(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 114605530 B
(45)授权公告日 2025.06.10

(21)申请号 202210310096.6
(22)申请日 2016.11.17
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114605530 A
(43)申请公布日 2022.06.10
(30)优先权数据
62/256,841 2015.11.18 US
62/335,746 2016.05.13 US
62/349,294 2016.06.13 US
(62)分案原申请数据
201680079196.5 2016.11.17
(73)专利权人 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
(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021
专利代理师 关旭颖
(51)Int.Cl.
C07K 16/18(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61P 43/00(2006.01)
(56)对比文件
CN 103619878 A,2014.03.05
CN 104203975 A,2014.12.10
审查员 李一峰

权利要求书2页 说明书65页
序列表169页 附图58页

(54)发明名称

改进的血清白蛋白结合剂

(57)摘要

本发明涉及结合血清白蛋白的氨基酸序列。具体地,本发明涉及改进的免疫球蛋白单可变结构域(在本文中也被称作“ISV”或“ISVD”),且更具体地涉及结合血清白蛋白的改进的重链免疫球蛋白单可变结构域(在本文中也被称作“ISV”或“ISVD”),并且涉及包含这样的改进的血清白蛋白结合剂的蛋白、多肽和其它构建体、化合物、分子或化学实体。

CN 114605530 B

1.能够结合人血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域,其中:

所述免疫球蛋白单可变结构域具有与SEQ ID NO: 1的序列的不超过7个“氨基酸差异”,其中在确定“氨基酸差异”时不考虑可能存在的任何C-端延伸且不考虑L5V和L11V突变;

并且所述免疫球蛋白单可变结构域具有减少的干扰因子的结合,其中:

所述不超过7个“氨基酸差异”为:L5V + L11V + V89T + C-端丙氨酸,并且CDR1是GFTFRSFGMS (SEQ ID NO:5),CDR2是SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6),并且CDR3是GGSLSR (SEQ ID NO:7);

所述不超过7个“氨基酸差异”为:L5V + L11V + V89T + T110K + C-端丙氨酸,并且CDR1是GFTFRSFGMS (SEQ ID NO:5),CDR2是SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6),并且CDR3是GGSLSR (SEQ ID NO:7);

所述不超过7个“氨基酸差异”为:L5V + L11V + V89T + S104T + C-端丙氨酸,并且CDR1是GFTFRSFGMS (SEQ ID NO:5),CDR2是SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6),并且CDR3是GGSLSR (SEQ ID NO:7);

所述不超过7个“氨基酸差异”为:L5V + L11V + V89A + C-端丙氨酸,并且CDR1是GFTFRSFGMS (SEQ ID NO:5),CDR2是SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6),并且CDR3是GGSLSR (SEQ ID NO:7);

所述不超过7个“氨基酸差异”为:L5V + L11V + V89A + T110K + C-端丙氨酸,并且CDR1是GFTFRSFGMS (SEQ ID NO:5),CDR2是SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6),并且CDR3是GGSLSR (SEQ ID NO:7);

所述不超过7个“氨基酸差异”为:L5V + L11V + V89L + S104G + C-端丙氨酸,并且CDR1是GFTFRSFGMS (SEQ ID NO:5),CDR2是SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6),并且CDR3是GGSLSR (SEQ ID NO:7);

所述不超过7个“氨基酸差异”为:L5V + L11V + V89L + S101G + C-端丙氨酸,并且CDR1是GFTFRSFGMS (SEQ ID NO:5),CDR2是SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6),并且CDR3是GGSLGR (SEQ ID NO:58);

所述不超过7个“氨基酸差异”为:L5V + L11V + V89L + S104A + C-端丙氨酸,并且CDR1是GFTFRSFGMS (SEQ ID NO:5),CDR2是SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6),并且CDR3是GGSLSR (SEQ ID NO:7);

所述不超过7个“氨基酸差异”为:L5V + L11V + V89L + S101E + C-端丙氨酸,并且CDR1是GFTFRSFGMS (SEQ ID NO:5),CDR2是SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6),并且CDR3是GGSLER (SEQ ID NO:57);

所述不超过7个“氨基酸差异”为:L5V + L11V + R30T + V89L + C-端丙氨酸,并且CDR1是GFTFTSFGMS (SEQ ID NO:53),CDR2是SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6),并且CDR3是GGSLSR (SEQ ID NO:7);

所述不超过7个“氨基酸差异”为:L5V + L11V + S31D + V89L + C-端丙氨酸,并且CDR1是GFTFRDFGMS (SEQ ID NO:54),CDR2是SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6),并且CDR3是GGSLSR (SEQ ID NO:7);

所述不超过7个“氨基酸差异”为:L5V + L11V + V89S + C-端丙氨酸,并且CDR1是

GFTFRSFGMS (SEQ ID NO:5),CDR2是SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6),并且CDR3是GGSLSR (SEQ ID NO:7);

所述不超过7个“氨基酸差异”为:L5V + L11V + V89N + C-端丙氨酸,并且CDR1是GFTFRSFGMS (SEQ ID NO:5),CDR2是SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6),并且CDR3是GGSLSR (SEQ ID NO:7);

所述不超过7个“氨基酸差异”为:L5V + L11V + V89N + T110K + C-端丙氨酸,并且CDR1是GFTFRSFGMS (SEQ ID NO:5),CDR2是SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6),并且CDR3是GGSLSR (SEQ ID NO:7);

所述不超过7个“氨基酸差异”为:L5V + L11V + V89S + T110K + C-端丙氨酸,并且CDR1是GFTFRSFGMS (SEQ ID NO:5),CDR2是SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6),并且CDR3是GGSLSR (SEQ ID NO:7);

所述不超过7个“氨基酸差异”为:L5V + L11V + V89L + S101H + C-端丙氨酸,并且CDR1是GFTFRSFGMS (SEQ ID NO:5),CDR2是SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6),并且CDR3是GGSLHR (SEQ ID NO:59);

所述不超过7个“氨基酸差异”为:L5V + L11V + V89L + R102D + C-端丙氨酸,并且CDR1是GFTFRSFGMS (SEQ ID NO:5),CDR2是SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6),并且CDR3是GGSLSD (SEQ ID NO:60);或

所述不超过7个“氨基酸差异”为:L5V + L11V + C-端丙氨酸,并且CDR1是GFTFRSFGMS (SEQ ID NO:5),CDR2是SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6),并且CDR3是GGSLSR (SEQ ID NO:7)。

2.根据权利要求1所述的免疫球蛋白单可变结构域,其中:

- CDR1是氨基酸序列GFTFTSFGMS (SEQ ID NO:53);并且
- CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6);并且
- CDR3是氨基酸序列GGSLSR (SEQ ID NO:7)。

3.根据权利要求1所述的免疫球蛋白单可变结构域,其中:

- CDR1是氨基酸序列GFTFRDFGMS (SEQ ID NO:54);并且
- CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6);并且
- CDR3是氨基酸序列GGSLSR (SEQ ID NO:7)。

4.构建体,其包含至少一种根据权利要求1-3中任一项所述的免疫球蛋白单可变结构域。

5.根据权利要求4所述的构建体,其包含至少一个治疗部分或实体。

6.药物组合物,其包含根据权利要求4-5中任一项所述的构建体。

改进的血清白蛋白结合剂

[0001] 本申请是申请日为2016年11月17日、发明名称为“改进的血清白蛋白结合剂”的中国专利申请No.201680079196.5的分案申请。

[0002] 本发明涉及结合血清白蛋白的氨基酸序列。

[0003] 具体地,本发明涉及改进的免疫球蛋白单可变结构域(在本文中也被称作“ISV”或“ISVD”),且更具体地涉及改进的结合血清白蛋白的重链免疫球蛋白单可变结构域(在本文中也被称作“ISV”或“ISVD”),以及包含这样的改进的血清白蛋白结合剂的蛋白、多肽和其它构建体、化合物、分子或化学实体。

[0004] 具体地,本发明涉及改进的结合血清白蛋白的纳米抗体,以及包含这样的改进的结合血清白蛋白的纳米抗体的蛋白、多肽和其它构建体、化合物、分子或化学实体。

[0005] 本发明提供的改进的结合血清白蛋白的ISVD在本文中也被称作“本发明的氨基酸序列”、“本发明的血清白蛋白结合剂”、“本发明的白蛋白结合剂”或“血清白蛋白结合剂”或“白蛋白结合剂”。并且,包含至少一种本发明的血清白蛋白结合剂的蛋白、多肽和其它构建体、化合物、分子或化学实体在本文中也被称作“本发明的化合物”或“本发明的多肽”。

[0006] 优选地,本发明的多肽是融合蛋白。

[0007] 技术人员基于本文公开内容会清楚本发明的其它方面、实施方案、特征、用途和优点。

[0008] 在本申请中,将用根据Kabat的编号指示免疫球蛋白重链可变结构域中的氨基酸残基/位置。为了方便,图1给出的表列出了将在本文中具体地提及的一些氨基酸位置和它们的根据一些替代编号系统(诸如Aho和IMGT。注:除非另外明确指出,对于本说明书和权利要求书,Kabat编号是决定性的;其它编号系统仅供参考)的编号。

[0009] 关于CDR,如本领域众所周知的,存在多个定义和描述VH或VHH片段的CDR的惯例,诸如Kabat定义(其基于序列变异性并且是最常用的)和Chothia定义(其基于结构环区域的位置)。例如参考网站http://www.bioinf.org.uk/abs/。为了本说明书和权利要求书的目的,尽管也可以提及根据Kabat的CDR,但是最优选地基于Abm定义(其基于Oxford Molecular's AbM抗体建模软件)来定义CDR,因为这被视作Kabat和Chothia定义之间的最佳折中。再次参考网站http://www.bioinf.org.uk/abs/)。

[0010] 因此,在本说明书和权利要求书中,根据Abm惯例来定义所有CDR,除非在本文中另外明确地阐明。

[0011] 可以结合血清白蛋白的ISVD(并且尤其是纳米抗体)和它们的用途是本领域众所周知的,例如从WO 2004/041865、WO 2006/122787、EP 2 139 918、WO 2011/006915、WO 2012/175400和WO 2014/111550,它们描述了结合血清白蛋白的ISVD和它们用于延长治疗性化合物、部分和实体的血清半衰期(如在这些申请中定义的)的用途。

[0012] WO 2006/122787将一种人源化的结合血清白蛋白的纳米抗体(被称作Alb-8,参见本文中的SEQ ID NO:50)公开为SEQ ID NO:62。WO 2012/175400将一种人源化的结合血清白蛋白的纳米抗体(被称作Alb-23D,参见本文中的SEQ ID NO:1)公开为SEQ ID NO:6,并且也公开了Alb-8和Alb-23D之间的一些氨基酸差异(例如,具体地,SKN基序在位置74-76处的

存在)可能对白蛋白结合剂的物理性能具有有利影响。Alb-8和Alb-23D和它们的CDR(它们对于Alb-8和Alb-23D而言是相同的)的氨基酸序列分别作为SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2-7给出在下面表A中。表A也给出了“参照A”(在实验部分中使用的参照化合物)的序列作为SEQ ID NO:119。图3A至3C给出了SEQ ID NO:1、50和119的不同比对。图3D的图显示了来自6种除去了血清-白蛋白的血清的已有抗体与Alb-23D、与Alb-23(WO 2006/122787中的SEQ ID NO:1,其与Alb-23D相同,但是没有C-端丙氨酸)、与具有C-端丙氨酸的参照A、与参照A、与具有C-端丙氨酸的Alb-8和与Alb-8的结合。将所述纳米抗体使用HIS6-FLAG3标签固定化,并使用ProteOn、尤其是使用下面实验部分中所用的方案确定所述样品中的已有抗体的结合。图3A-3D中的结果表明,对于没有C-端延伸的三种纳米抗体(即Alb23、参照A和Alb-8)而言以及对于具有C-端延伸的三种纳米抗体(即Alb23D、参照A-Ala和Alb-8-Ala)而言,已有抗体的结合是可比较的。还可以看出,对于试验的三种纳米抗体中的每一种,添加C-端丙氨酸会导致可比较的已有抗体的结合的减小。

[0013] 表A:Alb-8、Alb-23D和它们的CDR

[0014]

SEQ ID NO	描述	序列
1	Alb-23D (WO 2012/175400; SEQ ID NO: 6)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGP EWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
50	Alb-8 (WO 2006/122787; SEQ ID NO: 62)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGL EWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
119	参照 A	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGP EWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
2	CDR1 (Kabat)	SFGMS
3	CDR2 (Kabat)	SISGSGSDTLYADSVKG
4	CDR3 (Kabat/Abm)	GGSLSR
5	CDR1 (Abm)	GFTFRSFGMS
6	CDR2 (Abm)	SISGSGSDTL
7	CDR3 (Kabat/Abm)	GGSLSR

注：

- SEQ ID NO: 1、50 和 119 共享相同的根据 Kabat 的 CDR。但是，如果在 Abm 惯例下定义 CDR，SEQ ID NO: 50 的 CDR1 具有与 SEQ ID NO: 1 和 119 (它们共享相同的 CDR1)不同的 CDR1：相对于 SEQ ID NO: 1 和 119，SEQ ID NO: 50 具有在位置 30 处的 S，而不是 R。
- SEQ ID NO:5 和 SEQ ID NO:7 是相同的。
- 所有 CDR 都根据 Abm 惯例定义，除非另外指出。
- 关于本文描述的序列和 SEQ ID NO: 1 和/或 50 各自的序列之间的氨基酸差异，参考本文中的其它描

[0015]

述以及附图所示的序列比对.

[0016] 本发明的目的是提供改进的血清白蛋白结合剂,尤其是相对于在WO2006/122787和WO 2012/175400中公开的血清白蛋白结合剂。

[0017] 更具体地,本发明的目的是提供改进的结合血清白蛋白的纳米抗体,其为在WO 2006/122787和WO 2012/175400中描述的结合血清白蛋白的纳米抗体的变体,并且其具有减少的干扰因子(通常被称作“已有抗体”)的结合,所述干扰因子可能存在于来自一些健康人受试者以及来自患者的血清中。参考WO 12/175741、WO 2013/024059,也参考例如Holland等人(J.Clin.Immunol.2013,33(7):1192-203)以及于2015年5月13日提交且标题

为“Improved immunoglobulin variable domains”的、受让人的共同未决的未预公开的(non-prepublished)PCT申请PCT/EP2015/060643。

[0018] 本发明提供的改进的血清白蛋白结合剂在本文中也被称作“本发明的血清白蛋白结合剂”。

[0019] 在表A所列出的血清-白蛋白结合剂中,Alb-23D具有C-端丙氨酸延伸,即与平常的C-端序列VTVSS(SEQ ID NO:116,如存在于Alb-8中)相比在ISVD-序列的C-端末端(有时也被称作“位置114”)处的丙氨酸残基。如在WO 12/175741中所述,该C-端丙氨酸延伸可以阻止所谓的“已有抗体”(假定为IgG's)与位于ISV的C-端区域处的假定表位的结合。除了其它残基以外,假定该表位还包括表面暴露的C-端序列VTVSS的氨基酸残基以及在位置14处的氨基酸残基(和在所述氨基酸序列中与其邻近/靠近的氨基酸残基,诸如位置11、13和15),并且也可以包含在位置83处的氨基酸残基(和在所述氨基酸序列中与其邻近/靠近的氨基酸残基,诸如位置82、82a、82b和84)和/或在位置108处的氨基酸残基(和在所述氨基酸序列中与其邻近/靠近的氨基酸残基,诸如位置107)。

[0020] 尽管这样的C-端丙氨酸(或通常C-端延伸)的存在可以极大地减少(和在大量情况下,甚至基本上完全阻止)在来自一些受试者(健康受试者和患者)的血清中可发现的“已有抗体”的结合,但是已经发现,来自一些受试者的血清(诸如来自具有一些免疫疾病诸如SLE的患者的血清)可以含有已有抗体,所述抗体可以结合ISV的C-端区域(当这样的区域暴露时),即使当所述ISV含有这样的C-端丙氨酸(或更一般而言,这样的C-端延伸)时。再次参考于2015年5月13日提交且标题为“Improved immunoglobulin variable domains”的受让人的共同未决的未预公开的PCT申请PCT/EP2015/060643。

