NO:460的ISV或(优选地)来源于SEQ ID NO:460的本 发明的ISV(如该实施例17中所述)和一个SEQ ID NO:478的ISV或(优选 地)来源于SEQ ID NO:478的本发明的ISV(如该实施例17中所述),前提 是这些ISV中的至少一个(并且优选两个)是本发明的ISV。此种双互补位构 建体还可以是半衰期延长的(即借助于结合血清白蛋白的ISV)。此种双互补 位构建体的一些具体实例在SEQ ID NO:730至766中给出。

[1005] 针对A-β的本发明的化合物的一些特别优选的实例在图30中作为SEQ ID NO:730至766给出;并且这些化合物中的每个形成本发明的另外的方 面。因此,在另一个方面,本发明涉及针对A-β并且具有选自由以下组成 的组的氨基酸序列的多肽:SEQ ID NO:730至766。更通常地,针对A-β 的本发明的化合物可以是如WO 2006/040153中所述的并且特别是如 EP2542579中所述的,但是包含本发明的ISV。其还可以用于WO 2006/040153和特别地EP2542579中所述的用途。

[1006]

表 BB：针对 A-β 的本发明的化合物的实例。

多肽/构建体(1)	通式	ISV 结构单元和接头
单价	[A-β]	[A-β] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个
单价/C-端延伸	[A-β]-X(n)	[A-β] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个
单价/半衰期延长的	[A-β]- L_1 –[SA] [SA]- L_1 –[A-β]	[A-β] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个 [SA] = (参见以下图例) L_1 = (参见以下图例)
单价/半衰期延长的/C-端延伸	[A-β] - L_1 - [SA]-X(n) [SA]- L_1-[A-β] -X(n)	[A-β] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个 [SA] = (参见以下图例) L_1 = (参见以下图例) X(n) = (参见以下图例)

[1007]

二价[2]	[A-β]- L_1-[A-β]	存在的至少一个[A-β]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个[4] L_1 = (参见以下图例)

[1008]

表 BB (续)

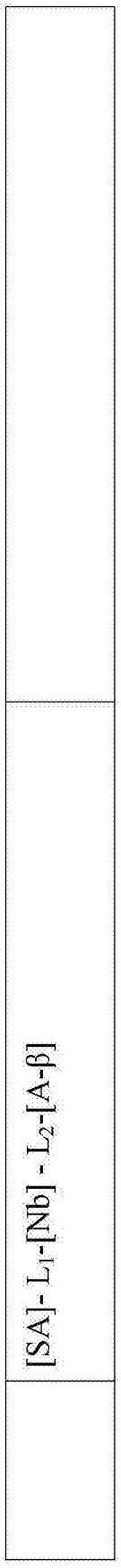
多肽/构建体(1)	通式	ISV 结构单元和接头
二价/C-端延伸(2)	[A-β]- L_1-[A-β] -X(n)	至少一个[A-β] = SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) L_1 =(参见以下图例) X(n) =(参见以下图例)
二价/半衰期延长的(2)	[A-β]- L_1-[A-β]- L_2-[SA] [A-β]- L_1-[SA]- L_2-[A-β] [SA]- L_1-[A-β]- L_2-[A-β]	存在的至少一个[A-β]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] =(参见以下图例) L_1 =(参见以下图例) L_2 =(参见以下图例)
二价/半衰期延长的/C-端延伸(2)	[A-β]- L_1-[A-β]- L_2-[SA] -X(n) [A-β]- L_1-[SA]- L_2-[A-β] -X(n) [SA]- L_1-[A-β]- L_2-[A-β] -X(n)	存在的至少一个[A-β]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] =(参见以下图例) L_1 =(参见以下图例) L_2 =(参见以下图例) X(n) =(参见以下图例)

[1009]

表 BB (续)

多肽/构建体(1)	通式	ISV 结构单元和接头
双特异性(3)	[A-β]- L_1-[Nb] [Nb]- L_1-[A-β] [A-β]- L_1- [A-β]- L_2-[Nb] [A-β]- L_1- [Nb]- L_2-[A-β] [Nb]- L_1- [A-β]- L_2-[A-β]	存在的至少一个[A-β]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) L_1 = (参见以下图例) L_2 = (参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)
双特异性/C-端延伸(3)	[A-β]- L_1-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[A-β] -X(n) [A-β]- L_1- [A-β]- L_2-[Nb] -X(n) [A-β]- L_1- [Nb]- L_2-[A-β] -X(n) [Nb]- L_1- [A-β]- L_2-[A-β] -X(n)	存在的至少一个[A-β]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) L_1 = (参见以下图例) L_2 = (参见以下图例) X(n) = (参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)
双特异性/半衰期延长的(3)	[A-β]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] [A-β]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[A-β] [Nb]- L_1-[A-β] - L_2-[SA] [SA]- L_1-[A-β] - L_2-[Nb]	存在的至少一个[A-β]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1，L_2，L_3(参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)

[1010]



[1011]

表 BB (续)

多肽/构建体(1)	通式	ISV 结构单元和接头
双特异性/半衰期延长的(3)	[A-β]- L_1- [A-β]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] [Nb]- L_1- [A-β]- L_2-[A-β] - L_3-[SA] [SA]-L_1-[A-β]- L_2- [A-β]- L_3-[Nb] [SA]-L_1-[A-β]- L_2- [Nb]- L_3-[A-β] [A-β]- L_1- [Nb]- L_2-[A-β]-L_3-[SA]	存在的至少一个[A-β]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1，L_2，L_3(参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)
双特异性/半衰期延长的/C-端延伸(3)	[A-β]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] -X(n) [A-β]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[A-β] -X(n) [Nb]- L_1-[A-β] - L_2-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[A-β] - L_2-[Nb] -X(n) [SA]- L_1- [Nb] - L_2-[12345] -X(n) [A-β]- L_1- [A-β]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] -X(n) [Nb]- L_1- [A-β]- L_2-[A-β] - L_3-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[A-β]- L_2- [A-β]- L_3-[Nb] -X(n) [SA]- L_1-[A-β]- L_2- [Nb]- L_3-[A-β]-X(n) [A-β]- L_1- [Nb]- L_2-[A-β] -L_3 -[SA]-X(n)	存在的至少一个[A-β]是= SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495 中的一个(4) [SA] = (参见以下图例) L_1，L_2，L_3(参见以下图例) X(n) = (参见以下图例) [Nb] = (参见以下图例)

表 BB (续)

图例： - [SA]是针对(人)血清白蛋白的 ISV，优选是针对(人)血清白蛋白的本发明的 ISV，更优选是 SEQ ID NO: 46 或 61 中的一个或甚至更优选是 SEQ ID NO: 47、54、62、69、78、86、109、116、123、130 或 496 至 513 的本发明的 ISVD 中的一个。 - L_1，L_2 和 L_3 中的每个(独立地)是合适的接头。L_1，L_2 和 L_3 中的每个可以(独立地)存在或不存在。合适的接头的非限制性实例是本文中涉及的 gly-ser 接头，如 9GS、30GS 或 35GS 接头。 - X(n) = C-端延伸，如本文中和/或 WO 12/175741 中所述的 C-端延伸 - [Nb]是针对另一个治疗靶标的 ISV。
注意： ([1]) 在该表中： - "*单价*"通常是指包含单个针对 A-β 的 ISV 的多肽/构建体。这些还可以包含半衰期延长的 ISV (如针对血清白蛋白的 ISV)。 - "*二价*"通常是指包含两个针对 A-β 的 ISV (其可以是相同的或不同的)的多肽/构建体。这些同样还可以包含半衰期延长的 ISV (如针对血清白蛋白的 ISV)。 - "*双特异性*"通常是指包含至少一个(如 1 或 2 个)针对 A-β 的 ISV 和至少一个(如 1 或 2 个)针对治疗靶标的其他 ISV 的多肽/构建体。这些还可以包含半衰期延长的 ISV (如针对血清白蛋白的 ISV)。 - 在该表中描述的多肽/构建体中，存在的至少一个针对 A-β 的 ISV 是本发明的 ISV，并且优选地此种多肽/构建体中存在的所有针对 A-β 的 ISV 都是本发明的 ISV。此外，当半衰期延长的 ISV 和/或针对另一个

[1013]

治疗靶标的 ISV 存在于此种多肽/构建体中时，这些中的每个(并且优选地这些中的所有)还可以是(并且优选是)本发明的 ISV

(2)：该表中的所有“二价”构建体还可以是双互补位的，这意味着其包含至少两个(如两个)针对 A-β 的 ISV，所述 ISV 针对 A-β 上的不同表位。

(3)：如对于技术人员来说是清楚的，与列出的那些不同的其他/另外的双特异性构建体可以使用提及的结构单元和接头制备。

(4)优选地，存在的各[A-β]独立地选自 SEQ ID NO: 464 至 477 和/或 482 至 495。此外，存在的[A-β]可以是相同的或不同的；在双互补位多肽/构建体中，其将针对 A-β 上的不同表位。

(5) 该栏中通过引用 SEQ ID 提及的各多肽/构建体形成本发明的单独的具体方面。

[1014] 实施例19:针对预先存在的抗体的结合,测试抗-A-β构建体。

[1015] 使用本文中所述的一般性方法,针对预先存在的抗体的结合,对三个 半衰期延长

的抗-A-β构建体(具有通式[A-β-1]-9GS-ALB8-9GS-[A-β-2]-A) 进行测试并且相比较。根据本发明的两个构建体在全部三个结构单元中(即 在两个抗-A-β纳米抗体中并且在结合血清白蛋白的纳米抗体中)都指示本发 明的突变。参比构建体(SEQ ID NO:766)在任何结构单元中都不具有本发明 的突变。测试的所有构建体都具有C-端丙氨酸。结果在表CC-1和图31A 中给出。

[1016] 表CC-1:针对预先存在的抗体的结合,对抗-A-β构建体进行测试

[1017]

在92份样品(健康受试者)上测试的纳米抗体	图30A中的参考号	125秒的结合水平<10 RU	125秒的结合水平<20 RU	125秒的结合水平>20 RU
SEQ ID NO: 766 (参比)	(1)	0	1	91
SEQ ID NO: 733 (发明: L11V + V89L)	(2)	11	41	51
SEQ ID NO: 749 (发明: L11V + V89L + T110K)	(3)	16	56	36