[0021] 因此,本发明的一个具体目的是提供血清-白蛋白结合剂,其为在表A中列出的改进的结合血清白蛋白的纳米抗体的变体,并且其具有减少的所谓的“已有抗体”、尤其是在PCT/EP2015/060643中描述的种类的抗体(即可以结合暴露的ISV的C-端区域的那些已有抗体,甚至在有C-端延伸存在下)的结合,并且其也在树突细胞-T细胞增殖测定中表现出T细胞应答的低频率和/或高度(和/或在树突细胞/T细胞增殖测定中与SEQ ID NO:1和/或SEQ ID NO:50相比降低的T细胞应答的低频率和/或高度)。测量T细胞应答的频率和高度的该测定被设计成鉴别这样的蛋白:其引起辅助性T细胞增殖且因此潜在地导致辅助性T细胞免疫应答的开发。

[0022] 通常,本发明如下实现该目的:提供氨基酸序列,其为结合血清白蛋白的纳米抗体,所述纳米抗体是SEQ ID NO:1的氨基酸序列的变体(如在本文中进一步描述),并且如在本文中进一步描述(并且,如技术人员基于附图中给出的比对和基于本文中的其它公开内容会明白的,因为SEQ ID NO:1的氨基酸序列是SEQ ID NO:50的氨基酸序列的变体(且反之亦然),所以本文公开的结合血清白蛋白的纳米抗体也是SEQ ID NO:50的序列的变体)。

[0023] 这些氨基酸序列在本文中也被称作“本发明的氨基酸序列”或“本发明的血清白蛋白结合剂”。本发明的氨基酸序列的一些优选的、但是非限制性的例子在图2中给出为SEQ ID NO:8-49(没有C-端丙氨酸延伸的序列)和SEQ ID NO:61-102(其给出了与SEQ ID NO 8-49的序列对应的氨基酸序列,但是各自具有C-端丙氨酸延伸);也分别参见图4A和图4B中的比对,以及图23和24中的比对。从这些比对以及本文中的其它公开内容可以看出,与SEQ ID NO:1和/或SEQ ID NO:50的序列相比,本发明的白蛋白结合剂具有:(i)在位置5处的V和在

位置11处的V;和/或(ii)一个或多个下述氨基酸残基(即以合适的组合):29A、29H、30T、31D、99G、101D、101E、101G、101H、102D、104A、104G和/或104T(即使得,与SEQ ID NO:1的序列相比,其含有至少一个选自F29A、F29H、R30T、S31D、S99G、S101D、S101E、S101G、S101H、R102D、S104A、S104G和/或S104T的氨基酸突变)。它们优选地具有在位置5处的V和在位置11处的V以及一个或多个前述氨基酸残基/突变。并且,如从这些比对和本文中的其它公开内容会明白的,在位置89处的氨基酸残基优选地选自T、A或L。并且,通常,本文描述的结合白蛋白的氨基酸序列优选地与SEQ ID NO:1的序列(其中在确定序列同一性程度时不考虑可能存在的任何C-端延伸以及L5V和L11V突变)具有至少85%、优选地至少90%、更优选地至少95%的序列同一性程度;和/或与SEQ ID NO:1的序列具有不超过7个、优选地不超过5个、诸如仅3、2或1个"氨基酸差异"(如本文中定义,且不考虑可能存在的任何C-端延伸且不考虑L5V和L11V突变)。并且,对于本发明的一些方面,将参考SEQ ID NO:50的序列定义本文公开的氨基酸序列,在该情况下,本文描述的结合白蛋白的氨基酸序列优选地与SEQ ID NO:50的序列(其中在确定序列同一性程度时不考虑相对于SEQ ID NO:50的可能存在的任何C-端延伸以及L11V突变)具有至少85%、优选地至少90%、更优选地至少95%的序列同一性程度;和/或与SEQ ID NO:50的序列具有不超过7个、优选地不超过5个、诸如仅3、2或1个"氨基酸差异"(如本文中定义,且不考虑可能存在的任何C-端延伸且不考虑L11V突变)。并且,当通过参考相对于SEQ ID NO:1(和/或SEQ ID NO:50,视情况而定)的序列同一性和/或氨基酸差异量以及通过参考特定突变(即为本发明的该方面明确地提及的L5V、L11V和任意其它特定突变)的存在和/或通过参考一个或多个特定CDR的存在来定义本发明的一个方面时,在分别确定序列同一性程度和/或氨基酸差异的数目时也不应当考虑这些明确地提及的突变和/或CDR。

[0024] 可以存在于本发明的氨基酸序列中的一些优选的氨基酸残基/突变是:29H(即相对于SEQ ID NO:1的F29H)、101D(即相对于SEQ ID NO:1的S101D)和104T(即相对于SEQ ID NO:1的S104T)或这些中的任意两个的任意合适组合,诸如这些中的全部三个。并且,这些优选突变优选地与在位置89处的T(即相对于SEQ ID NO:1的V89T)或备选地在位置89处的A(即相对于SEQ ID NO:1的V89A)或备选地在位置89处的L(即相对于SEQ ID NO:1的V89L)组合。

[0025] 可以存在的一些其它的优选的氨基酸残基/突变是:30T(即相对于SEQ ID NO:1的R30T)和101E(即相对于SEQ ID NO:1的S101E),且优选它们二者。并且,这些优选突变优选地与在位置89处的T(即相对于SEQ ID NO:1的V89T)或备选地在位置89处的A(即相对于SEQ ID NO:1的V89A)或备选地在位置89处的L(即相对于SEQ ID NO:1的V89L)组合。

[0026] 可以存在的一些其它的优选的氨基酸残基/突变是:30S(即相对于SEQ ID NO:1的R30S)且与T、A或L(且优选L)组合,且具有在位置104处的G或T(且优选地进一步与本文关于本发明的该方面描述的进一步优选突变的一些或全部组合,诸如在位置89处的L和在位置16处的N)。根据该方面的氨基酸序列因而可以具有与SEQ ID NO:50的CDR(其也含有在位置30处的S)相同的CDR(根据Abm);但是,与SEQ ID NO:50的序列相比,根据本发明的该方面的氨基酸序列至少具有相对于SEQ ID NO:50的序列的以下氨基酸差异:(i)L11V;(ii)V89T、V89A或V89L(并且尤其是V89L)和(iii)S104G或S104T。另一个优选突变是31D:具体地,这可以产生具有CDR1的本发明的氨基酸序列,所述CDR1是序列GFTFRDFGMS(SEQ ID NO:54)。

[0027] 一些进一步优选的本发明的氨基酸序列(其包含本文中关于本发明的血清白蛋白结合剂提及的一些特定突变的其它组合)在图2中给出为SEQ ID NO:121-144[注:SEQ ID NO:121和122的序列以及SEQ ID NO:127和128的序列是相同的]。在这些中,SEQ ID NO:121-126具有在位置1处的E和C-端丙氨酸,且SEQ ID NO:127-132具有在位置1处的D和C-端丙氨酸。SEQ ID NO:133-138和SEQ ID NO:139-143分别对应于SEQ ID NO:121-126和SEQ ID NO:127-132,但是没有C-端丙氨酸。图23也显示了SEQ ID NO:121-132的序列与SEQ ID NO:1、50和119的比对。基于本文公开内容,在实践中的技术人员将明白,SEQ ID NO:121-132的白蛋白结合剂,并且尤其是SEQ ID NO:121-126的那些,将经常用作/存在于它们所在的构建体的C-端末端,并且SEQ ID NO:139-144的白蛋白结合剂将经常用作/存在于它们所在的构建体的N-端末端(类似地,SEQ ID NO:133-138的白蛋白结合剂经常存在于"这样的构建体的中央"。并且,SEQ ID NO:127-132的血清白蛋白结合剂特别适合用于以单价形式使用,例如用于研究目的)。SEQ ID NO:121-144的氨基酸序列中的每一个、以及包含它们的蛋白、多肽和其它化合物和构建体(如在本文中进一步描述)形成本发明的其它方面。

[0028] 一些进一步优选的本发明的氨基酸序列(其包含本文中关于本发明的血清白蛋白结合剂提及的一些特定突变的其它组合)在图2中给出为SEQ ID NO:145-184、SEQ ID NO:185-208和SEQ ID NO:209-244。图24A至C也分别显示了SEQ ID NO:145-184、SEQ ID NO:185至208和SEQ ID NO:209-244的序列的比对,在每种情况下与SEQ ID NO:1、50和119的序列比对。与本文描述的本发明的其它白蛋白结合剂一样,具有C-端延伸的分别来自SEQ ID NO:145-184、SEQ ID NO:185-208和SEQ ID NO:209-244的那些序列经常存在于它们所在的本发明的(融合)蛋白或构建体的C-端末端。类似地,具有在位置1处的D(但是没有C-端延伸)的那些优选地存在于它们所在的本发明的(融合)蛋白或构建体的N-端末端,且具有在位置1处的E(但是没有C-端延伸)的那些可以存在于它们所在的本发明的(融合)蛋白或构建体的C-端末端或(在具有甚至更高价的三价构建体的情况下)"中央"。SEQ ID NO:145-184、SEQ ID NO:185-208和SEQ ID NO:209-244各自的氨基酸序列中的每一个、以及包含它们的蛋白、多肽和其它化合物和构建体(如在本文中进一步描述)形成本发明的其它方面。

[0029] 除了具有(强烈地)减小的或基本上为零的被如本文中所述的已有抗体结合的趋势以外,(存在于)本文公开的一些血清白蛋白结合剂(中的突变)也可能具有其它有利的性能(即与在现有技术中公开的白蛋白结合剂例如SEQ ID NO:1和/或SEQ ID NO:50相比,和/或与本文描述的本发明的其它血清白蛋白结合剂相比)。例如、但不限于,存在于本文公开的血清白蛋白结合剂中的一些突变(的组合)可以导致在期望的宿主或表达系统(诸如大肠杆菌、巴斯德毕赤酵母或哺乳动物细胞)中增加的表达水平和/或减小的形成二聚体的趋势(参见例如WO 2010/100135)或减小的免疫原性。例如,本文描述的一些突变可以除去免疫原性的表位(尤其是T-细胞表位),对白蛋白结合剂的其它性能(诸如亲和力)基本上没有重大影响。例如、但不限于,(基于标准计算机环境预测)预见到,具有在位置30处的T的本发明的血清白蛋白结合剂(如在本文中进一步描述)(诸如SEQ ID NO:25、44、45、78、97和98的序列,并且尤其是SEQ ID NO:121-144和SEQ ID NO:145-184的那些)可以具有减少的免疫原性(即因为已经除去了潜在的T-细胞表位),尤其是相对于SEQ ID NO 1和50的现有技术序列,但是(潜在地)也相对于不含有在位置30处的T的本发明的其它白蛋白结合剂。(再次基于标准计算机环境预测)也预见到,SEQ ID NO:185-208的本发明的血清白蛋白结合剂(其

含有在位置30处的S和在位置104处的G或T)可以具有减小的免疫原性(即因为已经除去潜在的T-细胞表位),尤其是相对于SEQ ID NO 1和50的现有技术序列,但是(潜在地)也相对于本发明的其它白蛋白结合剂。并且,预见到,本文描述的一些突变(诸如31D,参见例如SEQ ID NO:209-244的氨基酸序列)可以改善本发明的氨基酸序列的表达和/或可制造性(例如,在用作宿主的巴斯德毕赤酵母或类似酵母中),还是相对于SEQ ID NO:1和/或50的现有技术序列和/或相对于不含有31D突变的本发明的其它氨基酸序列)。

[0030] 本发明的血清白蛋白结合剂具有如本文中所述的CDR(根据Abm)。可以存在于本发明的血清白蛋白结合剂中的CDR、CDR2和CDR3的一些优选组合列出在下面表B中。特别优选的组合用粗体/下划线指示。

[0031] 表B.CDR的优选组合(根据Abm定义).

[0032]

CDR1	CDR2	CDR3
GFTFRSFGMS (SEQ ID NO:5)	SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6)	GGSLSR (SEQ ID NO:7)
GFTFRSFGMS (SEQ ID NO:5)	SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6)	GGGLSR (SEQ ID NO:55)
GFTFRSFGMS (SEQ ID NO:5)	**SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6)**	**GGSLDR (SEQ ID NO:56)**
GFTFRSFGMS (SEQ ID NO:5)	SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6)	GGSLER (SEQ ID NO:57)
GFTFRSFGMS (SEQ ID NO:5)	SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6)	GGSLGR (SEQ ID NO:58),
GFTFRSFGMS (SEQ ID NO:5)	SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6)	GGSLHR (SEQ ID NO:59)
GFTFRSFGMS (SEQ ID NO:5)	SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6)	GGSLSD (SEQ ID NO:60)
GFTARSFGMS (SEQ ID NO:51)	SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6)	GGSLSR (SEQ ID NO:7)
GFTARSFGMS (SEQ ID NO:51)	SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6)	GGGLSR (SEQ ID NO:55)
GFTARSFGMS (SEQ ID NO:51)	**SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6)**	**GGSLDR (SEQ ID NO:56)**
GFTARSFGMS (SEQ ID NO:51)	SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6)	GGSLER (SEQ ID NO:57)

[0033]

GFTARSFGMS (SEQ ID NO:51)	SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6)	GGSLGR (SEQ ID NO:58),
GFTARSFGMS (SEQ ID NO:51)	SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6)	GGSLHR (SEQ ID NO:59)
GFTARSFGMS (SEQ ID NO:51)	SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6)	GGSLSD (SEQ ID NO:60)
GFTHRSFGMS (SEQ ID NO:52)	**SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6)**	**GGSLSR (SEQ ID NO:7)**
GFTHRSFGMS (SEQ ID NO:52)	**SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6)**	**GGGLSR (SEQ ID NO:55)**
GFTHRSFGMS (SEQ ID NO:52)	**SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6)**	**GGSLDR (SEQ ID NO:56)**
GFTHRSFGMS (SEQ ID NO:52)	**SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6)**	**GGSLER (SEQ ID NO:57)**
GFTHRSFGMS (SEQ ID NO:52)	**SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6)**	**GGSLGR (SEQ ID NO:58),**
GFTHRSFGMS (SEQ ID NO:52)	**SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6)**	**GGSLHR (SEQ ID NO:59)**
GFTHRSFGMS (SEQ ID NO:52)	**SISGSGSDTL (SEQ ID NO:6)**	**GGSLSD (SEQ ID NO:60)**

[0034] 表B(续).

[0035]

CDR1	CDR2	CDR3
GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)	SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6)	GGSLSR(SEQ ID NO:7)
GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)	SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6)	GGGLSR(SEQ ID NO:55)
GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)	SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6)	GGSLDR(SEQ ID NO:56)
GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)	SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6)	GGSLER(SEQ ID NO:57)
GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)	SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6)	GGSLGR(SEQ ID NO:58),
GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)	SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6)	GGSLHR(SEQ ID NO:59)
GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)	SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6)	GGSLSD(SEQ ID NO:60)
GFTFRDFGMS(SEQ ID NO:54)	SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6)	GGSLSR(SEQ ID NO:7)
GFTFRDFGMS(SEQ ID NO:54)	SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6)	GGGLSR(SEQ ID NO:55)
GFTFRDFGMS(SEQ ID NO:54)	SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6)	GGSLDR(SEQ ID NO:56)
GFTFRDFGMS(SEQ ID NO:54)	SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6)	GGSLER(SEQ ID NO:57)
GFTFRDFGMS(SEQ ID NO:54)	SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6)	GGSLGR(SEQ ID NO:58),
GFTFRDFGMS(SEQ ID NO:54)	SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6)	GGSLHR(SEQ ID NO:59)
GFTFRDFGMS(SEQ ID NO:54)	SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6)	GGSLSD(SEQ ID NO:60)

[0036] 一种特别优选的CDR的组合是GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)、SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6)和GGSLER(SEQ ID NO:57)。

[0037] 另一种特别优选的CDR的组合是GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)、SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6)和GGSLSR(SEQ ID NO:7)。

[0038] 根据本发明的一个非限制性方面,当本发明的血清白蛋白结合剂中的CDR1是GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)时,那么CDR3不是GGSLSR(SEQ ID NO:7)(反之亦然)。

[0039] 另一种特别优选的CDR的组合是GFTFRDFGMS(SEQ ID NO:54)、SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6)和GGSLSR(SEQ ID NO:7)。另一种优选的CDR的组合是GFTFRDFGMS(SEQ ID NO:54)、SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6)和GGSLSR(SEQ ID NO:57)。

[0040] 根据本发明的另一个方面,在本文描述的白蛋白结合剂中,CDR1是GFTFSSFGMS(SEQ ID NO:120),CDR2是SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6),CDR3是GGSLSR(SEQ ID NO:7),且在位置104处的氨基酸残基是G或T。在这些白蛋白结合剂中:(i)在位置16处的氨基酸残基是G或N且优选N;(ii)在位置45处的氨基酸残基是P或L,且优选地是L;(iii)在位置74-76处的氨基酸残基形成SKN或AKT基序,且优选地形成AKT基序;和(iv)在位置89处的氨基酸残基是L、A或T,且优选地是L。更优选地,在本发明的这些白蛋白结合剂中:(i)在位置16处的氨基酸残基是N;(ii)在位置45处的氨基酸残基是L;(iii)在位置74-76处的氨基酸残基形成AKT基序,且(iv)在位置89处的氨基酸残基是L、A或T,且优选地是L。

[0041] 如在本文中进一步描述的,当本发明的血清白蛋白结合剂存在于本发明的化合物或多肽(如本文中所述)中并形成和/或存在于所述本发明的化合物或多肽的C-端末端时,那么本发明的血清白蛋白结合剂(和,通过延伸,本发明的化合物或多肽)优选地具有如在本文中进一步描述的C-端延伸X(n)。SEQ ID NO:61至102给出了具有C-端延伸(在该情况下,C-端丙氨酸)的本发明的白蛋白结合剂的一些非限制性例子。

[0042] 当本发明的血清白蛋白结合剂形成和/或存在于本发明的化合物或多肽(和,通过延伸,本发明的化合物或多肽)的N-端末端时,那么本发明的血清白蛋白结合剂优选地具有

在位置1处的D(即相对于SEQ ID NO:8至49的序列的E1D突变)。

[0043] 本发明的氨基酸序列优选地以优于100nM、优选地优于50nM的亲和力结合(人)血清白蛋白。例如,本发明的白蛋白结合剂对(人)血清白蛋白具有的亲和力可以与SEQ ID NO:1和/或SEQ ID NO:50的人血清白蛋白的亲和力属于相同数量级。例如参考在实施例1中给出的动力学数据。

[0044] 并且,本发明提供的白蛋白结合剂和包含它们的本发明的化合物和多肽(如在本文中进一步描述)优选地在人中的半衰期(定义为t1/2β)超过1小时、优选地超过2小时、更优选地超过6小时,诸如超过12小时,和例如约1天、2天、1周、2周和达血清白蛋白在人中的半衰期(估计为约19天),尽管后者可能是不太关键性的。例如,本发明的白蛋白结合剂可以在人类中具有与SEQ ID NO:1和/或SEQ ID NO:50的半衰期可比较(和优选约相同)的半衰期。并且,包含本发明的白蛋白结合剂的本发明的化合物或多肽可以在人类中具有与包含SEQ ID NO:1和/或SEQ ID NO:50的相同化合物或多肽(而不是本发明的白蛋白结合剂)的半衰期可比较(和优选约相同)的半衰期。

[0045] 在第一方面,本发明涉及氨基酸序列(所述氨基酸序列是结合血清白蛋白的ISVD并且尤其是结合血清白蛋白的纳米抗体),其中:

[0046] -在位置5(根据Kabat)处的氨基酸残基是V;

[0047] -在位置11(根据Kabat)处的氨基酸残基是V;

[0048] -在位置74-76处的氨基酸残基是基序SKN;

[0049] -在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、L、N、S、T或V,且可以具体地选自L、V或T或选自A、S或N(且当选自A、S或N时,可以具体地是A);

[0050] -在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、G、S或T,且可以具体地是S或选自A、G或T(且当选自A、G和T时,可以具体地是T);

[0051] -在位置110(根据Kabat)处的氨基酸残基选自T、K或Q;

[0052] -在位置112(根据Kabat)处的氨基酸残基选自S、K或Q;

[0053] 所述氨基酸序列任选地含有:

[0054] -至少一个选自29A、29H、30T和/或31D的氨基酸残基(即使得,与SEQ ID NO:1的序列相比,其含有至少一个选自F29A、F29H、R30T或S31D的氨基酸突变);和/或

[0055] -至少一个选自99G、101D、101E、101G、101H、102D、104A、104G和/或104T的氨基酸残基(即使得,与SEQ ID NO:1的序列相比,其含有至少一个选自S99G、S101D、S101E、S101G、S101H、R102D、S104A、S104G和/或S104T的氨基酸突变),

[0056] 且所述氨基酸序列具有:

[0057] -与SEQ ID NO:1的序列(其中在确定序列同一性程度时不考虑可能存在的任何C-端延伸以及L5V和L11V突变)的至少85%、优选地至少90%、更优选地至少95%的序列同一性程度;和/或

[0058] -与SEQ ID NO:1的序列的不超过7个、优选地不超过5个、诸如仅3、2或1个“氨基酸差异”(如本文中定义,且不考虑可能存在的任何C-端延伸且不考虑L5V和L11V突变)。

[0059] 根据一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的血清白蛋白结合剂是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自L、T或V。根据一个更具体的、但是非限制性的方面,本发明的血清白蛋白结合剂是如本文中所述的氨基酸序

列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基是T。根据另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的血清白蛋白结合剂是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、S或N。根据一个更具体的、但是非限制性的方面,本发明的血清白蛋白结合剂是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基是A。根据另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的血清白蛋白结合剂是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基是S。根据另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的血清白蛋白结合剂是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基选自G、T或A。根据一个更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基是T。根据一个甚至更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基是T,且在位置101(根据Kabat)处的氨基酸残基是D。

[0060] 如提及的,可以存在的一些优选的氨基酸残基/突变是:30T(即相对于SEQ ID NO:1的R30T)和101E(即相对于SEQ ID NO:1的S101E),且优选它们二者。并且,这些优选突变优选地与在位置89处的T(即相对于SEQ ID NO:1的V89T)或备选地在位置89处的A(即相对于SEQ ID NO:1的V89A)组合。一种特别优选的CDR的组合是GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)、SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6)和GGSLER(SEQ ID NO:57)。

[0061] 关于该第一方面和本发明的任意其它(具体的和/或优选的)方面,应当指出,当说本发明的氨基酸序列(i)与SEQ ID NO:1的序列(其中在确定序列同一性程度时不考虑可能存在的任何C-端延伸以及L5V和L11V突变)具有至少85%、优选地至少90%、更优选地至少95%的序列同一性程度和/或(ii)与SEQ ID NO:1的序列具有不超过7个、优选地不超过5个、诸如仅3、2或1个“氨基酸差异”(如本文中定义,且不考虑可能存在的任何C-端延伸且不考虑L5V和L11V突变)时,这也包括与SEQ ID NO:1的序列不具有除了以下以外的氨基酸差异的序列:(i)L5V和L11V突变;(ii)可能存在的任何C-端延伸;和(iii)关于所述方面提及的任何具体氨基酸残基/突变和/或CDR(即其根据该方面需要存在)。还应当指出,根据本文描述的任何方面的本发明的氨基酸序列与SEQ ID NO:1不具有除了以下以外的氨基酸差异:(i)L5V和L11V突变;(ii)可能存在的任何C-端延伸;和(iii)关于所述方面提及的任何具体氨基酸残基/突变和/或CDR(即其根据该方面需要存在)。如在本文中提及的,这在细节上做必要的修正后适用于在本文中参考它们与SEQ ID NO:50(而不是SEQ ID NO:1)的序列同一性程度和/或氨基酸差异的数目定义的序列。

[0062] 并且,当根据本发明的任何方面的本发明的氨基酸序列与SEQ ID NO:1的序列具有一个或多个氨基酸差异(除了L5V和L11V突变和根据该方面可能存在和/或要求存在的具体氨基酸残基/突变,如本文中所述)时,那么可能存在的这样的突变/氨基酸差异(即相对于SEQ ID NO:1的序列)的一些具体的、但是非限制性的例子是例如E1D(即当血清白蛋白结合剂是在本发明的多肽的N-端末端处时)和例如一种或多种合适的“人源化”置换(的合适组合);例如参考WO 09/138519(或在WO 09/138519中引用的现有技术)和WO 08/020079(或在WO 08/020079中引用的现有技术)、以及来自WO 08/020079的表A-3至A-8(其为显示可能的人源化置换的列表)。如在本文中提及的,这在细节上做必要的修正后适用于在本文中参考它们与SEQ ID NO:50(而不是SEQ ID NO:1)的序列同一性程度和/或氨基酸差异的数目

定义的序列。

[0063] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列(所述氨基酸序列是结合血清白蛋白的ISVD并且尤其是结合血清白蛋白的纳米抗体),其中:

[0064] -在位置5(根据Kabat)处的氨基酸残基是V;

[0065] -在位置11(根据Kabat)处的氨基酸残基是V;

[0066] -在位置74-76处的氨基酸残基是基序SKN;

[0067] -在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、L、N、S、T或V,且可以具体地选自L、V或T或选自A、S或N(且当选自A、S或N时,可以具体地是A);

[0068] -在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、G、S或T,且可以具体地是S或选自A、G或T(且当选自A、G和T时,可以具体地是T);

[0069] -在位置110(根据Kabat)处的氨基酸残基选自T、K或Q;

[0070] -在位置112(根据Kabat)处的氨基酸残基选自S、K或Q;

[0071] 其中氨基酸序列:

[0072] -CDR1是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)、GFTARSFGMS(SEQ ID NO:51)、GFTHRSFGMS(SEQ ID NO:52)、GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)和GFTFRDFGMS(SEQ ID NO:54);并且

[0073] -CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);并且

[0074] -CDR3是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GGSLSR(SEQ ID NO:7),GGGLSR(SEQ ID NO:55),GGSLDR(SEQ ID NO:56),GGSLER(SEQ ID NO:57),GGSLGR(SEQ ID NO:58),GGSLHR(SEQ ID NO:59)和GGSLSD(SEQ ID NO:60);

[0075] 且所述氨基酸序列具有:

[0076] -与SEQ ID NO:1的序列(其中在确定序列同一性程度时不考虑可能存在的任何C-端延伸以及L5V和L11V突变)的至少85%、优选地至少90%、更优选地至少95%的序列同一性程度;和/或

[0077] -与SEQ ID NO:1的序列的不超过7个、优选地不超过5个、诸如仅3、2或1个“氨基酸差异”(如本文中定义,且不考虑可能存在的任何C-端延伸且不考虑L5V和L11V突变)。

[0078] 根据一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自L、T或V。根据一个更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基是T。根据另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、S或N。根据一个更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基是A。根据另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基是S。根据另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基选自G、T或A。根据一个更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基是T。根据一个甚至更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸

序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基是T,且在位置101(根据Kabat)处的氨基酸残基是D。

[0079] 如提及的,一种特别优选的CDR的组合是GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)、SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6)和GGSLER(SEQ ID NO:57)。

[0080] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其为SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48或SEQ ID NO:49的氨基酸序列之一,或SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101或SEQ ID NO:102的氨基酸序列之一。本发明的这些氨基酸序列中的每一个形成本发明的进一步方面。

[0081] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其为SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:134、SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:137、SEQ ID NO:138、SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:143或SEQ ID NO:144的氨基酸序列之一。本发明的这些氨基酸序列中的每一个形成本发明的另一个方面。

[0082] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其为SEQ ID NO:145、SEQ ID NO:146、SEQ ID NO:147、SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:149、SEQ ID NO:150、SEQ ID NO:151、SEQ ID NO:152、SEQ ID NO:153、SEQ ID NO:154、SEQ ID NO:155、SEQ ID NO:156、SEQ ID NO:157、SEQ ID NO:158、SEQ ID NO:159、SEQ ID NO:160、SEQ ID NO:161、SEQ ID NO:162、SEQ ID NO:163、SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:165、SEQ ID NO:166、SEQ ID NO:167或SEQ ID NO:168的氨基酸序列之一。本发明的这些氨基酸序列中的每一个形成本发明的另一个方面。

[0083] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其为SEQ ID NO:169、SEQ ID NO:170、SEQ ID NO:171、SEQ ID NO:172、SEQ ID NO:173、SEQ ID NO:174、SEQ ID NO:175、SEQ ID NO:176、SEQ ID NO:177、SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:179、SEQ ID NO:180、SEQ ID NO:181、SEQ ID NO:182、SEQ ID NO:183或SEQ ID NO:184的氨基酸序列之一。本发明的这些氨基酸序列中的每一个形成本发明的另一个方面。

[0084] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其为SEQ ID NO:185、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ

ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207和SEQ ID NO:208的氨基酸序列之一。本发明的这些氨基酸序列中的每一个形成本发明的另一个方面。

[0085] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其为SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:227、SEQ ID NO:228、SEQ ID NO:229、SEQ ID NO:230、SEQ ID NO:231、SEQ ID NO:232、SEQ ID NO:233、SEQ ID NO:234、SEQ ID NO:235、SEQ ID NO:236、SEQ ID NO:237、SEQ ID NO:238、SEQ ID NO:239、SEQ ID NO:240、SEQ ID NO:241、SEQ ID NO:242、SEQ ID NO:243和SEQ ID NO:244的氨基酸序列之一。本发明的这些氨基酸序列中的每一个形成本发明的另一个方面。

[0086] 在一个具体的、但是非限制性的方面,本发明涉及一种氨基酸序列(所述氨基酸序列是结合血清白蛋白的ISVD并且尤其是结合血清白蛋白的纳米抗体),其中:

[0087] -在位置5(根据Kabat)处的氨基酸残基是V;

[0088] -在位置11(根据Kabat)处的氨基酸残基是V;

[0089] -在位置74-76处的氨基酸残基是基序SKN;

[0090] -在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、L、N、S、T或V,且可以具体地选自L、V或T或选自A、S或N(且当选自A、S或N时,可以具体地是A);

[0091] -在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、G、S或T,且可以具体地是S或选自A、G或T(且当选自A、G和T时,可以具体地是T);

[0092] -在位置110(根据Kabat)处的氨基酸残基选自T、K或Q;

[0093] -在位置112(根据Kabat)处的氨基酸残基选自S、K或Q;

[0094] 其中氨基酸序列:

[0095] -CDR1是氨基酸序列GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5);并且

[0096] -CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);并且

[0097] -CDR3是氨基酸序列GGSLSR(SEQ ID NO:7);

[0098] 且所述氨基酸序列具有:

[0099] -与SEQ ID NO:1的序列(其中在确定序列同一性程度时不考虑可能存在的任何C-端延伸以及L5V和L11V突变)的至少85%、优选地至少90%、更优选地至少95%的序列同一性程度;和/或

[0100] -与SEQ ID NO:1的序列的不超过7个、优选地不超过5个、诸如仅3、2或1个“氨基酸差异”(如本文中定义,且不考虑可能存在的任何C-端延伸且不考虑L5V和L11V突变)。

[0101] 根据一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自L、T或V。根据一个更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基是T。根据另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸

残基选自A、S或N。根据一个更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基是A。根据另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基是S。根据另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基选自G、T或A。根据一个更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基是T。

[0102] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其为SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21或SEQ ID NO:22的氨基酸序列之一,或SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:74或SEQ ID NO:75的氨基酸序列之一。本发明的这些氨基酸序列中的每一个形成本发明的另一个方面。

[0103] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其为SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:61的氨基酸序列。

[0104] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其为SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:62的氨基酸序列。

[0105] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其为SEQ ID NO:10或SEQ ID NO:63的氨基酸序列。

[0106] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其为SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:64的氨基酸序列。

[0107] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其为SEQ ID NO:12或SEQ ID NO:65的氨基酸序列。

[0108] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其为SEQ ID NO:13或SEQ ID NO:66的氨基酸序列。

[0109] 在另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明涉及一种氨基酸序列(所述氨基酸序列是结合血清白蛋白的ISVD并且尤其是结合血清白蛋白的纳米抗体),其中:

[0110] -在位置5(根据Kabat)处的氨基酸残基是V;

[0111] -在位置11(根据Kabat)处的氨基酸残基是V;

[0112] -在位置74-76处的氨基酸残基是基序SKN;

[0113] -在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自L、T或V;

[0114] -在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、G、S或T,且可以具体地是S或选自A、G或T(且当选自A、G和T时,可以具体地是T);

[0115] -在位置110(根据Kabat)处的氨基酸残基选自T、K或Q;

[0116] -在位置112(根据Kabat)处的氨基酸残基选自S、K或Q;

[0117] 其中氨基酸序列:

[0118] -CDR1是氨基酸序列GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5);并且

[0119] -CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);并且

[0120] -CDR3是氨基酸序列GGSLSR(SEQ ID NO:7)；

[0121] 且所述氨基酸序列具有：

[0122] -与SEQ ID NO:1的序列(其中在确定序列同一性程度时不考虑可能存在的任何C-端延伸以及L5V和L11V突变)的至少85％、优选地至少90％、更优选地至少95％的序列同一性程度;和/或

[0123] -与SEQ ID NO:1的序列的不超过7个、优选地不超过5个、诸如仅3、2或1个“氨基酸差异”(如本文中定义,且不考虑可能存在的任何C-端延伸且不考虑L5V和L11V突变)。

[0124] 根据一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基是T。根据另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基是S。根据另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基选自G、T或A。根据一个更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基是T。

[0125] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其为SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21或SEQ ID NO:22的氨基酸序列之一,或SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:74或SEQ ID NO:75的氨基酸序列之一。本发明的这些氨基酸序列中的每一个形成本发明的另一个方面。

[0126] 在另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明涉及一种氨基酸序列(所述氨基酸序列是结合血清白蛋白的ISVD并且尤其是结合血清白蛋白的纳米抗体),其中：

[0127] -在位置5(根据Kabat)处的氨基酸残基是V；

[0128] -在位置11(根据Kabat)处的氨基酸残基是V；

[0129] -在位置74-76处的氨基酸残基是基序SKN；

[0130] -在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、N或S；

[0131] -在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、G、S或T,且可以具体地是S或选自A、G或T(且当选自A、G和T时,可以具体地是T)；

[0132] -在位置110(根据Kabat)处的氨基酸残基选自T、K或Q；

[0133] -在位置112(根据Kabat)处的氨基酸残基选自S、K或Q；

[0134] 其中氨基酸序列：

[0135] -CDR1是氨基酸序列GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5);并且

[0136] -CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);并且

[0137] -CDR3是氨基酸序列GGSLSR(SEQ ID NO:7)；

[0138] 且所述氨基酸序列具有：

[0139] -与SEQ ID NO:1的序列(其中在确定序列同一性程度时不考虑可能存在的任何C-端延伸以及L5V和L11V突变)的至少85％、优选地至少90％、更优选地至少95％的序列同一性程度;和/或

[0140] -与SEQ ID NO:1的序列的不超过7个、优选地不超过5个、诸如仅3、2或1个“氨基酸差异”(如本文中定义,且不考虑可能存在的任何C-端延伸且不考虑L5V和L11V突变)。

[0141] 根据一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基是A。根据另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基是S。根据另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基选自G、T或A。根据一个更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基是T。

[0142] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其为SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:19的氨基酸序列之一,或SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71或SEQ ID NO:72的氨基酸序列之一。本发明的这些氨基酸序列中的每一个形成本发明的另一个方面。

[0143] 在另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明涉及一种氨基酸序列(所述氨基酸序列是结合血清白蛋白的ISVD并且尤其是结合血清白蛋白的纳米抗体),其中:

[0144] -在位置5(根据Kabat)处的氨基酸残基是V;

[0145] -在位置11(根据Kabat)处的氨基酸残基是V;

[0146] -在位置74-76处的氨基酸残基是基序SKN;

[0147] -在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、L、N、S、T或V,且可以具体地选自L、V或T或选自A、S或N(且当选自A、S或N时,可以具体地是A);

[0148] -在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、G或T;

[0149] -在位置110(根据Kabat)处的氨基酸残基选自T、K或Q;

[0150] -在位置112(根据Kabat)处的氨基酸残基选自S、K或Q;

[0151] 其中氨基酸序列:

[0152] -CDR1是氨基酸序列GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5);并且

[0153] -CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);并且

[0154] -CDR3是氨基酸序列GGSLSR(SEQ ID NO:7);

[0155] 且所述氨基酸序列具有:

[0156] -与SEQ ID NO:1的序列(其中在确定序列同一性程度时不考虑可能存在的任何C-端延伸以及L5V和L11V突变)的至少85%、优选地至少90%、更优选地至少95%的序列同一性程度;和/或

[0157] -与SEQ ID NO:1的序列的不超过7个、优选地不超过5个、诸如仅3、2或1个“氨基酸差异”(如本文中定义,且不考虑可能存在的任何C-端延伸且不考虑L5V和L11V突变)。

[0158] 根据一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自L、T或V。根据一个更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基是T。根据另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、S或N。根据一个更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基是A。根据另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中

在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基是A。

[0159] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其为SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:21的氨基酸序列之一,或SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:73或SEQ ID NO:74的氨基酸序列之一。本发明的这些氨基酸序列中的每一个形成本发明的另一个方面。

[0160] 在另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明涉及一种氨基酸序列(所述氨基酸序列是结合血清白蛋白的ISVD并且尤其是结合血清白蛋白的纳米抗体),其中:

[0161] -在位置5(根据Kabat)处的氨基酸残基是V;

[0162] -在位置11(根据Kabat)处的氨基酸残基是V;

[0163] -在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、L、N、S、T或V,且可以具体地选自L、V或T或选自A、S或N(且当选自A、S或N时,可以具体地是A);

[0164] -在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、G、S或T,且可以具体地是S或选自A、G或T(且当选自A、G和T时,可以具体地是T);

[0165] -在位置110(根据Kabat)处的氨基酸残基选自T、K或Q;

[0166] -在位置112(根据Kabat)处的氨基酸残基选自S、K或Q;

[0167] 所述氨基酸序列含有:

[0168] -至少一个选自29A、29H、30T和/或31D的氨基酸残基(即使得,与SEQ ID NO:1的序列相比,其含有至少一个选自F29A、F29H、R30T或S31D的氨基酸突变);和/或

[0169] -至少一个选自99G、101D、101E、101G、101H或102D的氨基酸残基(即使得,与SEQ ID NO:1的序列相比,其含有至少一个选自S99G、S101D、S101E、S101G、S101H或R102D的氨基酸突变),

[0170] 且所述氨基酸序列具有:

[0171] -与SEQ ID NO:1的序列(其中在确定序列同一性程度时不考虑可能存在的任何C-端延伸以及L5V和L11V突变)的至少85%、优选地至少90%、更优选地至少95%的序列同一性程度;和/或

[0172] -与SEQ ID NO:1的序列的不超过7个、优选地不超过5个、诸如仅3、2或1个“氨基酸差异”(如本文中定义,且不考虑可能存在的任何C-端延伸且不考虑L5V和L11V突变)。

[0173] 在以上段落描述的本发明的氨基酸序列中,在位置74-76处的氨基酸残基优选地是基序SKN(但是也可以例如是AKT,如SEQ ID NO:124-126和130-132的序列所例证的)。根据一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自L、T或V。根据一个更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基是T。根据另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、S或N。根据一个更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基是A。根据另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基是S。根据另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基选自G、T或A。根据一个更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中

描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基是T。根据一个甚至更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基是T,且在位置101(根据Kabat)处的氨基酸残基是D。

[0174] 如提及的,可以存在的一些优选的氨基酸残基/突变是:30T(即相对于SEQ ID NO:1的R30T)和101E(即相对于SEQ ID NO:1的S101E),且优选它们二者。并且,这些优选突变优选地与在位置89处的T(即相对于SEQ ID NO:1的V89T)或备选地在位置89处的A(即相对于SEQ ID NO:1的V89A)组合。一种特别优选的CDR的组合(其中所述CDR含有30T和101E残基)是GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)、SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6)和GGSLER(SEQ ID NO:57)。在SEQ ID NO:169-184中给出了这样的血清白蛋白结合剂的一些优选的、但是非限制性的例子。

[0175] 另一种特别优选的CDR的组合(其中所述CDR含有30T残基,但是不含有101E残基)是GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)、SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6)和GGSLSR(SEQ ID NO:7)。当本发明的氨基酸序列含有这些CDR时,所述氨基酸序列还可以含有在位置16处的G或N、在位置45处的P或L、在位置74-76处的SKN或AKT基序、在位置89处的L、T或A,且优选地含有在位置104处的G(且对于其它,本发明的这些氨基酸序列可以如在本文中进一步定义)。本发明的这样的氨基酸序列的一些具体的、但是非限制性的例子作为SEQ ID NO:121-144、以及SEQ ID NO:145-168给出。

[0176] 在另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明涉及一种氨基酸序列(所述氨基酸序列是结合血清白蛋白的ISVD并且尤其是结合血清白蛋白的纳米抗体),其中:

[0177] -在位置5(根据Kabat)处的氨基酸残基是V;

[0178] -在位置11(根据Kabat)处的氨基酸残基是V;

[0179] -在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、L、N、S、T或V,且可以具体地选自L、V或T或选自A、S或N(且当选自A、S或N时,可以具体地是A);

[0180] -在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、G、S或T,且可以具体地是S或选自A、G或T(且当选自A、G和T时,可以具体地是T);

[0181] -在位置110(根据Kabat)处的氨基酸残基选自T、K或Q;

[0182] -在位置112(根据Kabat)处的氨基酸残基选自S、K或Q;

[0183] 所述氨基酸序列含有:

[0184] -至少一个选自29A、29H、30T和/或31D的氨基酸残基(即使得,与SEQ ID NO:1的序列相比,其含有至少一个选自F29A、F29H、R30T或S31D的氨基酸突变);

[0185] 且所述氨基酸序列含有:

[0186] -至少一个选自99G、101D、101E、101G、101H或102D的氨基酸残基(即使得,与SEQ ID NO:1的序列相比,其含有至少一个选自S99G、S101D、S101E、S101G、S101H或R102D的氨基酸突变),

[0187] 且所述氨基酸序列具有:

[0188] -与SEQ ID NO:1的序列(其中在确定序列同一性程度时不考虑可能存在的任何C-端延伸以及L5V和L11V突变)的至少85%、优选地至少90%、更优选地至少95%的序列同一性程度;和/或

[0189] -与SEQ ID NO:1的序列的不超过7个、优选地不超过5个、诸如仅3、2或1个“氨基酸

差异”(如本文中定义,且不考虑可能存在的任何C-端延伸且不考虑L5V和L11V突变)。

[0190] 在以上段落描述的本发明的氨基酸序列中,在位置74-76处的氨基酸残基优选地是基序SKN。根据一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自L、T或V。根据一个更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基是T。根据另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、S或N。根据一个更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基是A。根据另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基是S。根据另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基选自G、T或A。根据一个更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基是T。根据一个甚至更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基是T,且在位置101(根据Kabat)处的氨基酸残基是D。

[0191] 如提及的,可以存在的一些优选的氨基酸残基/突变是:30T(即相对于SEQ ID NO:1的R30T)和101E(即相对于SEQ ID NO:1的S101E),且优选它们二者。并且,这些优选突变优选地与在位置89处的T(即相对于SEQ ID NO:1的V89T)或备选地在位置89处的A(即相对于SEQ ID NO:1的V89A)组合。一种特别优选的CDR的组合是GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)、SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6)和GGSLER(SEQ ID NO:57)。

[0192] 在另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明涉及一种氨基酸序列(所述氨基酸序列是结合血清白蛋白的ISVD并且尤其是结合血清白蛋白的纳米抗体),其中:

[0193] -在位置5(根据Kabat)处的氨基酸残基是V;

[0194] -在位置11(根据Kabat)处的氨基酸残基是V;

[0195] -在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、L、N、S、T或V,且可以具体地选自L、V或T或选自A、S或N(且当选自A、S或N时,可以具体地是A);

[0196] -在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、G、S或T,且可以具体地是S或选自A、G或T(且当选自A、G和T时,可以具体地是T);

[0197] -在位置110(根据Kabat)处的氨基酸残基选自T、K或Q;

[0198] -在位置112(根据Kabat)处的氨基酸残基选自S、K或Q;

[0199] 其中氨基酸序列:

[0200] -CDR1是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)、GFTARSFGMS(SEQ ID NO:51)、GFTHRSFGMS(SEQ ID NO:52)、GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)和GFTFRDFGMS(SEQ ID NO:54);并且

[0201] -CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);并且

[0202] -CDR3是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GGSLSR(SEQ ID NO:7),GGGLSR(SEQ ID NO:55),GGSLDR(SEQ ID NO:56),GGSLER(SEQ ID NO:57),GGSLGR(SEQ ID NO:58),

GGSLHR(SEQ ID NO:59)和GGSLSD(SEQ ID NO:60)；

[0203] 使得,当CDR1是GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)时,那么CDR2不是GGSLSR(SEQ ID NO:7),反之亦然,且所述氨基酸序列具有：

[0204] -与SEQ ID NO:1的序列(其中在确定序列同一性程度时不考虑可能存在的任何C-端延伸以及L5V和L11V突变)的至少85％、优选地至少90％、更优选地至少95％的序列同一性程度;和/或

[0205] -与SEQ ID NO:1的序列的不超过7个、优选地不超过5个、诸如仅3、2或1个“氨基酸差异”(如本文中定义,且不考虑可能存在的任何C-端延伸且不考虑L5V和L11V突变)。

[0206] 在以上段落描述的本发明的氨基酸序列中,在位置74-76处的氨基酸残基优选地是基序SKN(但是也可以例如是AKT,如SEQ ID NO:124-126和130-132的序列所例证的)。根据一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自L、T或V。根据一个更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基是T。根据另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、S或N。根据一个更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基是A。根据另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基是S。根据另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基选自G、T或A。根据一个更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基是T。根据一个甚至更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基是T,且在位置101(根据Kabat)处的氨基酸残基是D。

[0207] 如提及的,一种特别优选的CDR的组合是GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)、SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6)和GGSLER(SEQ ID NO:57)。

[0208] 另一种特别优选的CDR的组合是GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)、SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6)和GGSLSR(SEQ ID NO:7)。当本发明的氨基酸序列含有这些CDR时,所述氨基酸序列还可以含有在位置16处的G或N、在位置45处的P或L、在位置74-76处的SKN或AKT基序、在位置89处的L、T或A,且优选地含有在位置104处的G(且对于其它,本发明的这些氨基酸序列可以如在本文中进一步定义)。本发明的这样的氨基酸序列的一些具体的、但是非限制性的例子作为SEQ ID NO:121-132给出。

[0209] 在另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明涉及一种氨基酸序列(所述氨基酸序列是结合血清白蛋白的ISVD并且尤其是结合血清白蛋白的纳米抗体),其中：

[0210] -在位置5(根据Kabat)处的氨基酸残基是V;

[0211] -在位置11(根据Kabat)处的氨基酸残基是V;

[0212] -在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、L、N、S、T或V,且可以具体地选自L、V或T或选自A、S或N(且当选自A、S或N时,可以具体地是A);

[0213] -在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、G、S或T,且可以具体地是S或选自

A、G或T(且当选自A、G和T时,可以具体地是T);

[0214] -在位置110(根据Kabat)处的氨基酸残基选自T、K或Q;

[0215] -在位置112(根据Kabat)处的氨基酸残基选自S、K或Q;

[0216] 其中氨基酸序列:

[0217] -CDR1是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GFTARSFGMS(SEQ ID NO:51)、GFTHRSFGMS(SEQ ID NO:52)、GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)和GFTFRDFGMS(SEQ ID NO:54);并且

[0218] -CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);并且

[0219] -CDR3是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GGGLSR(SEQ ID NO:55)、GGSLDR(SEQ ID NO:56)、GGSLER(SEQ ID NO:57)、GGSLGR(SEQ ID NO:58)、GGSLHR(SEQ ID NO:59)和GGSLSD(SEQ ID NO:60);

[0220] 所述氨基酸序列具有:

[0221] -与SEQ ID NO:1的序列(其中在确定序列同一性程度时不考虑可能存在的任何C-端延伸以及L5V和L11V突变)的至少85%、优选地至少90%、更优选地至少95%的序列同一性程度;和/或

[0222] -与SEQ ID NO:1的序列的不超过7个、优选地不超过5个、诸如仅3、2或1个“氨基酸差异”(如本文中定义,且不考虑可能存在的任何C-端延伸且不考虑L5V和L11V突变)。

[0223] 在以上段落描述的本发明的氨基酸序列中,在位置74-76处的氨基酸残基优选地是基序SKN。根据一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自L、T或V。根据一个更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基是T。根据另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、S或N。根据一个更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基是A。根据另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基是S。根据另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基选自G、T或A。根据一个更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基是T。根据一个甚至更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基是T,且在位置101(根据Kabat)处的氨基酸残基是D。

[0224] 如提及的,一种特别优选的CDR的组合是GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)、SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6)和GGSLER(SEQ ID NO:57)。

[0225] 在另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明涉及一种氨基酸序列(所述氨基酸序列是结合血清白蛋白的ISVD并且尤其是结合血清白蛋白的纳米抗体),其中:

[0226] -在位置5(根据Kabat)处的氨基酸残基是V;

[0227] -在位置11(根据Kabat)处的氨基酸残基是V;

[0228] -在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、L、N、S、T或V,且可以具体地选自L、V或T或选自A、S或N(且当选自A、S或N时,可以具体地是A);

[0229] -在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、G、S或T,且可以具体地是S或选自A、G或T(且当选自A、G和T时,可以具体地是T);

[0230] -在位置110(根据Kabat)处的氨基酸残基选自T、K或Q;

[0231] -在位置112(根据Kabat)处的氨基酸残基选自S、K或Q;

[0232] 所述氨基酸序列含有:

[0233] -至少一个选自29A、29H、30T和/或31D的氨基酸残基(即使得,与SEQ ID NO:1的序列相比,其含有至少一个选自F29A、F29H、R30T或S31D的氨基酸突变);和/或

[0234] -至少一个选自99G、101D、101E、101G、101H或102D的氨基酸残基(即使得,与SEQ ID NO:1的序列相比,其含有至少一个选自S99G、S101D、S101E、S101G、S101H或R102D的氨基酸突变,

[0235] 且在所述氨基酸序列中:

[0236] -CDR1是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)、GFTARSFGMS(SEQ ID NO:51)、GFTHRSFGMS(SEQ ID NO:52)、GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)和GFTFRDFGMS(SEQ ID NO:54);并且

[0237] -CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);并且

[0238] -CDR3是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GGSLSR(SEQ ID NO:7)、GGGLSR(SEQ ID NO:55)、GGSLDR(SEQ ID NO:56)、GGSLER(SEQ ID NO:57)、GGSLGR(SEQ ID NO:58)、GGSLHR(SEQ ID NO:59)和GGSLSD(SEQ ID NO:60);

[0239] 且所述氨基酸序列具有:

[0240] -与SEQ ID NO:1的序列(其中在确定序列同一性程度时不考虑可能存在的任何C-端延伸以及L5V和L11V突变)的至少85%、优选地至少90%、更优选地至少95%的序列同一性程度;和/或

[0241] -与SEQ ID NO:1的序列的不超过7个、优选地不超过5个、诸如仅3、2或1个“氨基酸差异”(如本文中定义,且不考虑可能存在的任何C-端延伸且不考虑L5V和L11V突变)。

[0242] 在以上段落描述的本发明的氨基酸序列中,在位置74-76处的氨基酸残基优选地是基序SKN(但是也可以例如是AKT,如SEQ ID NO:124-126和130-132的序列所例证的)。根据一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自L、T或V。根据一个更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基是T。根据另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、S或N。根据一个更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基是A。根据另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基是S。根据另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基选自G、T或A。根据一个更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中

描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基是T。根据一个甚至更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基是T,且在位置101(根据Kabat)处的氨基酸残基是D。还应当指出,根据该方面,本发明的氨基酸序列应当含有至少一个在位置29、30、31、99、101或102处的如本文中所述的突变(相对于SEQ ID NO:1的序列),使得在根据该方面的本发明的氨基酸序列中,CDR1是GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5),则CDR3不可以是GGSLSR(SEQ ID NO:7),反之亦然。

[0243] 如提及的,可以存在的一些优选的氨基酸残基/突变是:30T(即相对于SEQ ID NO:1的R30T)和101E(即相对于SEQ ID NO:1的S101E),且优选它们二者。并且,这些优选突变优选地与在位置89处的T(即相对于SEQ ID NO:1的L89T)或备选地在位置89处的A(即相对于SEQ ID NO:1的V89A)组合。一种特别优选的CDR的组合是GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)、SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6)和GGSLER(SEQ ID NO:57)。另一种特别优选的CDR的组合是GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)、SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6)和GGSLSR(SEQ ID NO:7)。当本发明的氨基酸序列含有这些CDR时,所述氨基酸序列还可以含有在位置16处的G或N、在位置45处的P或L、在位置74-76处的SKN或AKT基序、在位置89处的L、T或A,且优选地含有在位置104处的G(且对于其它,本发明的这些氨基酸序列可以如在本文中进一步定义)。本发明的这样的氨基酸序列的一些具体的、但是非限制性的例子作为SEQ ID NO:121-132给出。

[0244] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其为SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48或SEQ ID NO:49的氨基酸序列之一,或SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101或SEQ ID NO:102的氨基酸序列之一。本发明的这些氨基酸序列中的每一个形成本发明的另一个方面。

[0245] 在另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明涉及一种氨基酸序列(所述氨基酸序列是结合血清白蛋白的ISVD并且尤其是结合血清白蛋白的纳米抗体),其中:

[0246] -在位置5(根据Kabat)处的氨基酸残基是V;

[0247] -在位置11(根据Kabat)处的氨基酸残基是V;

[0248] -在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、L、N、S、T或V,且可以具体地选自L、V或T或选自A、S或N(且当选自A、S或N时,可以具体地是A);

[0249] -在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、G、S或T,且可以具体地是S或选自A、G或T(且当选自A、G和T时,可以具体地是T);

[0250] -在位置110(根据Kabat)处的氨基酸残基选自T、K或Q;

[0251] -在位置112(根据Kabat)处的氨基酸残基选自S、K或Q;

[0252] 所述氨基酸序列含有：

[0253] -至少一个选自29A、29H、30T和/或31D的氨基酸残基(即使得,与SEQ ID NO:1的序列相比,其含有至少一个选自F29A、F29H、R30T或S31D的氨基酸突变)；

[0254] 且所述氨基酸序列含有：

[0255] -至少一个选自99G、101D、101E、101G、101H或102D的氨基酸残基(即使得,与SEQ ID NO:1的序列相比,其含有至少一个选自S99G、S101D、S101E、S101G、S101H或R102D的氨基酸突变,

[0256] 且在所述氨基酸序列中：

[0257] -CDR1是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GFTARSFGMS(SEQ ID NO:51)、GFTHRSFGMS(SEQ ID NO:52)、GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)和GFTFRDFGMS(SEQ ID NO:54)；并且

[0258] -CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6)；并且

[0259] -CDR3是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GGGLSR(SEQ ID NO:55)、GGSLDR(SEQ ID NO:56)、GGSLER(SEQ ID NO:57)、GGSLGR(SEQ ID NO:58)、GGSLHR(SEQ ID NO:59)和GGSLSD(SEQ ID NO:60)；

[0260] 且所述氨基酸序列具有：

[0261] -与SEQ ID NO:1的序列(其中在确定序列同一性程度时不考虑可能存在的任何C-端延伸以及L5V和L11V突变)的至少85％、优选地至少90％、更优选地至少95％的序列同一性程度;和/或

[0262] -与SEQ ID NO:1的序列的不超过7个、优选地不超过5个、诸如仅3、2或1个“氨基酸差异”(如本文中定义,且不考虑可能存在的任何C-端延伸且不考虑L5V和L11V突变)。

[0263] 在以上段落描述的本发明的氨基酸序列中,在位置74-76处的氨基酸残基优选地是基序SKN。根据一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自L、T或V。根据一个更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基是T。根据另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、S或N。根据一个更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基是A。根据另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基是S。根据另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基选自G、T或A。根据一个更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基是T。根据一个甚至更具体的、但是非限制性的方面,本发明的氨基酸序列是在以上段落中描述的氨基酸序列,其中在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基是T,且在位置101(根据Kabat)处的氨基酸残基是D。

[0264] 如提及的,可以存在的一些优选的氨基酸残基/突变是:30T(即相对于SEQ ID NO:1的R30T)和101E(即相对于SEQ ID NO:1的S101E),且优选它们二者。并且,这些优选突变优

选地与在位置89处的T(即相对于SEQ ID NO:1的V89T)或备选地在位置89处的A(即相对于SEQ ID NO:1的V89A)组合。一种特别优选的CDR的组合是GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)、SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6)和GGSLER(SEQ ID NO:57)。

[0265] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其为SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47或SEQ ID NO:48的氨基酸序列之一,或SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100或SEQ ID NO:101的氨基酸序列之一。本发明的这些氨基酸序列中的每一个形成本发明的另一个方面。

[0266] 在另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明涉及一种氨基酸序列(所述氨基酸序列是结合血清白蛋白的ISVD并且尤其是结合血清白蛋白的纳米抗体),其中:

[0267] -在位置5(根据Kabat)处的氨基酸残基是V;

[0268] -在位置11(根据Kabat)处的氨基酸残基是V;

[0269] -在位置16(根据Kabat)处的氨基酸残基是G或N;

[0270] -在位置45(根据Kabat)处的氨基酸残基是P或L;

[0271] -在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、L、N、S、T或V,且可以具体地是A、L或T;

[0272] -在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基是G;

[0273] -在位置110(根据Kabat)处的氨基酸残基选自T、K或Q;

[0274] -在位置112(根据Kabat)处的氨基酸残基选自S、K或Q;

[0275] 所述氨基酸序列含有:

[0276] -为GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)的CDR1、为SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6)的CDR2和为GGSLSR(SEQ ID NO:7)的CDR3;

[0277] 且所述氨基酸序列具有:

[0278] -与SEQ ID NO:1的序列(其中在确定序列同一性程度时不考虑可能存在的任何C-端延伸以及L5V、L11V、R30T和S104G突变)的至少85%、优选地至少90%、更优选地至少95%的序列同一性程度;和/或

[0279] -与SEQ ID NO:1的序列的不超过7个、优选地不超过5个、诸如仅3、2或1个“氨基酸差异”(如本文中定义,且不考虑可能存在的任何C-端延伸且不考虑L5V、L11V、R30T和S104G突变)。

[0280] 在以上段落描述的本发明的氨基酸序列中,在位置74-76处的氨基酸残基优选地是基序SKN或基序AKT。

[0281] 在另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明涉及一种氨基酸序列(所述氨基酸序列是结合血清白蛋白的ISVD并且尤其是结合血清白蛋白的纳米抗体),其中:

[0282] -在位置5(根据Kabat)处的氨基酸残基是V;

[0283] -在位置11(根据Kabat)处的氨基酸残基是V;

[0284] -在位置16(根据Kabat)处的氨基酸残基是G或N;

[0285] -在位置45(根据Kabat)处的氨基酸残基是P或L;

[0286] -在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、L、N、S、T或V,且可以具体地是A、L或T

[0287] -在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基是G;

[0288] -在位置110(根据Kabat)处的氨基酸残基选自T、K或Q;

[0289] -在位置112(根据Kabat)处的氨基酸残基选自S、K或Q;

[0290] 所述氨基酸序列含有:

[0291] -为GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)的CDR1、为SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6)的CDR2和为GGSLSR(SEQ ID NO:7)的CDR3;

[0292] 且所述氨基酸序列具有:

[0293] -与SEQ ID NO:50的序列(其中在确定序列同一性程度时不考虑可能存在的任何C-端延伸以及L5V、L11V、R30T和S104G突变)的至少85%、优选地至少90%、更优选地至少95%的序列同一性程度;和/或

[0294] -与SEQ ID NO:50的序列的不超过7个、优选地不超过5个、诸如仅3、2或1个“氨基酸差异”(如本文中定义,且不考虑可能存在的任何C-端延伸且不考虑L5V、L11V、R30T和S104G突变)。

[0295] 在以上段落描述的本发明的氨基酸序列中,在位置74-76处的氨基酸残基优选地是基序SKN或基序AKT。

[0296] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其为SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:134、SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:137、SEQ ID NO:138、SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:143或SEQ ID NO:144的氨基酸序列之一。本发明的这些氨基酸序列中的每一个形成本发明的另一个方面。

[0297] 在另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明涉及一种氨基酸序列(所述氨基酸序列是结合血清白蛋白的ISVD并且尤其是结合血清白蛋白的纳米抗体),所述氨基酸序列具有:

[0298] -与SEQ ID NO:1的序列的至少85%、优选地至少90%、更优选地至少95%的序列同一性程度;和/或

[0299] -与SEQ ID NO:1的序列的不超过7个、优选地不超过5个、诸如仅3、2或1个“氨基酸差异”;

[0300] 其中,在所述氨基酸序列中,在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、N和S。并且,优选地,在根据该方面的一个氨基酸序列中:(i)在位置5(根据Kabat)处的氨基酸残基是L或V(且更优选地是V);(ii)在位置11(根据Kabat)处的氨基酸残基是L或V(且更优选地是V);(iii)在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、G、S或T,且可以具体地是S或选自A、G或T(且当选自A、G和T时,可以具体地是T);(iv)在位置110(根据Kabat)处的氨基酸残基选自T、K或Q;和(v)在位置112(根据Kabat)处的氨基酸残基选自S、K或Q。并且,根据该

方面的一个氨基酸序列任选地含有:(i)至少一个选自29A、29H、30T和/或31D的氨基酸残基(即使得,与SEQ ID NO:1的序列相比,其含有至少一个选自F29A、F29H、R30T或S31D的氨基酸突变);和/或(ii)至少一个选自99G、101D、101E、101G、101H、102D、104A、104G和/或104T的氨基酸残基(即使得,与SEQ ID NO:1的序列相比,其含有至少一个选自S99G、S101D、S101E、S101G、S101H、R102D、S104A、S104G和/或S104T的氨基酸突变)。最优选地,在根据该方面的一个氨基酸序列中:(i)CDR1是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)、GFTARSFGMS(SEQ ID NO:51)、GFTHRSFGMS(SEQ ID NO:52)、GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)和GFTFRDFGMS(SEQ ID NO:54);和(ii)CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);且(iii)CDR3是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GGSLSR(SEQ ID NO:7)、GGGLSR(SEQ ID NO:55)、GGSLDR(SEQ ID NO:56)、GGSLER(SEQ ID NO:57)、GGSLGR(SEQ ID NO:58)、GGSLHR(SEQ ID NO:59)和GGSLSD(SEQ ID NO:60)。在一个具体方面,CDR1是GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5),CDR2是SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6),且CDR3是GGSLSR(SEQ ID NO:7)。并且,其中在位置89处的氨基酸残基是A(或备选地T)的根据该方面的氨基酸序列是特别优选的。

[0301] 如提及的,可以存在的一些优选的氨基酸残基/突变是:30T(即相对于SEQ ID NO:1的R30T)和101E(即相对于SEQ ID NO:1的S101E),且优选它们二者。并且,这些优选突变优选地与在位置89处的T(即相对于SEQ ID NO:1的V89T)或备选地在位置89处的A(即相对于SEQ ID NO:1的V89A)组合。一种特别优选的CDR的组合是GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)、SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6)和GGSLER(SEQ ID NO:57)。

[0302] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其为SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48或SEQ ID NO:49的氨基酸序列之一,或SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101或SEQ ID NO:102的氨基酸序列之一(并且尤其是SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48或SEQ ID NO:49的氨基酸序列之一,或SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101或SEQ ID NO:102的氨基酸序列之一)。本发明的这些氨基酸序列中的每一个形成本发明的另一个方面。

[0303] 在另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明涉及一种氨基酸序列(所述氨基酸序列是结合血清白蛋白的ISVD并且尤其是结合血清白蛋白的纳米抗体),所述氨基酸序列具有:

[0304] -与SEQ ID NO:1的序列的至少85%、优选地至少90%、更优选地至少95%的序列同一性程度;和/或

[0305] -与SEQ ID NO:1的序列的不超过7个、优选地不超过5个、诸如仅3、2或1个“氨基酸差异”;

[0306] 其中,在所述氨基酸序列中,在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基选自G、T或A。

并且,优选地,在根据该方面的一个氨基酸序列中:(i)在位置5(根据Kabat)处的氨基酸残基是L或V(且更优选地是V);(ii)在位置11(根据Kabat)处的氨基酸残基是L或V(且更优选地是V);(iii)在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、L、N、S、T或V,且可以具体地选自L、V或T或选自A、S或N(且当选自A、S或N时,可以具体地是A);(iv)在位置110(根据Kabat)处的氨基酸残基选自T、K或Q;和(v)在位置112(根据Kabat)处的氨基酸残基选自S、K或Q。并且,根据该方面的一个氨基酸序列,所述氨基酸序列任选地含有:(i)至少一个选自29A、29H、30T和/或31D的氨基酸残基(即使得,与SEQ ID NO:1的序列相比,其含有至少一个选自F29A、F29H、R30T或S31D的氨基酸突变);和/或(ii)至少一个选自99G、101D、101E、101G、101H、102D、104A、104G和/或104T的氨基酸残基(即使得,与SEQ ID NO:1的序列相比,其含有至少一个选自S99G、S101D、S101E、S101G、S101H、R102D、S104A、S104G和/或S104T的氨基酸突变)。具体地,与SEQ ID NO:1相比,它们可以含有S101D突变。最优选地,在根据该方面的一个氨基酸序列中:(i)CDR1是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)、GFTARSFGMS(SEQ ID NO:51)、GFTHRSFGMS(SEQ ID NO:52)、GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)和GFTFRDFGMS(SEQ ID NO:54);并且(ii)CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);且(iii)CDR3是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GGSLSR(SEQ ID NO:7)、GGGLSR(SEQ ID NO:55)、GGSLDR(SEQ ID NO:56)、GGSLER(SEQ ID NO:57)、GGSLGR(SEQ ID NO:58)、GGSLHR(SEQ ID NO:59)和GGSLSD(SEQ ID NO:60)。在一个具体方面,CDR1是GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5),CDR2是SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6),且CDR3是GGSLSR(SEQ ID NO:7)。并且,其中在位置89处的氨基酸残基是T(或备选地A)的根据该方面的氨基酸序列是特别优选的。

[0307] 如提及的,可以存在的一些优选的氨基酸残基/突变是:30T(即相对于SEQ ID NO:1的R30T)和101E(即相对于SEQ ID NO:1的S101E),且优选它们二者。并且,这些优选突变优选地与在位置89处的T(即相对于SEQ ID NO:1的V89T)或备选地在位置89处的A(即相对于SEQ ID NO:1的V89A)组合。一种特别优选的CDR的组合是GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)、SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6)和GGSLER(SEQ ID NO:57)。

[0308] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其为SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:34;SEQ ID NO:35;SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40;SEQ ID NO:41;SEQ ID NO:42;SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48或SEQ ID NO:49的氨基酸序列之一,或SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101或SEQ ID NO:102的氨基酸序列之一(并且尤其是SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:34;SEQ ID NO:35;SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40;SEQ ID NO:41;SEQ ID NO:42;SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46或SEQ ID NO:47的氨基酸序列之一,或SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99或SEQ ID NO:100的氨基酸序列之一)。本发明的这些氨基酸序列中的每一个形成本发明的另一个方面。

[0309] 在另一个具体的、但是非限制性的方面,本发明涉及一种氨基酸序列(所述氨基酸序列是结合血清白蛋白的ISVD并且尤其是结合血清白蛋白的纳米抗体),所述氨基酸序列具有:

[0310] -与SEQ ID NO:1的序列的至少85%、优选地至少90%、更优选地至少95%的序列同一性程度;和/或

[0311] -与SEQ ID NO:1的序列的不超过7个、优选地不超过5个、诸如仅3、2或1个"氨基酸差异";

[0312] 其中,在所述氨基酸序列中,在位置89(根据Kabat)处的氨基酸残基选自A、N和S,且优选地是A,且在位置104(根据Kabat)处的氨基酸残基选自G、T或A,且优选地是T。并且,优选地,在根据该方面的一个氨基酸序列中:(i)在位置5(根据Kabat)处的氨基酸残基是L或V(且更优选地是V);(ii)在位置11(根据Kabat)处的氨基酸残基是L或V(且更优选地是V);(iii)在位置110(根据Kabat)处的氨基酸残基选自T、K或Q;和(iv)在位置112(根据Kabat)处的氨基酸残基选自S、K或Q。并且,根据该方面的一个氨基酸序列,所述氨基酸序列任选地含有:(i)至少一个选自29A、29H、30T和/或31D的氨基酸残基(即使得,与SEQ ID NO:1的序列相比,其含有至少一个选自F29A、F29H、R30T或S31D的氨基酸突变);和/或(ii)至少一个选自99G、101D、101E、101G、101H、102D、104A、104G和/或104T的氨基酸残基(即使得,与SEQ ID NO:1的序列相比,其含有至少一个选自S99G、S101D、S101E、S101G、S101H、R102D、S104A、S104G和/或S104T的氨基酸突变)。具体地,与SEQ ID NO:1相比,它们可以含有S101D突变。最优选地,在根据该方面的一个氨基酸序列中:(i)CDR1是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)、GFTARSFGMS(SEQ ID NO:51)、GFTHRSFGMS(SEQ ID NO:52)、GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)和GFTFRDFGMS(SEQ ID NO:54);并且(ii)CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);且(iii)CDR3是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GGSLSR(SEQ ID NO:7)、GGGLSR(SEQ ID NO:55)、GGSLDR(SEQ ID NO:56)、GGSLER(SEQ ID NO:57)、GGSLGR(SEQ ID NO:58)、GGSLHR(SEQ ID NO:59)和GGSLSD(SEQ ID NO:60)。在一个具体方面,CDR1是GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5),CDR2是SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6),且CDR3是GGSLSR(SEQ ID NO:7)。并且,其中在位置89处的氨基酸残基是A或在位置89处的氨基酸残基是T的根据该方面的氨基酸序列是特别优选的。

[0313] 如提及的,可以存在的一些优选的氨基酸残基/突变是:30T(即相对于SEQ ID NO:1的R30T)和101E(即相对于SEQ ID NO:1的S101E),且优选它们二者。并且,这些优选突变优选地与在位置89处的T(即相对于SEQ ID NO:1的V89T)或备选地在位置89处的A(即相对于SEQ ID NO:1的V89A)组合。一种特别优选的CDR的组合是GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)、SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6)和GGSLER(SEQ ID NO:57)。

[0314] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其为SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48或SEQ ID NO:49的氨基酸序列之一,或SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101或SEQ ID NO:102的氨基酸序列之一(并且尤其是SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46或SEQ ID NO:47的氨基酸序列之一,或SEQ ID NO:89、SEQ

ID NO:90、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99或SEQ ID NO:100的氨基酸序列之一)。本发明的这些氨基酸序列中的每一个形成本发明的另一个方面。

[0315] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其是能够结合(人)血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域,其中:

[0316] -CDR1是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)、GFTARSFGMS(SEQ ID NO:51)、GFTHRSFGMS(SEQ ID NO:52)、GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)和GFTFRDFGMS(SEQ ID NO:54);并且

[0317] -CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);并且

[0318] -CDR3是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GGSLSR(SEQ ID NO:7)、GGGLSR(SEQ ID NO:55)、GGSLDR(SEQ ID NO:56)、GGSLER(SEQ ID NO:57)、GGSLGR(SEQ ID NO:58)、GGSLHR(SEQ ID NO:59)和GGSLSD(SEQ ID NO:60);

[0319] 使得,当CDR1是GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)时,CDR3不是GGSLSR(SEQ ID NO:7)(反之亦然);所述氨基酸序列与SEQ ID NO:1的序列具有不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1个或零个氨基酸差异(不考虑所述CDR中的氨基酸差异)。

[0320] 根据该方面的白蛋白结合剂优选地如在本文中进一步描述。例如,它们优选地具有如本文中所述的对血清白蛋白的亲和力,和/或它们具有如在本文中进一步描述的血清半衰期(原样或作为本发明的多肽的部分)。

[0321] 在根据该方面的血清白蛋白结合剂中,位置89优选地是T。并且,位置104优选地是T(尤其当CDR3是GGSLDR(SEQ ID NO:56)时)。最优选地,位置89是T且位置104是T(再次,尤其当CDR3是GGSLDR(SEQ ID NO:56)时)。并且,优选地,位置5是V并且/或位置11是V,且优选地位置5是V且位置11是V。

[0322] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其是能够结合(人)血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域,其中:

[0323] -CDR1是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)、GFTARSFGMS(SEQ ID NO:51)、GFTHRSFGMS(SEQ ID NO:52)、GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)和GFTFRDFGMS(SEQ ID NO:54);并且

[0324] -CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);并且

[0325] -CDR3是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GGSLSR(SEQ ID NO:7)、GGGLSR(SEQ ID NO:55)、GGSLDR(SEQ ID NO:56)、GGSLER(SEQ ID NO:57)、GGSLGR(SEQ ID NO:58)、GGSLHR(SEQ ID NO:59)和GGSLSD(SEQ ID NO:60);

[0326] 使得,当CDR1是GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)时,CDR3不是GGSLSR(SEQ ID NO:7)(反之亦然);所述氨基酸序列与SEQ ID NO:50的序列具有不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1个或零个氨基酸差异(不考虑所述CDR中的氨基酸差异)。

[0327] 根据该方面的白蛋白结合剂优选地如在本文中进一步描述。例如,它们优选地具有如本文中所述的对血清白蛋白的亲和力,和/或它们具有如在本文中进一步描述的血清半衰期(原样或作为本发明的多肽的部分)。

[0328] 在根据该方面的血清白蛋白结合剂中:位置89优选地是T。并且,位置104优选地是T(尤其当CDR3是GGSLDR(SEQ ID NO:56)时)。最优选地,位置89是T且位置104是T(再次,尤

其当CDR3是GGSLDR(SEQ ID NO:56)时)。并且,优选地,位置5是V且/或位置11是V,且优选地位置5是V且位置11是V。

[0329] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其是能够结合(人)血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域,其中:

[0330] -CDR1是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)和GFTHRSFGMS(SEQ ID NO:52);并且

[0331] -CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);并且

[0332] -CDR3是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GGSLSR(SEQ ID NO:7)和GGSLDR(SEQ ID NO:56);

[0333] 使得,当CDR1是GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)时,CDR3不是GGSLSR(SEQ ID NO:7)(反之亦然);所述氨基酸序列与SEQ ID NO:1的序列具有不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1个或零个氨基酸差异(不考虑所述CDR中的氨基酸差异)。

[0334] 根据该方面的白蛋白结合剂优选地如在本文中进一步描述。例如,它们优选地具有如本文中所述的对血清白蛋白的亲和力,和/或它们具有如在本文中进一步描述的血清半衰期(原样或作为本发明的多肽的部分)。

[0335] 在根据该方面的血清白蛋白结合剂中:位置89优选地是T。并且,位置104优选地是T(尤其当CDR3是GGSLDR(SEQ ID NO:56)时)。最优选地,位置89是T且位置104是T(再次,尤其当CDR3是GGSLDR(SEQ ID NO:56)时)。并且,优选地,位置5是V且/或位置11是V,且优选地位置5是V且位置11是V。

[0336] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其是能够结合(人)血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域,其中:

[0337] -CDR1是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)和GFTHRSFGMS(SEQ ID NO:52);并且

[0338] -CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);并且

[0339] -CDR3是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GGSLSR(SEQ ID NO:7)和GGSLDR(SEQ ID NO:56);

[0340] 使得,当CDR1是GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)时,CDR3不是GGSLSR(SEQ ID NO:7)(反之亦然);所述氨基酸序列与SEQ ID NO:50的序列具有不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1个或零个氨基酸差异(不考虑所述CDR中的氨基酸差异)。

[0341] 根据该方面的白蛋白结合剂优选地如在本文中进一步描述。例如,它们优选地具有如本文中所述的对血清白蛋白的亲和力,和/或它们具有如在本文中进一步描述的血清半衰期(原样或作为本发明的多肽的部分)。

[0342] 在根据该方面的血清白蛋白结合剂中:位置89优选地是T。并且,位置104优选地是T(尤其当CDR3是GGSLDR(SEQ ID NO:56)时)。最优选地,位置89是T且位置104是T(再次,尤其当CDR3是GGSLDR(SEQ ID NO:56)时)。并且,优选地,位置5是V且/或位置11是V,且优选地位置5是V且位置11是V。

[0343] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其是能够结合(人)血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域,其中:

[0344] -CDR1是氨基酸序列GFTHRSFGMS(SEQ ID NO:52);并且

[0345] -CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);并且

[0346] -CDR3是氨基酸序列GGSLDR(SEQ ID NO:56);

[0347] 所述氨基酸序列与SEQ ID NO:1的序列具有不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1个或零个氨基酸差异(不考虑所述CDR中的氨基酸差异)。

[0348] 根据该方面的白蛋白结合剂优选地如在本文中进一步描述。例如,它们优选地具有如本文中所述的对血清白蛋白的亲和力,和/或它们具有如在本文中进一步描述的血清半衰期(原样或作为本发明的多肽的部分)。

[0349] 在根据该方面的血清白蛋白结合剂中:位置89优选地是T。并且,位置104优选地是T。最优选地,位置89是T且位置104是T。并且,优选地,位置5是V且/或位置11是V,且优选地位置5是V且位置11是V。

[0350] 根据该方面的白蛋白结合剂优选地如在本文中进一步描述。例如,它们优选地具有如本文中所述的对血清白蛋白的亲和力,和/或它们具有如在本文中进一步描述的血清半衰期(原样或作为本发明的多肽的部分)。

[0351] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其是能够结合(人)血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域,其中:

[0352] -CDR1是氨基酸序列GFTHRSFGMS(SEQ ID NO:52);并且

[0353] -CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);并且

[0354] -CDR3是氨基酸序列GGSLDR(SEQ ID NO:56);

[0355] 所述氨基酸序列与SEQ ID NO:50的序列具有不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1个或零个氨基酸差异(不考虑所述CDR中的氨基酸差异)。

[0356] 根据该方面的白蛋白结合剂优选地如在本文中进一步描述。例如,它们优选地具有如本文中所述的对血清白蛋白的亲和力,和/或它们具有如在本文中进一步描述的血清半衰期(原样或作为本发明的多肽的部分)。

[0357] 在根据该方面的血清白蛋白结合剂中:位置89优选地是T。并且,位置104优选地是T。最优选地,位置89是T且位置104是T。并且,优选地,位置5是V且/或位置11是V,且优选地位置5是V且位置11是V。

[0358] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其是能够结合(人)血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域,其中:

[0359] -CDR1是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GFTARSFGMS(SEQ ID NO:51)、GFTHRSFGMS(SEQ ID NO:52)、GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)和GFTFRDFGMS(SEQ ID NO:54);并且

[0360] -CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);并且

[0361] -CDR3是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GGGLSR(SEQ ID NO:55)、GGSLDR(SEQ ID NO:56)、GGSLER(SEQ ID NO:57)、GGSLGR(SEQ ID NO:58)、GGSLHR(SEQ ID NO:59)和GGSLSD(SEQ ID NO:60);

[0362] 所述氨基酸序列与SEQ ID NO:1的序列具有不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1个或零个氨基酸差异(不考虑所述CDR中的氨基酸差异)。

[0363] 根据该方面的白蛋白结合剂优选地如在本文中进一步描述。例如,它们优选地具有如本文中所述的对血清白蛋白的亲和力,和/或它们具有如在本文中进一步描述的血清

半衰期(原样或作为本发明的多肽的部分)。

[0364] 在根据该方面的血清白蛋白结合剂中:位置89优选地是T。并且,位置104优选地是T(尤其当CDR3是GGSLDR(SEQ ID NO:56)时)。最优选地,位置89是T且位置104是T(再次,尤其当CDR3是GGSLDR(SEQ ID NO:56)时)。并且,优选地,位置5是V且/或位置11是V,且优选地位置5是V且位置11是V。