[1018] 存在于构建体的C-末端处的抗-A-β纳米抗体也作为单价构建体(具有 C-端丙氨酸)被单独测试。结果在表CC-2和图31A中给出。

[1019] 表CC-2:针对预先存在的抗体的结合,对单价抗-A-β纳米抗体进行测试

[1020]

在145份样品(健康受试者)上测试的纳米抗体	图30A中的参考号	125秒的结合水平<10 RU	125秒的结合水平<20 RU	125秒的结合水平>20 RU
SEQ ID NO: 478 (参比) (*)	(1)	67	87	58
SEQ ID NO:489 (发明：L11V + V89L) (*)	(2)	74	103	42
SEQ ID NO: 490 (发明：L11V + V89L + T110K) (*)	(3)	116	138	7
(*) 全部三个测试的单价纳米抗体都具有添加的C-端丙氨酸				

[1021] 实施例20：本发明的血清白蛋白结合物的概览

[1022] 以下表DD和EE给出了分别基于A1b-8(表DD)和A1b-23(表EE)的本 发明的结合血清白蛋白的纳米抗体的一些优选的而非限制性的实例。

[1023] 如提及的，本发明还涉及多肽，蛋白质，化合物或构建体(并且特别是 本发明的化合物)，其包含下表DD或EE中列出的结合血清白蛋白的纳米 抗体之一。此种多肽、蛋白质、化合物或构建体(并且特别是本发明的化合 物)还可以包含针对至少一个治疗靶标的至少一个(如一个、两个或三个)结 合结构域或结合单元(如ISVD，并且特别是本发明的ISV)。此种多肽、蛋 白质、化合物或构建体对于治疗靶标同样可以合适地是单特异性、双特异 性或三特异性的，并且可以是二价、三价、四价或更高价的。其通常还将 含有合适的接头，并且可以包含如本文中所述的C-端延伸。

[1024] 特别地，此种多肽、蛋白质、化合物或构建体可以是本发明的化合物(如 本文中所述的)和/或可以是如本文中对于本发明的化合物进一步描述的(包 括本发明的化合物的优选的实施方案。因此，包含ISVD并且特别是包含纳 米抗体的化合物是特别优选的)。因此，包含表DD或EE中列出的结合血 清白蛋白的纳米抗体之一的本发明的化合物形成本发明另外的方面。

[1025]

表 DD：根据本发明的 Alb-8 (参比)和 Alb-8 变体

SEQ ID NO:	变体	序列
46	Alb-8 (WO 06/122787)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
496	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
497	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSS
498	110K	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
499	110Q	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSS
47	112K	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKS
54	112Q	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQS
78	89T	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS

[1026]

表 DD (续):

SEQ ID NO:	变体	序列
109	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
123	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
500	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSS
501	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
502	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSS
503	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKS
504	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQS

[1027]

表 EE：根据本发明的 Alb-23 (参比)和 Alb-23 变体

SEQ ID NO:	变体	序列
61	Alb-23 (WO 12/175400)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
505	89L + 110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
506	89L + 110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSS
507	110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
508	110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSS
62	112K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKS
69	112Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQS
86	89T	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTACYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS

[1028]

表 EE (续):

SEQ ID NO:	变体	序列
116	11V + 89L	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
130	11V + 89L + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
309	11V + 89L + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSS
310	11V + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
311	11V + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSS
312	11V + 112K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKS
313	11V + 112Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQS

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

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

图1

SEQ ID NO:1	C-末端	VTVKS
SEQ ID NO:2	C-末端	VTVQS
SEQ ID NO:3	FR4 序列	WGQGTQVTVKS
SEQ ID NO:4	FR4 序列	WGKGTLVTVKS
SEQ ID NO:5	FR4 序列	RGQGTRVTVKS
SEQ ID NO:6	FR4 序列	WGLGTQVTISS
SEQ ID NO:7	FR4 序列	GSQGTQVTVKS
SEQ ID NO:8	FR4 序列	LRGGTQVTVKS
SEQ ID NO:9	FR4 序列	RGQGTLVTVKS
SEQ ID NO:10	FR4 序列	RSRGIQVTVKS
SEQ ID NO:11	FR4 序列	WGKGTQVTVKS
SEQ ID NO:12	FR4 序列	WGQGTQVTVQS
SEQ ID NO:13	FR4 序列	WGKGTLVTVQS
SEQ ID NO:14	FR4 序列	RGQGTRVTVQS
SEQ ID NO:15	FR4 序列	WGLGTQVTISS
SEQ ID NO:16	FR4 序列	GSQGTQVTVQS
SEQ ID NO:17	FR4 序列	LRGGTQVTVQS
SEQ ID NO:18	FR4 序列	RGQGTLVTVQS
SEQ ID NO:19	FR4 序列	RSRGIQVTVQS
SEQ ID NO:20	FR4 序列	WGKGTQVTVQS
SEQ ID NO:21	具有 C-端延伸 的 C-末端	VTVKS$(X)_n$

图2

SEQ ID NO:22	具有C-端延伸的C-末端	VTVQS(X)$_n$
SEQ ID NO:23	具有C-端延伸的FR4序列	WGQGTQVTVKS(X)$_n$
SEQ ID NO:24	具有C-端延伸的FR4序列	WGKGTLVTVKS(X)$_n$
SEQ ID NO:25	具有C-端延伸的FR4序列	RGQGTRVTVKS(X)$_n$
SEQ ID NO:26	具有C-端延伸的FR4序列	WGLGTQVTISS(X)$_n$
SEQ ID NO:27	具有C-端延伸的FR4序列	GSQGTQVTVKS(X)$_n$
SEQ ID NO:28	具有C-端延伸的FR4序列	LRGGTQVTVKS(X)$_n$
SEQ ID NO:29	具有C-端延伸的FR4序列	RGQGTLVTVKS(X)$_n$
SEQ ID NO:30	具有C-端延伸的FR4序列	RSRGIQVTVKS(X)$_n$

图2(续)

SEQ ID NO:31	具有C-端延伸的FR4序列	WGKGTQVTVKS(X)$_n$
SEQ ID NO:32	具有C-端延伸的FR4序列	WGQGTQVTVQS(X)$_n$
SEQ ID NO:33	具有C-端延伸的FR4序列	WGKGTLVTVQS(X)$_n$
SEQ ID NO:34	具有C-端延伸的FR4序列	RGQGTRVTVQS(X)$_n$
SEQ ID NO:35	具有C-端延伸的FR4序列	WGLGTQVTISS(X)$_n$
SEQ ID NO:36	具有C-端延伸的FR4序列	GSQGTQVTVQS(X)$_n$
SEQ ID NO:37	具有C-端延伸的FR4序列	LRGGTQVTVQS(X)$_n$
SEQ ID NO:38	具有C-端延伸的FR4序列	RGQGTLVTVQS(X)$_n$
SEQ ID NO:39	具有C-端延伸的FR4序列	RSRGIQVTVQS(X)$_n$

图2(续)

SEQ ID NO:40	具有C-端延伸的FR4序列	WGKGTQVTVQS(X)$_n$
SEQ ID NO:41	CDR1序列	SFGMS
SEQ ID NO:42	CDR2序列	SISGSGSDTLYADSVKG
SEQ ID NO:43	CDR3序列	GGSLSR
SEQ ID NO:44	参比A	HHHHHHEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
SEQ ID NO:45	参比B来自WO 12/175741的SEQ ID NO:37	HHHHHHEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
SEQ ID NO:46	Alb-8 (WO 06/122787)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
SEQ ID NO:47	Alb-8 + 112K	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKS
SEQ ID NO:48	Alb-8 + 112K + A	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSA
SEQ ID NO:49	Alb-8 + 112K + AA	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSAA
SEQ ID NO:50	Alb-8 + 112K + AAA	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSAAA
SEQ ID NO:51	Alb-8 + 112K + G	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSG
SEQ ID NO:52	Alb-8 + 112K + GG	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSGG

图2(续)

SEQ ID NO:53	Alb-8 + 112K + GGG	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSG GG
SEQ ID NO:54	Alb-8 + 112Q	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQS
SEQ ID NO:55	Alb-8 + 112Q + A	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSA
SEQ ID NO:56	Alb-8 + 112Q + AA	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSA A
SEQ ID NO:57	Alb-8 + 112Q + AAA	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSA AA
SEQ ID NO:58	Alb-8 + 112Q + G	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSG
SEQ ID NO:59	Alb-8 + 112Q + GG	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSG G
SEQ ID NO:60	Alb-8 + 112Q + GGG	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSG GG
SEQ ID NO:61	Alb-23 (WO 12/175400)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
SEQ ID NO:62	Alb-23 + 112K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKS
SEQ ID NO:63	Alb-23 + 112K +A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSA
SEQ ID NO:64	Alb-23 + 112K +AA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSA A
SEQ ID NO:65	Alb-23 + 112K +AAA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSA AA

图2(续)

SEQ ID NO:66	Alb-23 + 112K +G	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSG
SEQ ID NO:67	Alb-23 + 112K +GG	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSG G
SEQ ID NO:68	Alb-23 + 112K +GGG	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSG GG
SEQ ID NO:69	Alb-23 + 112Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQS
SEQ ID NO:70	Alb-23 + 112Q +A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSA
SEQ ID NO:71	Alb-23 + 112Q +AA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSA A
SEQ ID NO:72	Alb-23 + 112Q +AAA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSA AA
SEQ ID NO:73	Alb-23 + 112Q +G	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSG
SEQ ID NO:74	Alb-23 + 112Q +GG	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSG G
SEQ ID NO:75	Alb-23 + 112Q +GGG	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSG GG
SEQ ID NO:76	C-末端	VTVSS
SEQ ID NO:77	具有C-端延伸的C-末端	$VTVSS(X)_n$
SEQ ID NO:78	具有V89T取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS

图2(续)

SEQ ID NO:79	具有 V89T 取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
SEQ ID NO:80	具有 V89T 取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA A
SEQ ID NO:81	具有 V89T 取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA AA
SEQ ID NO:82	具有 V89T 取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG
SEQ ID NO:83	具有 V89T 取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG G
SEQ ID NO:84	具有 V89T 取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GG
SEQ ID NO:85	具有 V89T 取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
SEQ ID NO:86	具有 V89T 取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA

图2(续)

SEQ ID NO:87	具有 V89T 取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSAA
SEQ ID NO:88	具有 V89T 取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSAAA
SEQ ID NO:89	具有 V89T 取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG
SEQ ID NO:90	具有 V89T 取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGG
SEQ ID NO:91	具有 V89T 取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGG
SEQ ID NO:92	实施例 6 中使用的纳米抗体 A	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:93	实施例 6 中使用的纳米抗体 B	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
SEQ ID NO:94	实施例 6 中使用的纳米抗体 C	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSS

图2(续)

SEQ ID NO:95	C-末端	VKVSS
SEQ ID NO:96	C-末端	VQVSS
SEQ ID NO:97	C-末端	VKVSS(X)n
SEQ ID NO:98	C-末端	VQVSS(X)n
SEQ ID NO:99	FR4序列	SSQGTLVTVKS
SEQ ID NO:100	FR4序列	SSQGTLVTVQS
SEQ ID NO:101	FR4序列	SSQGTLVKVSS
SEQ ID NO:102	FR4序列	SSQGTLVQVSS
SEQ ID NO:103	具有C-端延伸的FR4序列	SSQGTLVTVKS(X)n
SEQ ID NO:104	具有C-端延伸的FR4序列	SSQGTLVTVQS(X)n
SEQ ID NO:105	具有C-端延伸的FR4序列	SSQGTLVKVSS(X)n
SEQ ID NO:106	具有C-端延伸的FR4序列	SSQGTLVQVSS(X)n
SEQ ID NO:107	C-端序列	VZVZS
SEQ ID NO:108	C-端序列	VZVZS(X)n
SEQ ID NO:109	具有L11V+V89L取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS

图2(续)

SEQ ID NO:110	具有L11V+V89L取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
SEQ ID NO:111	具有L11V+V89L取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSAA
SEQ ID NO:112	具有L11V+V89L取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSAAA
SEQ ID NO:113	具有L11V+V89L取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG
SEQ ID NO:114	具有L11V+V89L取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGG
SEQ ID NO:115	具有L11V+V89L取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGG

图2(续)

SEQ ID NO:116	具有L11V+V89L取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
SEQ ID NO:117	具有L11V+V89L取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
SEQ ID NO:118	具有L11V+V89L取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSAA
SEQ ID NO:119	具有L11V+V89L取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSAAA
SEQ ID NO:120	具有L11V+V89L取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG
SEQ ID NO:121	具有L11V+V89L取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGG

图2(续)

SEQ ID NO:122	具有L11V+V89L取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGG
SEQ ID NO:123	具有L11V+V89L+T110K取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
SEQ ID NO:124	具有L11V+V89L+T110K取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
SEQ ID NO:125	具有L11V+V89L+T110K取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSAA
SEQ ID NO:126	具有L11V+V89L+T110K取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSAAA
SEQ ID NO:127	具有L11V+V89L+T110K取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG

图2(续)

SEQ ID NO:128	具有L11V+V89L+T110K取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGG
SEQ ID NO:129	具有L11V+V89L+T110K取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGG
SEQ ID NO:130	具有L11V+V89L+T110K取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
SEQ ID NO:131	具有L11V+V89L+T110K取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
SEQ ID NO:132	具有L11V+V89L+T110K取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSAA
SEQ ID NO:133	具有L11V+V89L+T110K取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSAAA

图2(续)

SEQ ID NO:134	具有L11V+V89L+T110K取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG
SEQ ID NO:135	具有L11V+V89L+T110K取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGG
SEQ ID NO:136	具有L11V+V89L+T110K取代的结合血清白蛋白的纳米抗体	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGG
注意：在以上序列中，当存在 $(X)_n$时，其表示C-端延伸，其中n = 1、 2、 3、 4或5(优选是1、 2或3，更优选1或2，最优选1)并且各个X独立地选自合适的氨基酸(优选地选自天然存在的氨基酸残基，更优选地选自由A、 G、 V、 L或I组成的组，其中A和/G是尤其优选的)。		
注意：在序列SEQ ID NO: 107(VZVZS)和108(VZVZS$(X)_n$)中，各Z独立地是K或Q。		

图2(续)