[0365] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其是能够结合(人)血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域,其中:

[0366] -CDR1是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GFTARSFGMS(SEQ ID NO:51)、GFTHRSFGMS(SEQ ID NO:52)、GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)和GFTFRDFGMS(SEQ ID NO:54);并且

[0367] -CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);并且

[0368] -CDR3是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GGGLSR(SEQ ID NO:55)、GGSLDR(SEQ ID NO:56)、GGSLER(SEQ ID NO:57)、GGSLGR(SEQ ID NO:58)、GGSLHR(SEQ ID NO:59)和GGSLSD(SEQ ID NO:60);

[0369] 所述氨基酸序列与SEQ ID NO:50的序列具有不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1个或零个氨基酸差异(不考虑所述CDR中的氨基酸差异)。

[0370] 根据该方面的白蛋白结合剂优选地如在本文中进一步描述。例如,它们优选地具有如本文中所述的对血清白蛋白的亲和力,和/或它们具有如在本文中进一步描述的血清半衰期(原样或作为本发明的多肽的部分)。

[0371] 在根据该方面的血清白蛋白结合剂中:位置89优选地是T。并且,位置104优选地是T(尤其当CDR3是GGSLDR(SEQ ID NO:56)时)。最优选地,位置89是T且位置104是T(再次,尤其当CDR3是GGSLDR(SEQ ID NO:56)时)。并且,优选地,位置5是V且/或位置11是V,且优选地位置5是V且位置11是V。

[0372] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其是能够结合(人)血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域,其中:

[0373] -位置5是V;和

[0374] -位置11是V;和

[0375] -CDR1是氨基酸序列GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53);并且

[0376] -CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);并且

[0377] -CDR3是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GGSLSR(SEQ ID NO:7)、GGGLSR(SEQ ID NO:55)、GGSLDR(SEQ ID NO:56)、GGSLER(SEQ ID NO:57)、GGSLGR(SEQ ID NO:58)、GGSLHR(SEQ ID NO:59)和GGSLSD(SEQ ID NO:60),且优选地是GGSLSR(SEQ ID NO:7)

[0378] 所述氨基酸序列与SEQ ID NO:1的序列具有不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1个或零个氨基酸差异(不考虑在位置5和11处的氨基酸差异且不考虑所述CDR中的氨基酸差异)。

[0379] 根据该方面的白蛋白结合剂优选地如在本文中进一步描述。例如,它们优选地具有如本文中所述的对血清白蛋白的亲和力,和/或它们具有如在本文中进一步描述的血清半衰期(原样或作为本发明的多肽的部分)。

[0380] 在根据该方面的血清白蛋白结合剂中,位置89优选地是L、A或T,且位置104优选地

是G。位置16也优选地是G或N;位置45优选地是P或L,且位置74-76优选地是SKN或AKT基序。

[0381] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其是能够结合(人)血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域,其中:

[0382] -位置5是V;和

[0383] -位置11是V;和

[0384] -CDR1是氨基酸序列GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53);并且

[0385] -CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);并且

[0386] -CDR3是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GGSLSR(SEQ ID NO:7)、GGGLSR(SEQ ID NO:55)、GGSLDR(SEQ ID NO:56)、GGSLER(SEQ ID NO:57)、GGSLGR(SEQ ID NO:58)、GGSLHR(SEQ ID NO:59)和GGSLSD(SEQ ID NO:60),且优选地是GGSLSR(SEQ ID NO:7)

[0387] 所述氨基酸序列与SEQ ID NO:50的序列具有不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1个或零个氨基酸差异(不考虑在位置5和11处的氨基酸差异且不考虑所述CDR中的氨基酸差异)。

[0388] 根据该方面的白蛋白结合剂优选地如在本文中进一步描述。例如,它们优选地具有如本文中所述的对血清白蛋白的亲和力,和/或它们具有如在本文中进一步描述的血清半衰期(原样或作为本发明的多肽的部分)。

[0389] 在根据该方面的血清白蛋白结合剂中,位置89优选地是L、A或T,且位置104优选地是G。位置16也优选地是G或N;位置45优选地是P或L,且位置74-76优选地是SKN或AKT基序。

[0390] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其是能够结合(人)血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域,其中:

[0391] -位置5是V;和

[0392] -位置11是V;和

[0393] -CDR1是氨基酸序列GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53);并且

[0394] -CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);并且

[0395] -CDR3是氨基酸序列GGSLSR(SEQ ID NO:7)

[0396] 所述氨基酸序列与SEQ ID NO:1的序列具有不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1个或零个氨基酸差异(不考虑在位置5和11处的氨基酸差异且不考虑所述CDR中的氨基酸差异)。

[0397] 根据该方面的白蛋白结合剂优选地如在本文中进一步描述。例如,它们优选地具有如本文中所述的对血清白蛋白的亲和力,和/或它们具有如在本文中进一步描述的血清半衰期(原样或作为本发明的多肽的部分)。

[0398] 在根据该方面的血清白蛋白结合剂中,位置89优选地是L、A或T,且位置104优选地是G。位置16也优选地是G或N;位置45优选地是P或L,且位置74-76优选地是SKN或AKT基序。

[0399] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其是能够结合(人)血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域,其中:

[0400] -位置5是V;和

[0401] -位置11是V;和

[0402] -CDR1是氨基酸序列GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53);并且

[0403] -CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);并且

[0404] -CDR3是氨基酸序列GGSLSR(SEQ ID NO:7);

[0405] 所述氨基酸序列与SEQ ID NO:50的序列具有不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1个或零个氨基酸差异(不考虑在位置5和11处的氨基酸差异且不考虑所述CDR中的氨基酸差异)。

[0406] 根据该方面的白蛋白结合剂优选地如在本文中进一步描述。例如,它们优选地具有如本文中所述的对血清白蛋白的亲和力,和/或它们具有如在本文中进一步描述的血清半衰期(原样或作为本发明的多肽的部分)。

[0407] 在根据该方面的血清白蛋白结合剂中,位置89优选地是L、A或T,且位置104优选地是G。位置16也优选地是G或N;位置45优选地是P或L,且位置74-76优选地是SKN或AKT基序。

[0408] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其是能够结合(人)血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域,其中:

[0409] -位置5是V;和

[0410] -位置11是V;和

[0411] -CDR1是氨基酸序列GFTFRDFGMS(SEQ ID NO:54);并且

[0412] -CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);并且

[0413] -CDR3是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GGSLSR(SEQ ID NO:7)、GGGLSR(SEQ ID NO:55)、GGSLDR(SEQ ID NO:56)、GGSLER(SEQ ID NO:57)、GGSLGR(SEQ ID NO:58)、GGSLHR(SEQ ID NO:59)和GGSLSD(SEQ ID NO:60),且优选地是GGSLSR(SEQ ID NO:7)或是GGSLER(SEQ ID NO:57);

[0414] 所述氨基酸序列与SEQ ID NO:1的序列具有不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1个或零个氨基酸差异(不考虑在位置5和11处的氨基酸差异且不考虑所述CDR中的氨基酸差异)。

[0415] 根据该方面的白蛋白结合剂优选地如在本文中进一步描述。例如,它们优选地具有如本文中所述的对血清白蛋白的亲和力,和/或它们具有如在本文中进一步描述的血清半衰期(原样或作为本发明的多肽的部分)。

[0416] 在根据该方面的血清白蛋白结合剂中,位置89优选地是L、A或T,且位置104优选地是G。位置16也优选地是G或N;位置45优选地是P或L,且位置74-76优选地是SKN或AKT基序。

[0417] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其是能够结合(人)血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域,其中:

[0418] -位置5是V;和

[0419] -位置11是V;和

[0420] -CDR1是氨基酸序列GFTFRDFGMS(SEQ ID NO:54);并且

[0421] -CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);并且

[0422] -CDR3是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GGSLSR(SEQ ID NO:7)、GGGLSR(SEQ ID NO:55)、GGSLDR(SEQ ID NO:56)、GGSLER(SEQ ID NO:57)、GGSLGR(SEQ ID NO:58)、GGSLHR(SEQ ID NO:59)和GGSLSD(SEQ ID NO:60),且优选地是GGSLSR(SEQ ID NO:7)或是GGSLER(SEQ ID NO:57);

[0423] 所述氨基酸序列与SEQ ID NO:50的序列具有不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1个或零个氨基酸差异(不考虑在位置5和11处的氨基酸差异且不考虑所述CDR中

的氨基酸差异)。

[0424] 根据该方面的白蛋白结合剂优选地如在本文中进一步描述。例如,它们优选地具有如本文中所述的对血清白蛋白的亲和力,和/或它们具有如在本文中进一步描述的血清半衰期(原样或作为本发明的多肽的部分)。

[0425] 在根据该方面的血清白蛋白结合剂中,位置89优选地是L、A或T,且位置104优选地是G。位置16也优选地是G或N;位置45优选地是P或L,且位置74-76优选地是SKN或AKT基序。

[0426] 本发明的氨基酸序列的一些优选的、但是非限制性的例子(其中CDR1是SEQ ID NO:54)是SEQ ID NO:26、46、47、79、99、100和209-244的氨基酸序列,并且尤其是SEQ ID NO:209-244的那些。

[0427] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其是能够结合(人)血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域,其中在位置5处的氨基酸残基是V且在位置11处的氨基酸残基是V,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:1的序列具有不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1个或零个氨基酸差异。根据该方面的氨基酸序列优选地具有如下的CDR:(i)CDR1是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)、GFTARSFGMS(SEQ ID NO:51)、GFTHRSFGMS(SEQ ID NO:52)、GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)和GFTFRDFGMS(SEQ ID NO:54),且优选地选自GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)和GFTHRSFGMS(SEQ ID NO:52);(ii)CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);且(iii)CDR3是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GGSLSR(SEQ ID NO:7)、GGGLSR(SEQ ID NO:55)、GGSLDR(SEQ ID NO:56)、GGSLER(SEQ ID NO:57)、GGSLGR(SEQ ID NO:58)、GGSLHR(SEQ ID NO:59)和GGSLSD(SEQ ID NO:60),且优选地选自GGSLSR(SEQ ID NO:7)和GGSLDR(SEQ ID NO:56)。根据本发明的这些氨基酸序列(具有在位置11处的V或在位置11处的L)的一个具体的、但是非限制性的方面,当CDR1是GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)时,那么CDR3不是GGSLSR(SEQ ID NO:7)(反之亦然)。

[0428] 根据该方面的白蛋白结合剂优选地如在本文中进一步描述。例如,它们优选地具有如本文中所述的对血清白蛋白的亲和力,和/或它们具有如在本文中进一步描述的血清半衰期(原样或作为本发明的多肽的部分)。

[0429] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其是能够结合(人)血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域,其中在位置5处的氨基酸残基是V且在位置11处的氨基酸残基是V,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:50的序列具有不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1个或零个氨基酸差异。根据该方面的氨基酸序列优选地具有如下的CDR:(i)CDR1是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)、GFTARSFGMS(SEQ ID NO:51)、GFTHRSFGMS(SEQ ID NO:52)、GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)和GFTFRDFGMS(SEQ ID NO:54),且优选地选自GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)和GFTHRSFGMS(SEQ ID NO:52);(ii)CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);且(iii)CDR3是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GGSLSR(SEQ ID NO:7)、GGGLSR(SEQ ID NO:55)、GGSLDR(SEQ ID NO:56)、GGSLER(SEQ ID NO:57)、GGSLGR(SEQ ID NO:58)、GGSLHR(SEQ ID NO:59)和GGSLSD(SEQ ID NO:60),且优选地选自GGSLSR(SEQ ID NO:7)和GGSLDR(SEQ ID NO:56)。根据本发明的这些氨基酸序列(具有在位置11处的V或在位置11处的L)的一个具体的、但是非限制性的方面,当CDR1是GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)时,那么CDR3不是GGSLSR(SEQ ID NO:7)(反之亦然)。还应当指出,根据该方面的白蛋白结合剂可以含有在位置30处的S,如存在于SEQ ID NO:50的CDR1

(根据Abm)中。

[0430] 根据该方面的白蛋白结合剂优选地如在本文中进一步描述。例如,它们优选地具有如本文中所述的对血清白蛋白的亲和力,和/或它们具有如在本文中进一步描述的血清半衰期(原样或作为本发明的多肽的部分)。

[0431] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其是能够结合(人)血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域,其中含有至少一个以下氨基酸残基或两个或多个以下氨基酸残基的合适组合(即以合适的组合):29A、29H、30T、31D、99G、101D、101E、101G、101H、102D、104A、104G和/或104T(即使得,与SEQ ID NO:1的序列相比,其含有至少一个选自F29A、F29H、R30T、S31D、S99G、S101D、S101E、S101G、S101H、R102D、S104A、S104G和/或S104T的氨基酸突变);所述氨基酸序列与SEQ ID NO:1的序列具有(i)不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1个或零个氨基酸差异。

[0432] 根据该方面的白蛋白结合剂优选地如在本文中进一步描述。例如,它们优选地具有如本文中所述的对血清白蛋白的亲和力,和/或它们具有如在本文中进一步描述的血清半衰期(原样或作为本发明的多肽的部分)。

[0433] 在根据该方面的氨基酸序列中,在位置5处的氨基酸残基是V,且在位置11处的氨基酸残基是V。并且,根据该方面的氨基酸序列优选地具有如下的CDR:(i)CDR1是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)、GFTARSFGMS(SEQ ID NO:51)、GFTHRSFGMS(SEQ ID NO:52)、GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)和GFTFRDFGMS(SEQ ID NO:54),且优选地选自GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)和GFTHRSFGMS(SEQ ID NO:52);(ii)CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);且(iii)CDR3是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GGSLSR(SEQ ID NO:7)、GGGLSR(SEQ ID NO:55)、GGSLDR(SEQ ID NO:56)、GGSLER(SEQ ID NO:57)、GGSLGR(SEQ ID NO:58)、GGSLHR(SEQ ID NO:59)和GGSLSD(SEQ ID NO:60),且优选地选自GGSLSR(SEQ ID NO:7)和GGSLDR(SEQ ID NO:56),使得当CDR1是GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)时,那么CDR3不是GGSLSR(SEQ ID NO:7)(反之亦然)。

[0434] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其是能够结合(人)血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域,其中含有至少一个以下氨基酸残基或两个或多个以下氨基酸残基的合适组合(即以合适的组合):29A、29H、30T、31D、99G、101D、101E、101G、101H、102D、104A、104G和/或104T(即使得,相对于SEQ ID NO:50的序列,它们含有至少一个选自F29A、F29H、R30T、S31D、S99G、S101D、S101E、S101G、S101H、R102D、S104A、S104G和/或S104T的氨基酸突变);所述氨基酸序列与SEQ ID NO:50的序列具有(i)不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1个或零个氨基酸差异。

[0435] 根据该方面的白蛋白结合剂优选地如在本文中进一步描述。例如,它们优选地具有如本文中所述的对血清白蛋白的亲和力,和/或它们具有如在本文中进一步描述的血清半衰期(原样或作为本发明的多肽的部分)。

[0436] 在根据该方面的氨基酸序列中,在位置5处的氨基酸残基是V,且在位置11处的氨基酸残基是V。并且,根据该方面的氨基酸序列优选地具有如下的CDR:(i)CDR1是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)、GFTARSFGMS(SEQ ID NO:51)、GFTHRSFGMS(SEQ ID NO:52)、GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)和GFTFRDFGMS(SEQ ID NO:54),且优选地选自GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)和GFTHRSFGMS(SEQ ID NO:52);(ii)CDR2是氨基

酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);且(iii)CDR3是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GGSLSR(SEQ ID NO:7)、GGGLSR(SEQ ID NO:55)、GGSLDR(SEQ ID NO:56)、GGSLER(SEQ ID NO:57)、GGSLGR(SEQ ID NO:58)、GGSLHR(SEQ ID NO:59)和GGSLSD(SEQ ID NO:60),且优选地选自GGSLSR(SEQ ID NO:7)和GGSLDR(SEQ ID NO:56),使得当CDR1是GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)时,那么CDR3不是GGSLSR(SEQ ID NO:7)(反之亦然)。还应当指出,根据该方面的白蛋白结合剂可以含有在位置30处的S,如存在于SEQ ID NO:50的CDR1(根据Abm)中。