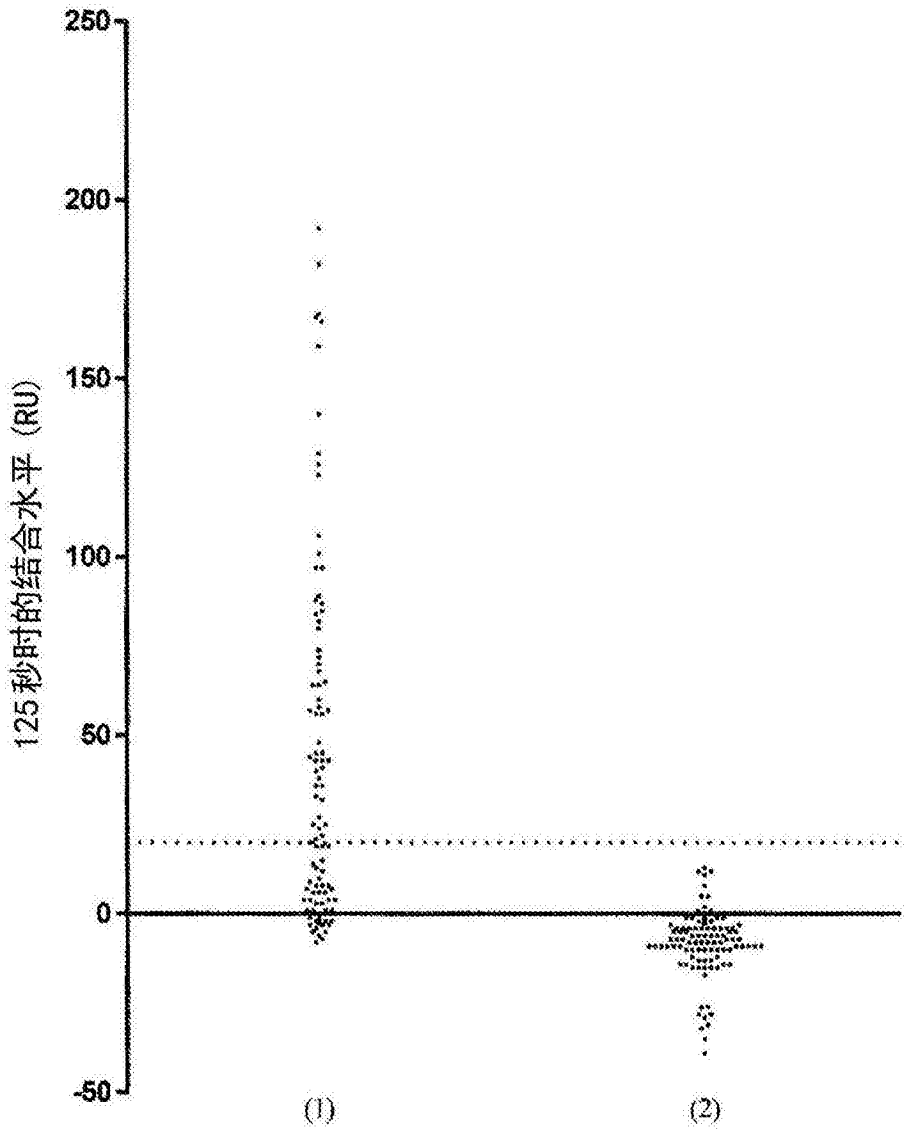


图3

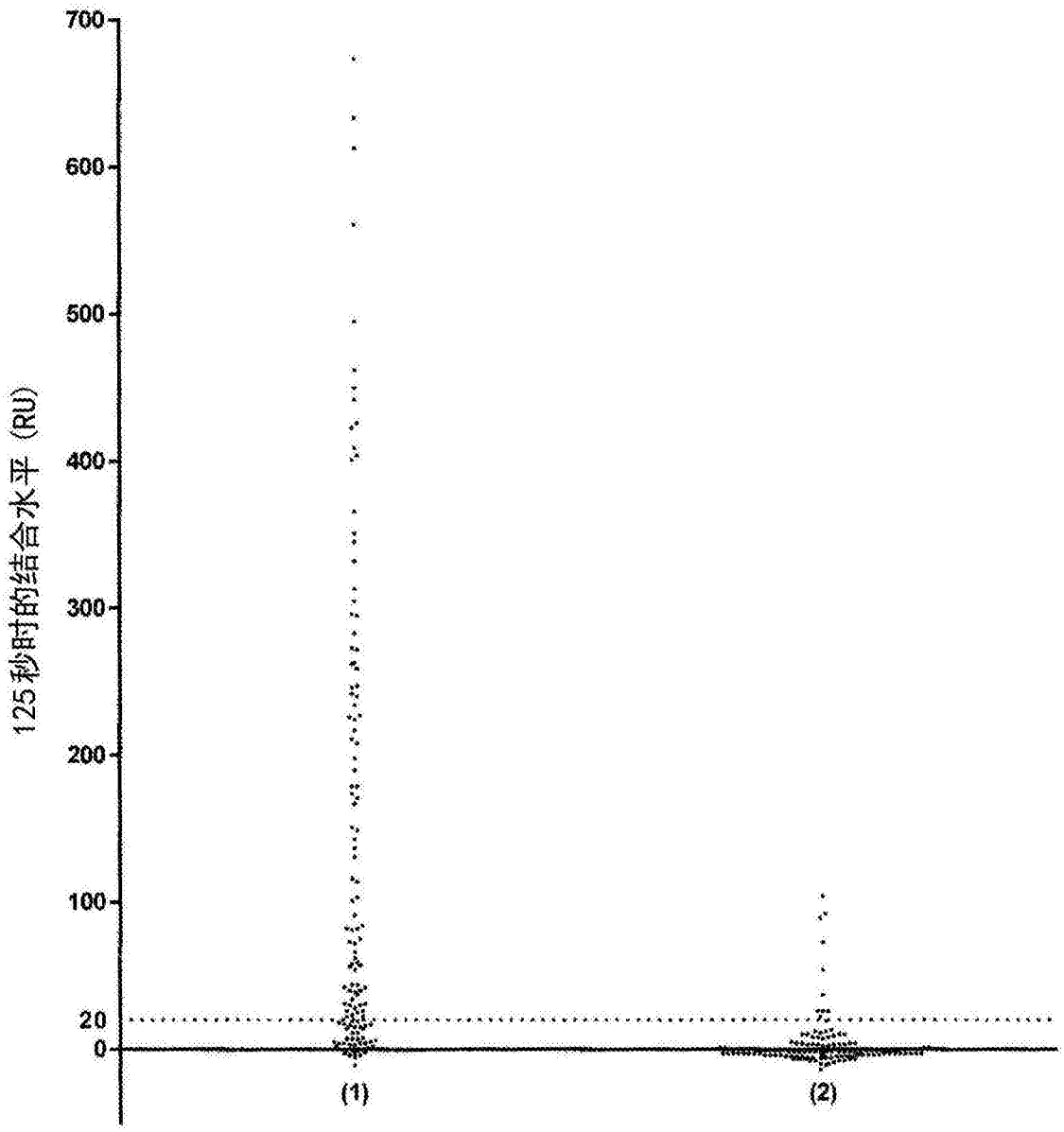


图4

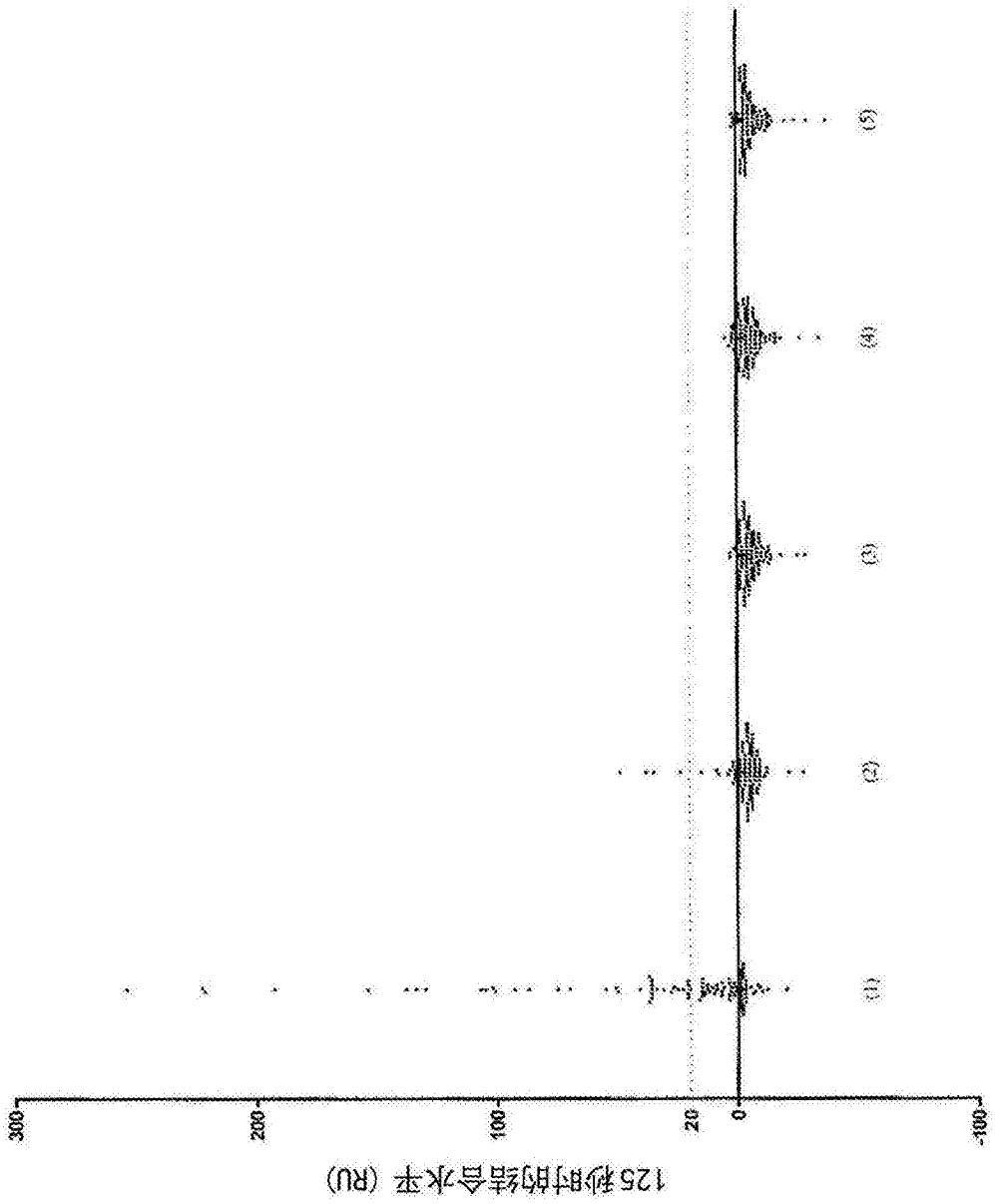


图5

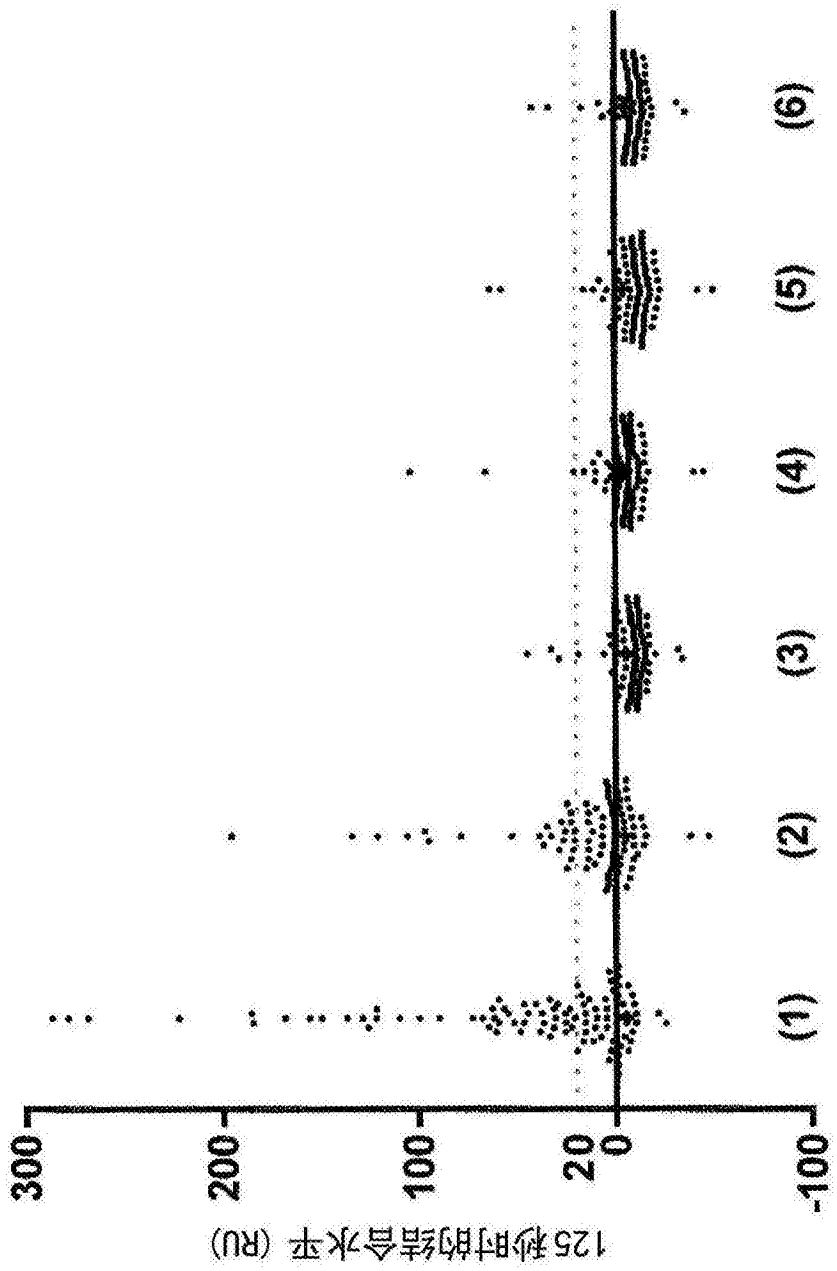


图6

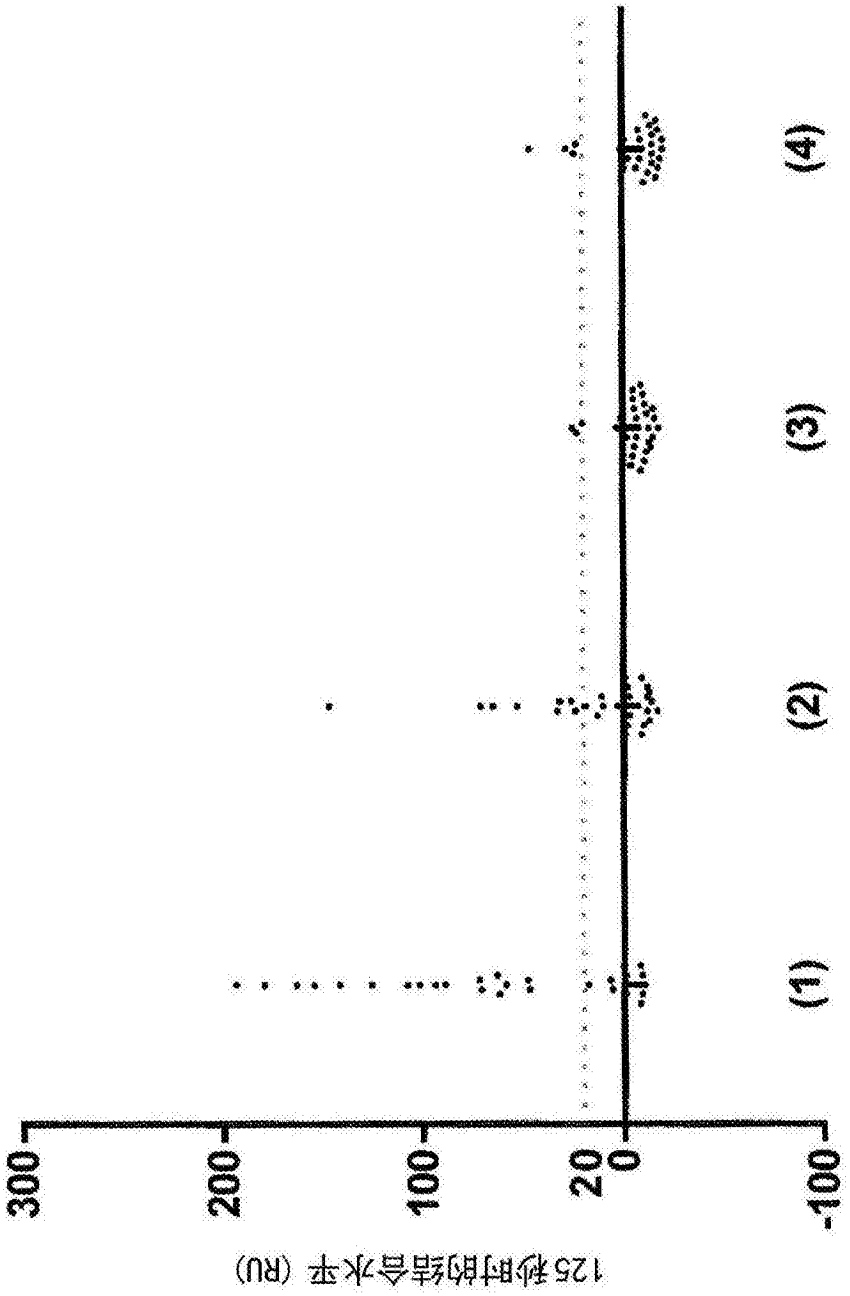


图7

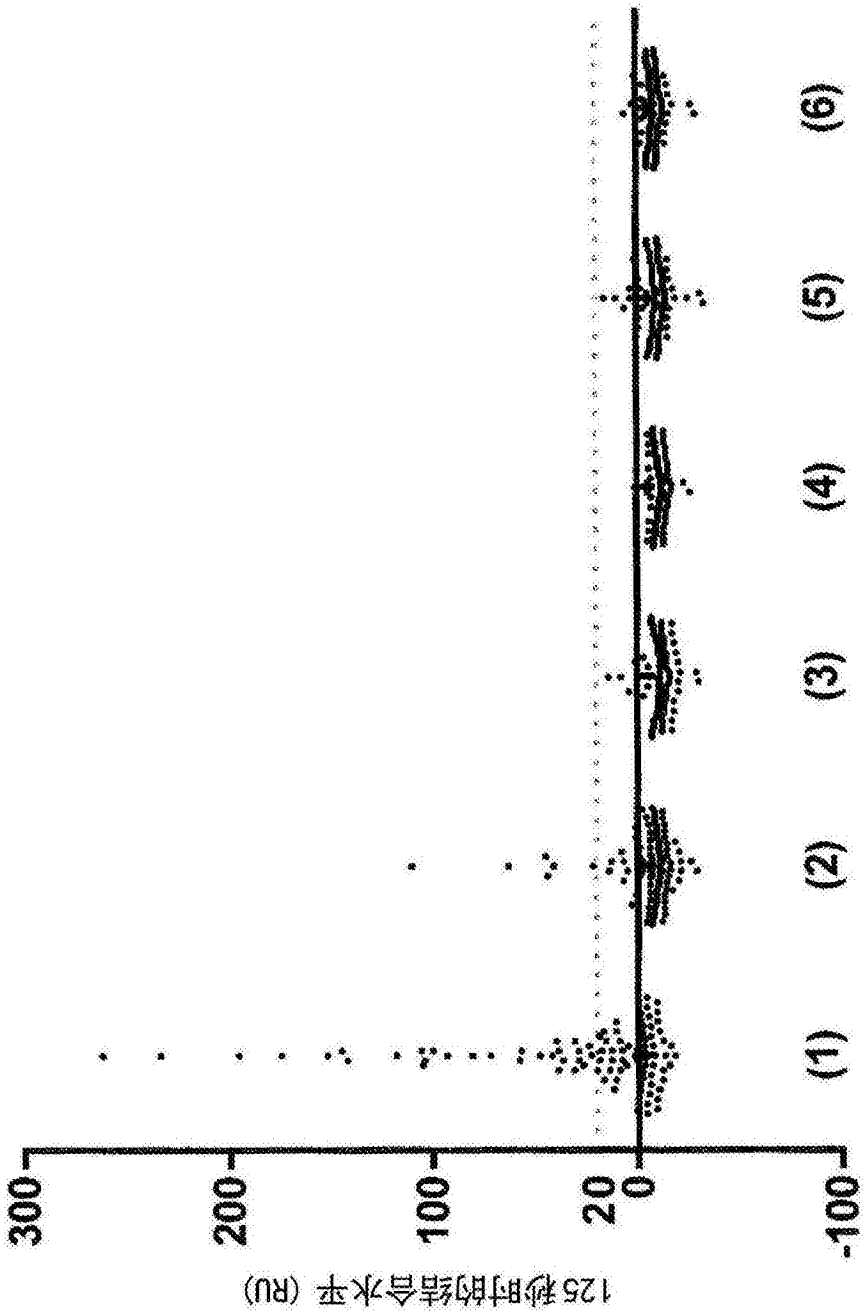


图8

克隆	SEQ ID NO:	序列
A0194009G09（参比）	137 (495)(*)	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRMGGSINYADTVKG RFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G)	138 (523)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L,T97E)	139 (524)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G,T97E)	140 (525)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G)	141 (526)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSS

(*) 在图9A和9B中，圆括号中的数字表示同时待审的题为"Kv1.3结合兔疫球蛋白"的US临时申请（申请日：2015年3月16日；受让人：Ablynx N.V.）中列出的SEQ ID NO。

图9A

克隆	SEQ ID NO:	序列
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L,T97E)	142 (527)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G,T97E)	143 (528)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G)	144 (529)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L,T97E)	145 (530)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G,T97E)	146 (531)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSS

图9A(续)

克隆	SEQ ID NO:	序列
A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L, S94G)	147 (532)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L, T97E)	148 (533)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L, S94G,T97E)	149 (534)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L, S94G)	150 (535)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L, T97E)	151 (536)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L, S94G,T97E)	152 (537)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSS

图9A(续)

克隆	SEQ ID NO:	序列
A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L, S94G)	153 (538)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L, T97E)	154 (539)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L, S94G,T97E)	155 (540)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSS

图9A(续)

克隆	SEQ ID NO:	序列
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G)-35GS-A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G)-35GS-ALB82-A(**)	156 (514) (*)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPG KQREFVARIRQGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWG QGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPG KQREFVARIRQGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWRE

克隆	SEQ ID NO:	序列
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G)-35GS-A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G)-35GS-ALB82-A	158 (516)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRL SCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L,T97E)-35GS-A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L,T97E)-35GS-ALB82-A	159 (517)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPG KQREFVARIRAGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRL SCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G,T97E)-35GS-A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G,T97E)-35GS-ALB82-A	160 (518)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPG KQREFVARIRAGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRL SCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA

图9B(续)

克隆	SEQ ID NO:	序列
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G)-35GS-A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G)-35GS-ALB82-A	161 (519)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPG KQREFVARIRYGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWG QGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRL SCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L,T97E)-35GS-A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L,T97E)-35GS-ALB82-A	162 (520)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPG KQREFVARIRYGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWG QGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRL SCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G,T97E)-35GS-0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G,T97E)-35GS-ALB82-A	163 (521)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPG KQREFVARIRYGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWG QGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRL SCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA

图9B(续)

克隆	SEQ ID NO:	序列
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G,T97E)-35GS-0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G,T97E)-35GS-ALB82-A	164 (522)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPG KQREFVARIRQGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWG QGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRL SCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
A0194009G09(E1D)-35GS-A0194009G09-35GS-ALB8-A（参比）	165 (497)	DVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRMGGSINYADTVKG RFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGG GSGGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPG KQREFVARIRMGGSINYADTVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWRTGFYEYW GQGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNS LRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA

图9B(续)

克隆	SEQ ID NO:	序列
CDR1 (Kabat)	166	RNSAG
CDR2 (Kabat)	167	RIRMGGSINYADTVKG
CDR3 (Kabat)	168	WRTGFYEY
CDR1 (Abm)	169	GLLFSRNSAG
CDR2 (Abm)	170	RIRMGGSIN
CDR3 (Abm)	171	WRTGFYEY

图9C

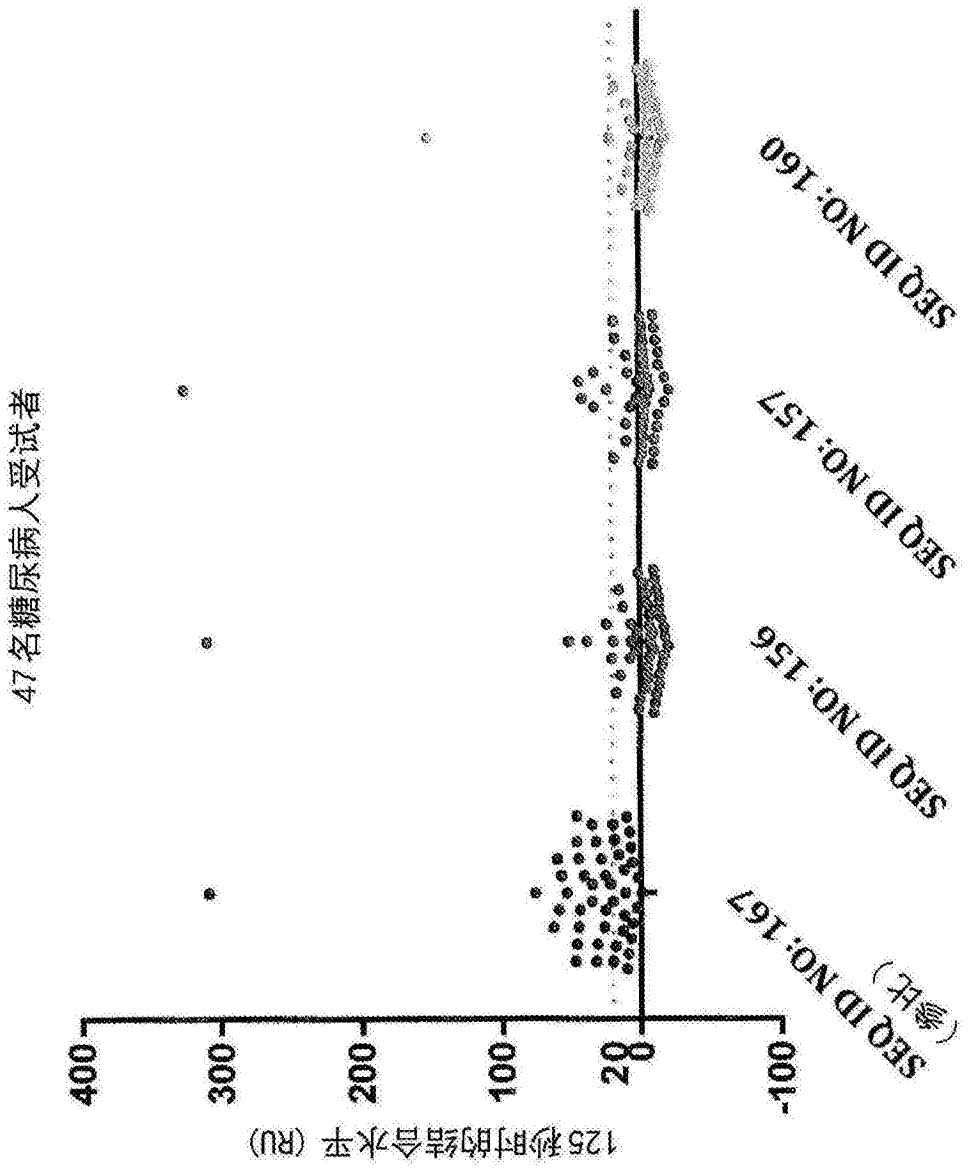

125秒时的结合水平 (RU)
400
300
200
100
20
-100
SEQ ID NO: 167
(参比)
SEQ ID NO: 156
SEQ ID NO: 157
SEQ ID NO: 160
47名糖尿病人受试者

图10

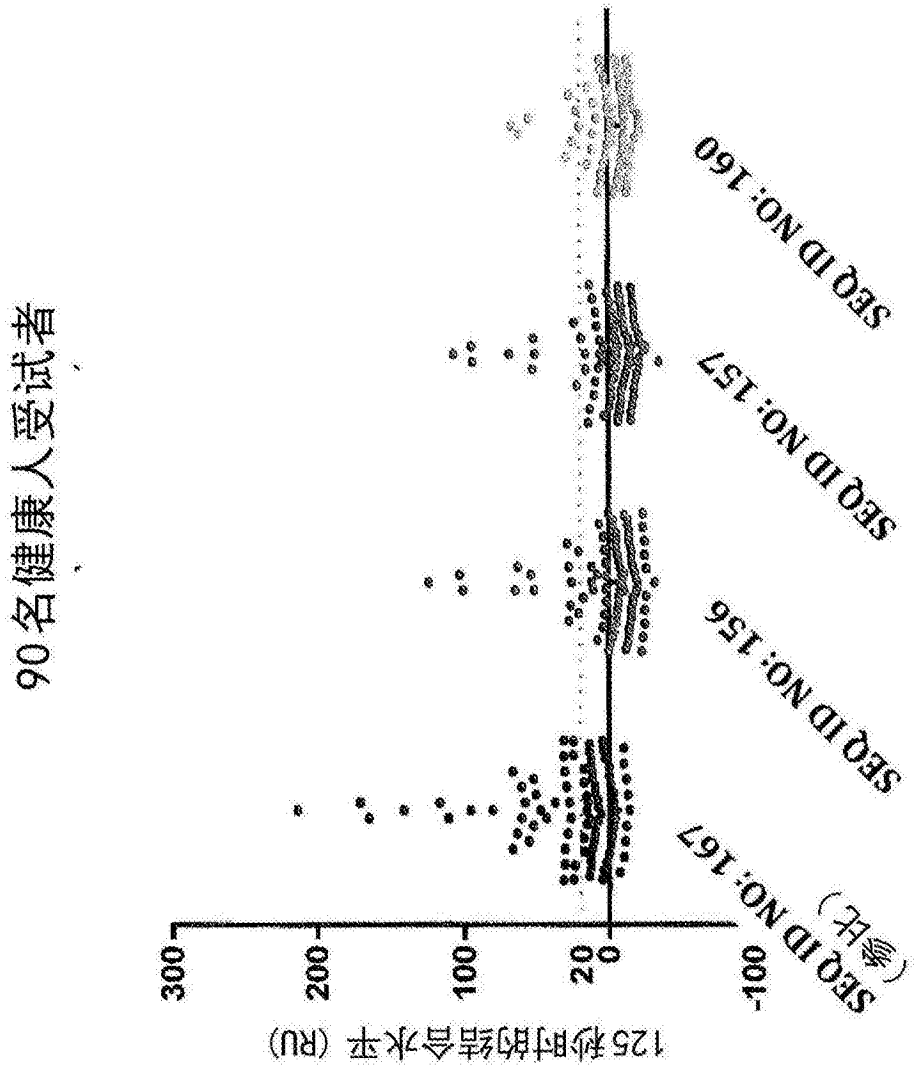

90名健康人受试者
SEQ ID NO: 160
SEQ ID NO: 157
SEQ ID NO: 156
SEQ ID NO: 167
(参比)
300
200
100
20
-100
125秒时的结合水平 (RU)

图11

SEQ ID	突变	序列
172	无（参比）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVTVSS
173	CDR1	LPASGNIFNLLTIA
174	CDR2	APGKGRELVATINSGSRTYYADSVKG
175	CDR3	SGSGSPNF
176	89L + 110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVKVSS
177	89L + 110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVQVSS
178	110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVKVSS
179	110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVQVSS
180	112K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVTVKS
181	112Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVTVQS
182	89T	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTATYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVTVSS
183	11V + 89L	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVTVSS
184	11V + 89L + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVKVSS
185	11V + 89L + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVQVSS
186	11V + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVKVSS
187	11V + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVQVSS
188	11V + 112K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVTVKS
189	11V + 112Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVTVQS

图12A

SEQ ID	突变	序列
190	无 （参比）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSS
191	CDR1	SYAMG
192	CDR2	RISQGGTAIYYADSVKG
193	CDR3	DPSPYYRGSAYLLSGSYDS
194	89L + 110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSS
195	89L + 110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSS
196	110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSS
197	110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSS
198	112K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVKS
199	112Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVQS
200	89T	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTATYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSS
201	11V + 89L	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSS
202	11V + 89L + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSS
203	11V + 89L + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSS
204	11V + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSS

图12B

SEQ ID	突变	序列
205	11V + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSS
206	11V + 112K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVKS
207	11V + 112Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVQS

图12B(续)

SEQ ID	突变	序列
208	无 （参比）	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSS
209	CDR1	LDRMG
210	CDR2	TITGGSSINYGDSVKG
211	CDR3	NKYVTSRDT
212	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSS
213	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSS
214	110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSS
215	110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSS
216	112K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVKS
217	112Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVQS
218	89T	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTATYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSS
219	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSS
220	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSS
221	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSS
222	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSS

图13

SEQ ID	突变	序列
223	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSS
224	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVKS
225	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVQS

图13 (续)

SEQ ID	突变	序列
226	无 （参比）	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVTVSS
227	CDR1	NYDMA
228	CDR2	SIDTGGDITHYADSVKG
229	CDR3	DEEYALGPNEFDY
230	89L + 110K	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVKVSS
231	89L + 110Q	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVQVSS
232	110K	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVKVSS
233	110Q	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVQVSS
234	112K	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVTVKS
235	112Q	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVTVQS
236	89T	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTATYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVTVSS
237	11V + 89L	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVTVSS
238	11V + 89L + 110K	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVKVSS
239	11V + 89L + 110Q	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVQVSS

图14

SEQ ID	突变	序列
240	11V + 110K	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVKVSS
241	11V + 110Q	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVQVSS
242	11V + 112K	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVTVKS
243	11V + 112Q	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVTVQS

图14(续)

SEQ ID	突变	序列
244	无（参比）	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVTVSS
245	CDR1	SYAMS
246	CDR2	GIKSSGDSTRYAGSVKG
247	CDR3	SRVSRTGLYTYDN
248	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVKVSS
249	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVQVSS
250	110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVKVSS
251	110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVQVSS
252	112K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVTVKS
253	112Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVTVQS
254	89T	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTATYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVTVSS
255	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVTVSS
256	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVKVSS
257	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVQVSS

图15A

SEQ ID	突变	序列
258	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVKVSS
259	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVQVSS
260	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVTVKS
261	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVTVQS

图15A(续)

SEQ ID	突变	序列
262	无 （参比）	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVTVSS
263	CDR1	NYAMG
264	CDR2	AITRSGVRSGVSAIYGDSVKD
265	CDR3	SAIGSGALRRFEYDY
266	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVKVSS
267	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVQVSS
268	110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVKVSS
269	110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVQVSS
270	112K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVTVKS
271	112Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVTVQS
272	89T	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTATYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVTVSS
273	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVTVSS
274	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVKVSS
275	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVQVSS

图15B

SEQ ID	突变	序列
276	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVKVSS
277	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVQVSS
278	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVTVKS
279	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVTVQS

图15B(续)

SEQ ID	突变	序列
280	无 （参比）	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVTVSS
281	CDR1	LNAMA
282	CDR2	GIFGVGSTRYADSVKG
283	CDR3	SSVTRGSSDY
284	89L + 110K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVKVSS
285	89L + 110Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVQVSS
286	110K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVKVSS
287	110Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVQVSS
288	112K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVTVKS
289	112Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVTVQS
290	89T	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTATYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVTVSS
291	11V + 89L	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVTVSS
292	11V + 89L + 110K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVKVSS
293	11V + 89L + 110Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVQVSS

图16A

SEQ ID	突变	序列
294	11V + 110K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVKVSS
295	11V + 110Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVQVSS
296	11V + 112K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVTVKS
297	11V + 112Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVTVQS

图16A(续)

SEQ ID	突变	序列
298	无 （参比）	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSS
299	CDR1	LNAMG
300	CDR2	AIDWSEGNKDYADSVKG
301	CDR3	DTPPWGPLIYIESYDS
302	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSS
303	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSS
304	110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSS
305	110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSS
306	112K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVKS
307	112Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVQS
308	89T	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTATYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSS
309	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSS
310	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSS
311	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSS

图16B

SEQ ID	突变	序列
312	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSS
313	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSS
314	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVKS
315	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVQS

图16B(续)

SEQ ID	突变	序列
316	无（参比）	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSS
317	CDR1	DYWMY
318	CDR2	EINTNGLITKYPDSVKG
319	CDR3	SPSGFN
320	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSS
321	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSS
322	110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSS
323	110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSS
324	112K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVTVKS
325	112Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVTVQS
326	89T	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTATYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSS
327	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSS
328	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSS
329	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSS

图17A

SEQ ID	突变	序列
330	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSS
331	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSS
332	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVTVKS
333	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVTVQS

图17A(续)

SEQ ID	突变	序列
334	无（参比）	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVTVSS
335	CDR1	TADMG
336	CDR2	RISGIDGTTYYDEPVKG
337	CDR3	PRYADQWSAYDY
338	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTALYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVKVSS
339	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTALYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVQVSS
340	110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVKVSS
341	110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVQVSS
342	112K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVTVKS
343	112Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVTVQS
344	89T	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTATYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVTVSS
345	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTALYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVTVSS
346	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTALYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVKVSS
347	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTALYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVQVSS

图17B

SEQ ID	突变	序列
348	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVKVSS
349	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVQVSS
350	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVTVKS
351	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVTVQS

图17B(续)

SEQ ID	突变	序列
352	无（参比）	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKE REGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVTVSS
353	CDR1	YYAIG
354	CDR2	CIDASDDITYYADSVKG
355	CDR3	PIGLSSSCLLEYDYDY
356	89L + 110K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKE REGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVKVSS
357	89L + 110Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKE REGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVQVSS
358	110K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKE REGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVKVSS
359	110Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKE REGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVQVSS
360	112K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKE REGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVTVKS
361	112Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKE REGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVTVQS
362	89T	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKE REGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTATYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVTVSS
363	11V + 89L	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGK EREGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTALYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVTVSS
364	11V + 89L + 110K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGK EREGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTALYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVKVSS
365	11V + 89L + 110Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGK EREGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTALYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVQVSS

图18A

SEQ ID	突变	序列
366	11V + 110K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGK EREGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVKVSS
367	11V + 110Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGK EREGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVQVSS
368	11V + 112K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGK EREGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVTVKS
369	11V + 112Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGK EREGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVTVQS

图18A(续)

SEQ ID	突变	序列
370	无 （参比）	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVTVSS
371	CDR1	DDYAIG
372	CDR2	SISSTYGLTYYADSVKG
373	CDR3	TPIGLIGLDAYEYDY
374	89L + 110K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVKVSS
375	89L + 110Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVQVSS
376	110K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVKVSS
377	110Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVQVSS
378	112K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVTVKS
379	112Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVTVQS
380	89T	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTATYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVTVSS
381	11V + 89L	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVTVSS
382	11V + 89L + 110K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVKVSS
383	11V + 89L + 110Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVQVSS

图18B

SEQ ID	突变	序列
384	11V + 110K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVKVSS
385	11V + 110Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVQVSS
386	11V + 112K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVTVKS
387	11V + 112Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVTVQS

图18B(续)

SEQ ID	突变	序列
388	无 （参比）	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSS
389	CDR1	SYPMG
390	CDR2	SITGSGGSTYYADSVKG
391	CDR3	YIRPDTYLSRDYRKYDY
392	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSS
393	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSS
394	110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSS
395	110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSS
396	112K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVKS
397	112Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVQS
398	89T	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTATYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSS
399	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSS
400	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSS
401	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSS

图19

SEQ ID	突变	序列
402	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSS
403	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSS
404	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVKS
405	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVQS

图19(续)

SEQ ID	突变	序列
406	无（参比）	EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGKQ RELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVTVSS
407	CDR1	INYMG
408	CDR2	TLTSGGSTNYAGSVKG
409	CDR3	GGTLYDRRRFES
410	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGKQ RELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTALYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVKVSS
411	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGKQ RELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTALYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVQVSS
412	110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGKQ RELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVKVSS
413	110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGKQ RELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVQVSS
414	112K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGKQ RELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVTVKS
415	112Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGKQ RELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVTVQS
416	89T	EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGKQ RELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTATYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVTVSS
417	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGK QRELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLK PEDTALYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVTVSS
418	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGK QRELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLK PEDTALYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVKVSS
419	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGK QRELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLK PEDTALYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVQVSS

图20A

SEQ ID	突变	序列
420	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGK QRELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLK PEDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVKVSS
421	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGK QRELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLK PEDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVQVSS
422	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGK QRELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLK PEDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVTVKS
423	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGK QRELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLK PEDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVQVSS

图20A(续)

SEQ ID	突变	序列
424	无 （参比）	EVQLVESGGGLVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGK ERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSLK PEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVTVSS
425	CDR1	NYAMG
426	CDR2	AITPRAFTTYYADSVKG
427	CDR3	QLVGSGSNLGRQESYAY
428	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGK ERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSLK PEDTALYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVKVSS
429	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGK ERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSLK PEDTALYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVQVSS
430	110K	EVQLVESGGGLVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGK ERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSLK PEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVKVSS
431	110Q	EVQLVESGGGLVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGK ERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSLK PEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVQVSS
432	112K	EVQLVESGGGLVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGK ERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSLK PEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVTVKS
433	112Q	EVQLVESGGGLVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGK ERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSLK PEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVTVQS
434	89T	EVQLVESGGGLVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGK ERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSLK PEDTATYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVTVSS
435	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPG KERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSL KPEDTALYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVTVSS
436	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPG KERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSL KPEDTALYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVKVSS
437	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPG KERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSL KPEDTALYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVQVSS

图20B

SEQ ID	突变	序列
438	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPG KERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSL KPEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVKVSS
439	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPG KERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSL KPEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVQVSS
440	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPG KERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSL KPEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVTVKS
441	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPG KERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSL KPEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVTVQS

图20B(续)

SEQ ID	突变	序列
442	无（参比）	EVQLVESGGGLVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVTVSS
443	CDR1	AYIMG
444	CDR2	GIWSGGYTHLADSAKG
445	CDR3	GIWSGGYTHLADSAKG
446	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTALYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVKVSS
447	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTALYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVQVSS
448	110K	EVQLVESGGGLVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVKVSS
449	110Q	EVQLVESGGGLVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVQVSS
450	112K	EVQLVESGGGLVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVTVKS
451	112Q	EVQLVESGGGLVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVTVKS
452	89T	EVQLVESGGGLVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTATYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVTVSS
453	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTALYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVTVSS
454	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTALYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVKVSS
455	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTALYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVQVSS

图20C

SEQ ID	突变	序列
456	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVKVSS
457	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVQVSS
458	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVTVKS
459	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVTVQS

图20C(续)

SEQ ID	突变	序列
460	前导	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVTVSS
461	CDR1	TDTMG
462	CDR2	AVTWNSGRINYADSVKG
463	CDR3	HRFVVGGNRVEDWRY
464	89L + 110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVKVSS
465	89L + 110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVQVSS
466	110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVKVSS
467	110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVQVSS
468	112K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVTVKS
469	112Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVTVQS
470	89T	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTATLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVTVSS
471	11V + 89L	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVTVSS
472	11V + 89L + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVKVSS
473	11V + 89L + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVQVSS

图21A

SEQ ID	突变	序列
474	11V + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVKVSS
475	11V + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVQVSS
476	11V + 112K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVTVKS
477	11V + 112Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVTVQS

图21A(续)

SEQ ID	突变	序列
478	前导	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPGK GREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSL RPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSS
479	CDR1	NYNMG
480	CDR2	AVSRSGVSTYYADSVKG
481	CDR3	AYRGTAINVRRSYSS
482	89L + 110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPGK GREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSL RPEDTALYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSS
483	89L + 110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPGK GREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSL RPEDTALYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVQVSS
484	110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPGK GREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSL RPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSS
485	110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPGK GREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSL RPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVQVSS
486	112K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPGK GREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSL RPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVKS
487	112Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPGK GREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSL RPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVQS
488	89T	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPGK GREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSL RPEDTATYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSS
489	11V + 89L	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSS
490	11V + 89L + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSS
491	11V + 89L + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSS

图21B

SEQ ID	突变	序列
492	11V + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSS
493	11V + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVQVSS
494	11V + 112K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVKS
495	11V + 112Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVQS

图21B(续)

SEQ ID	序列
514	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
515	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
516	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA
517	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
518	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
519	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA

图22

SEQ ID	序列
520	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
521	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
522	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA
523	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
524	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
525	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA

图22(续)

SEQ ID	序列
526	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
527	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
528	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA
529	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
530	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
531	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA

图22(续)

SEQ ID	序列
532	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
533	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
534	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA
535	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
536	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
537	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA

图22(续)

SEQ ID	序列
538	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
539	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
540	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA
541	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
542	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
543	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA

图22(续)

SEQ ID	序列
544	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
545	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
546	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA
547	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
548	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
549	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA

图22(续)

SEQ ID	序列
550	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA
551	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA
552	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA
553	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA
554	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA

图23

SEQ ID	序列
555	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA
556	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA
557	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA
558	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA
559	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA

图23(续)

SEQ ID	序列
560	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA
561	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA
562	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA
563	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA
564	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA

图23 (续)

SEQ ID	序列
565	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA
566	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA
567	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA
568	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA
569	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA

图23 (续)

SEQ ID	序列
570	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA
571	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA
572	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA
573	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA
574	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA

图23 (续)

SEQ ID	序列
575	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA
576	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA
577	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA
578	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA
579	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA

图23 (续)

SEQ ID	序列
580	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA
581	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA
582	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA
583	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA
584	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA
585	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA

图23 (续)

SEQ ID	序列
586	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
587	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
588	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSA
589	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
590	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
591	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSA
592	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
593	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
594	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSA

图24

SEQ ID	序列
595	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYD NRGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRD NAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVTVSSA
596	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYD NRGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRD NAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVKVSSA
597	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYD NRGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRD NAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVQVSSA
598	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYD NRGQGTLVKVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRD NAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVTVSSA
599	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYD NRGQGTLVKVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRD NAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVKVSSA
600	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYD NRGQGTLVKVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRD NAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVQVSSA
601	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYD NRGQGTLVQVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRD NAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVTVSSA
602	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYD NRGQGTLVQVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRD NAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVKVSSA
603	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYD NRGQGTLVQVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRD NAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVQVSSA

图25

SEQ ID	序列
604	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
605	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
606	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA
607	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
608	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
609	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA

图26

SEQ ID	序列
610	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
611	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
612	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA
613	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
614	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
615	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA

图26 (续)

SEQ ID	序列
616	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
617	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
618	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA
619	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
620	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
621	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA

图26(续)

SEQ ID	序列
622	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
623	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
624	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA
625	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
626	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
627	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA

图26(续)

SEQ ID	序列
628	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
629	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
630	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA
631	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
632	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
633	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA

图26(续)

SEQ ID	序列
634	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
635	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
636	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA
637	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
638	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
639	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA

图26 (续)

SEQ ID	序列
640	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
641	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
642	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA
643	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
644	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
645	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA

图27

SEQ ID	序列
646	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
647	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
648	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA
649	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
650	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
651	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA

图27 (续)

SEQ ID	序列
652	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
653	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
654	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA
655	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
656	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
657	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA

图27 (续)

SEQ ID	序列
658	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
659	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
660	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA
661	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
662	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
663	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA

图27 (续)

SEQ ID	序列
664	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
665	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
666	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA
667	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
668	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
669	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA

图27 (续)

SEQ ID	序列
670	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
671	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
672	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA
673	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
674	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
675	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA

图27 (续)

SEQ ID	序列
676	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKEREGVLCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
677	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKEREGVLCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
678	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKEREGVLCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSA
679	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKEREGVLCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
680	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKEREGVLCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
681	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKEREGVLCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSA
682	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKEREGVLCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
683	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKEREGVLCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
684	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKEREGVLCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSA

图28A

SEQ ID	序列
685	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
686	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
687	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSA
688	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
689	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
690	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSA
691	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
692	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
693	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSA

图28B

SEQ ID	序列
694	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
695	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
696	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA
697	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
698	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
699	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA

图29

SEQ ID	序列
700	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
701	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
702	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA
703	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
704	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
705	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA

图29(续)

SEQ ID	序列
706	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
707	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
708	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA
709	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
710	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
711	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA

图29(续)

SEQ ID	序列
712	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
713	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
714	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA
715	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
716	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
717	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA

图29(续)

SEQ ID	序列
718	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
719	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
720	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA
721	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
722	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
723	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA

图29(续)

SEQ ID	序列
724	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
725	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
726	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA
727	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
728	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
729	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA

图29(续)

SEQ ID	序列
730	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
731	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA
732	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
733	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
734	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA

图30

SEQ ID	序列
735	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
736	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
737	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA
738	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
739	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA

图30 (续)

SEQ ID	序列
740	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA
741	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
742	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
743	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA
744	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA

图30 (续)

SEQ ID	序列
745	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
746	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA
747	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
748	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
749	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA

图30 (续)

SEQ ID	序列
750	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
751	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
752	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA
753	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
754	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA

图30 (续)

SEQ ID	序列
755	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA
756	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
757	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
758	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA
759	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA

图30 (续)

SEQ ID	序列
760	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
761	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA
762	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
763	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
764	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA

图30 (续)

SEQ ID	序列
765	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
766	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTAYLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVV GGNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSL RLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKG RFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS GGGGSGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAP GKGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAV YYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA

图30 (续)

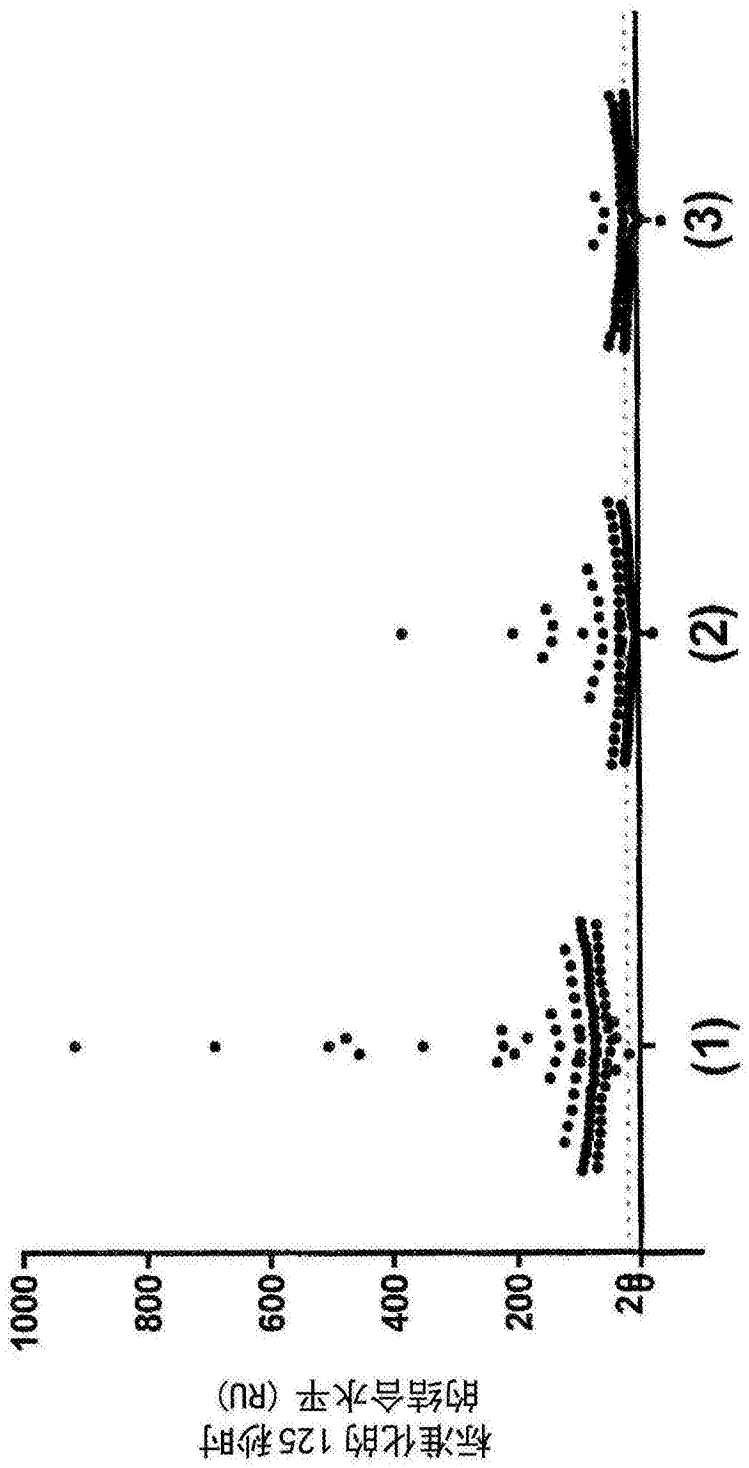


图31A

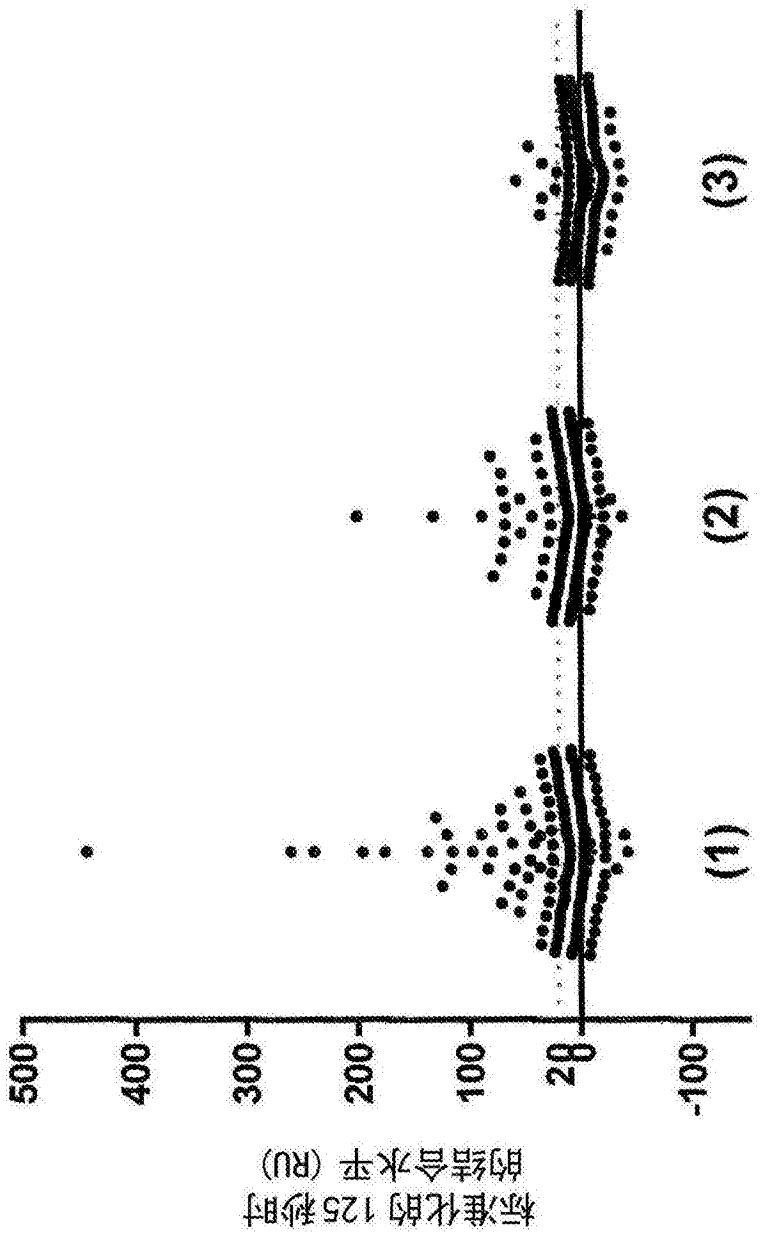


图31B