[0437] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其是能够结合(人)血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域,其中含有至少一个或多个下述氨基酸残基(即以合适的组合):29H、101D和104T(即使得,与SEQ ID NO:1的序列相比,它们至少含有氨基酸突变F29H、S101D和S104T);所述氨基酸序列与SEQ ID NO:1的序列具有(i)不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1个或零个氨基酸差异。

[0438] 根据该方面的白蛋白结合剂优选地如在本文中进一步描述。例如,它们优选地具有如本文中所述的对血清白蛋白的亲和力,和/或它们具有如在本文中进一步描述的血清半衰期(原样或作为本发明的多肽的部分)。

[0439] 在根据该方面的氨基酸序列中,在位置5处的氨基酸残基是V,且在位置11处的氨基酸残基是V。并且,根据该方面的氨基酸序列优选地具有如下的CDR:(i)CDR1是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)、GFTARSFGMS(SEQ ID NO:51)、GFTHRSFGMS(SEQ ID NO:52)、GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)和GFTFRDFGMS(SEQ ID NO:54),且优选地选自GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)和GFTHRSFGMS(SEQ ID NO:52);(ii)CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);且(iii)CDR3是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GGSLSR(SEQ ID NO:7)、GGGLSR(SEQ ID NO:55)、GGSLDR(SEQ ID NO:56)、GGSLER(SEQ ID NO:57)、GGSLGR(SEQ ID NO:58)、GGSLHR(SEQ ID NO:59)和GGSLSD(SEQ ID NO:60),且优选地选自GGSLSR(SEQ ID NO:7)和GGSLDR(SEQ ID NO:56),使得当CDR1是GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)时,那么CDR3不是GGSLSR(SEQ ID NO:7)(反之亦然)。

[0440] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其是能够结合(人)血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域,其含有至少一个或多个下述氨基酸残基(即以合适的组合):29H、101D和104T(即使得,相对于SEQ ID NO:50的序列,它们至少含有氨基酸突变F29H、S101D和S104T);所述氨基酸序列与SEQ ID NO:50的序列具有(i)不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1个或零个氨基酸差异。

[0441] 根据该方面的白蛋白结合剂优选地如在本文中进一步描述。例如,它们优选地具有如本文中所述的对血清白蛋白的亲和力,和/或它们具有如在本文中进一步描述的血清半衰期(原样或作为本发明的多肽的部分)。

[0442] 在根据该方面的氨基酸序列中,在位置5处的氨基酸残基是V,且在位置11处的氨基酸残基是V。并且,根据该方面的氨基酸序列优选地具有如下的CDR:(i)CDR1是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)、GFTARSFGMS(SEQ ID NO:51)、GFTHRSFGMS(SEQ ID NO:52)、GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)和GFTFRDFGMS(SEQ ID NO:54),且优选地选自GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)和GFTHRSFGMS(SEQ ID NO:52);(ii)CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);且(iii)CDR3是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GGSLSR(SEQ ID NO:7)、GGGLSR(SEQ ID NO:55)、GGSLDR(SEQ ID NO:56)、GGSLER(SEQ ID

NO:57)、GGSLGR(SEQ ID NO:58)、GGSLHR(SEQ ID NO:59)和GGSLSD(SEQ ID NO:60),且优选地选自GGSLSR(SEQ ID NO:7)和GGSLDR(SEQ ID NO:56),使得当CDR1是GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)时,那么CDR3不是GGSLSR(SEQ ID NO:7)(反之亦然)。还应当指出,根据该方面的白蛋白结合剂可以含有在位置30处的S,如存在于SEQ ID NO:50的CDR1(根据Abm)中。

[0443] 本发明的另一个具体的、但是非限制性的方面涉及如本文中定义的血清白蛋白结合剂,其中:(i)CDR1是GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5),CDR2是SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6),且CDR3是GGSLSR(SEQ ID NO:7),且其中(ii)在位置5处的氨基酸残基优选地是V且/或在位置11处的氨基酸优选地是V(且优选地位置5是V且位置11是V)。根据该方面的白蛋白结合剂优选地与SEQ ID NO:1的序列具有不超过7、优选地不超过5、诸如5、4、3、2、1或零个氨基酸差异,和/或与SEQ ID NO:50的序列具有不超过7、优选地不超过5、诸如5、4、3、2、1或零个氨基酸差异。根据该方面的白蛋白结合剂优选地如在本文中进一步描述。例如,它们优选地具有如本文中所述的对血清白蛋白的亲和力,和/或它们具有如在本文中进一步描述的血清半衰期(原样或作为本发明的多肽的部分)。

[0444] 本发明的另一个具体的、但是非限制性的方面涉及如本文中定义的血清白蛋白结合剂,其中:(i)CDR1是GFTFSSFGMS(SEQ ID NO:120),CDR2是SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6),且CDR3是GGSLSR(SEQ ID NO:7),且其中(ii)在位置5处的氨基酸残基优选地是V且/或在位置11处的氨基酸优选地是V(且优选地位置5是V且位置11是V)。根据该方面的白蛋白结合剂优选地与SEQ ID NO:1的序列具有不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1个或零个氨基酸差异,和/或与SEQ ID NO:50的序列具有不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1个或零个氨基酸差异。根据该方面的白蛋白结合剂优选地如在本文中进一步描述。例如,它们优选地具有如本文中所述的对血清白蛋白的亲和力,和/或它们具有如在本文中进一步描述的血清半衰期(原样或作为本发明的多肽的部分)。本发明的该组血清白蛋白结合剂(即具有在位置5和11处的V,且基于SEQ ID NO:120的CDR1)的一些优选的、但是非限制性的例子由SEQ ID NO:185-208表示。

[0445] 具体地,在根据该方面的血清白蛋白结合剂中,位置16可以是G或N,且优选地是N;位置45可以是P或L,且优选地是L;且位置74-76优选地是SKN或AKT基序,且优选地是AKT基序;位置89可以是L、A或T,且优选地是L;且位置104优选地是G或T。

[0446] 再次,本发明的该组血清白蛋白结合剂(即具有在位置5和11处的V,且基于SEQ ID NO:120的CDR1)的一些优选的、但是非限制性的例子由SEQ ID NO:185-208表示。

[0447] 因此,本发明的另一个具体的、但是非限制性的方面涉及一种氨基酸序列,其是能够结合(人)血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域,其中:(i)CDR1是GFTFSSFGMS(SEQ ID NO:120),CDR2是SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6),且CDR3是GGSLSR(SEQ ID NO:7),且其中:

[0448] -在位置5处的氨基酸残基是V;

[0449] -在位置11处的氨基酸残基是V;

[0450] -在位置16处的氨基酸残基是G或N,且优选地是N;

[0451] -在位置45处的氨基酸残基是P或L,且优选地是L;

[0452] -在位置74-76处的氨基酸残基形成SKN或AKT基序,且优选地形成AKT基序;

[0453] -在位置89处的氨基酸残基是L、A或T,且优选地是L;并且

[0454] -在位置104处的氨基酸残基是G或T;

[0455] 所述氨基酸序列优选地与SEQ ID NO:1的序列(不考虑所述CDR和在上面明确地提及的位置处的突变)具有不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1个或零个氨基酸差异。

[0456] 本发明的一个甚至更具体的、但是非限制性的方面涉及一种氨基酸序列,其是能够结合(人)血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域,其中:(i)CDR1是GFTFSSFGMS(SEQ ID NO:120),CDR2是SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6),且CDR3是GGSLSR(SEQ ID NO:7),且其中:

[0457] -在位置5处的氨基酸残基是V;

[0458] -在位置11处的氨基酸残基是V;

[0459] -在位置16处的氨基酸残基是N;

[0460] -在位置45处的氨基酸残基是L;

[0461] -在位置74-76处的氨基酸残基形成AKT基序;

[0462] -在位置89处的氨基酸残基是L、A或T,且优选地是L;并且

[0463] -在位置104处的氨基酸残基是G或T;

[0464] 所述氨基酸序列优选地与SEQ ID NO:1的序列(不考虑所述CDR和在上面明确地提及的位置处的突变)具有不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1个或零个氨基酸差异。

[0465] 本发明的另一个具体的、但是非限制性的方面涉及一种氨基酸序列,其是能够结合(人)血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域,其中:(i)CDR1是GFTFSSFGMS(SEQ ID NO:120),CDR2是SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6),且CDR3是GGSLSR(SEQ ID NO:7),且其中:

[0466] -在位置5处的氨基酸残基是V;

[0467] -在位置11处的氨基酸残基是V;

[0468] -在位置16处的氨基酸残基是G或N,且优选地是N;

[0469] -在位置45处的氨基酸残基是P或L,且优选地是L;

[0470] -在位置74-76处的氨基酸残基形成SKN或AKT基序,且优选地形成AKT基序;

[0471] -在位置89处的氨基酸残基是L、A或T,且优选地是L;并且

[0472] -在位置104处的氨基酸残基是G或T;

[0473] 所述氨基酸序列优选地与SEQ ID NO:1的序列(不考虑所述CDR和在上面明确地提及的位置处的突变)具有不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1个或零个氨基酸差异。

[0474] 本发明的一个甚至更具体的、但是非限制性的方面涉及一种氨基酸序列,其是能够结合(人)血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域,其中:(i)CDR1是GFTFSSFGMS(SEQ ID NO:120),CDR2是SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6),且CDR3是GGSLSR(SEQ ID NO:7),且其中:

[0475] -在位置5处的氨基酸残基是V;

[0476] -在位置11处的氨基酸残基是V;

[0477] -在位置16处的氨基酸残基是N;

[0478] -在位置45处的氨基酸残基是L;

[0479] -在位置74-76处的氨基酸残基形成AKT基序;

[0480] -在位置89处的氨基酸残基是L、A或T,且优选地是L;并且

[0481] -在位置104处的氨基酸残基是G或T;

[0482] 所述氨基酸序列与SEQ ID NO:1的序列具有不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1个或零个氨基酸差异(不考虑所述CDR和在上面明确地提及的位置处的突变)。

[0483] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其是能够结合(人)血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域,其中:

[0484] -CDR1是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)和GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53);并且

[0485] -CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);并且

[0486] -CDR3是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GGSLSR(SEQ ID NO:7)和GGSLER(SEQ ID NO:57);

[0487] 使得,当CDR1是GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)时,CDR3不是GGSLSR(SEQ ID NO:7)(反之亦然);所述氨基酸序列与SEQ ID NO:1的序列具有不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1个或零个氨基酸差异(不考虑所述CDR中的氨基酸差异)。

[0488] 根据该方面的白蛋白结合剂优选地如在本文中进一步描述。例如,它们优选地具有如本文中所述的对血清白蛋白的亲和力,和/或它们具有如在本文中进一步描述的血清半衰期(原样或作为本发明的多肽的部分)。

[0489] 在根据该方面的血清白蛋白结合剂中:位置89优选地是T(或备选地A)。

[0490] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其是能够结合(人)血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域,其中:

[0491] -CDR1是氨基酸序列GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53);并且

[0492] -CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);并且

[0493] -CDR3是氨基酸序列GGSLER(SEQ ID NO:57);

[0494] 所述氨基酸序列与SEQ ID NO:1的序列(不考虑所述CDR中的氨基酸差异)具有不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1或零个氨基酸差异。

[0495] 根据该方面的白蛋白结合剂优选地如在本文中进一步描述。例如,它们优选地具有如本文中所述的对血清白蛋白的亲和力,和/或它们具有如在本文中进一步描述的血清半衰期(原样或作为本发明的多肽的部分)。

[0496] 在根据该方面的血清白蛋白结合剂中:位置89优选地是T(或备选地A)。

[0497] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其是能够结合(人)血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域,其中:

[0498] -CDR1是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)和GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53);并且

[0499] -CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);并且

[0500] -CDR3是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GGSLSR(SEQ ID NO:7)和GGSLER(SEQ ID NO:57);

[0501] 使得,当CDR1是GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)时,CDR3不是GGSLSR(SEQ ID NO:7)(反之亦然);所述氨基酸序列与SEQ ID NO:50的序列具有不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1或零个氨基酸差异(不考虑所述CDR中的氨基酸差异)。

[0502] 根据该方面的白蛋白结合剂优选地如在本文中进一步描述。例如,它们优选地具有如本文中所述的对血清白蛋白的亲和力,和/或它们具有如在本文中进一步描述的血清

半衰期(原样或作为本发明的多肽的部分)。

[0503] 在根据该方面的血清白蛋白结合剂中:位置89优选地是T(或备选地A)。

[0504] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其是能够结合(人)血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域,其中:

[0505] -CDR1是氨基酸序列GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53);并且

[0506] -CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);并且

[0507] -CDR3是氨基酸序列GGSLER(SEQ ID NO:57);

[0508] 所述氨基酸序列与SEQ ID NO:50的序列具有不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1个或零个氨基酸差异(不考虑所述CDR中的氨基酸差异)。

[0509] 根据该方面的白蛋白结合剂优选地如在本文中进一步描述。例如,它们优选地具有如本文中所述的对血清白蛋白的亲和力,和/或它们具有如在本文中进一步描述的血清半衰期(原样或作为本发明的多肽的部分)。

[0510] 在根据该方面的血清白蛋白结合剂中:位置89优选地是T(或备选地A)。

[0511] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其是能够结合(人)血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域,其中含有至少一个或多个下述氨基酸残基(即以合适的组合):30T和/或101E(即使得,与SEQ ID NO:1的序列相比,它们至少含有氨基酸突变R30T和/或S101E,且优选二者);所述氨基酸序列与SEQ ID NO:1的序列具有(i)不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1个或零个氨基酸差异。在根据该方面的氨基酸序列中,在位置5处的氨基酸残基是V,且在位置11处的氨基酸残基是V。并且,位置89优选地是T或A,最优选T。

[0512] 根据该方面的白蛋白结合剂优选地如在本文中进一步描述。例如,它们优选地具有如本文中所述的对血清白蛋白的亲和力,和/或它们具有如在本文中进一步描述的血清半衰期(原样或作为本发明的多肽的部分)。

[0513] 并且,根据该方面的氨基酸序列优选地具有如下的CDR:(i)CDR1是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)、GFTARSFGMS(SEQ ID NO:51)、GFTHRSFGMS(SEQ ID NO:52)、GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)和GFTFRDFGMS(SEQ ID NO:54),且优选地选自GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)和GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53);(ii)CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);且(iii)CDR3是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GGSLSR(SEQ ID NO:7)、GGGLSR(SEQ ID NO:55)、GGSLDR(SEQ ID NO:56)、GGSLER(SEQ ID NO:57)、GGSLGR(SEQ ID NO:58)、GGSLHR(SEQ ID NO:59)和GGSLSD(SEQ ID NO:60),且优选地选自GGSLSR(SEQ ID NO:7)和GGSLER(SEQ ID NO:57),使得当CDR1是GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)时,那么CDR3不是GGSLSR(SEQ ID NO:7)(反之亦然)。最优选地,CDR1是GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53),CDR2是SIGSGSDTL(SEQ ID NO:6),且CDR3是GGSLER(SEQ ID NO:57)。

[0514] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其是能够结合(人)血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域,其中含有至少一个或多个下述氨基酸残基(即以合适的组合):30T和/或101E(即使得,相对于SEQ ID NO:50的序列,它们至少含有氨基酸突变S30T和/或S101E,且优选二者);所述氨基酸序列与SEQ ID NO:50的序列具有(i)不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1个或零个氨基酸差异。在根据该方面的氨基酸序列中,在位置5处的氨基酸残基是V,且在位置11处的氨基酸残基是V。并且,位置89优选地是T或A,最优选T。

[0515] 根据该方面的白蛋白结合剂优选地如在本文中进一步描述。例如,它们优选地具

有如本文中所述的对血清白蛋白的亲和力,和/或它们具有如在本文中进一步描述的血清半衰期(原样或作为本发明的多肽的部分)。

[0516] 并且,根据该方面的氨基酸序列优选地具有如下的CDR:(i)CDR1是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)、GFTARSFGMS(SEQ ID NO:51)、GFTHRSFGMS(SEQ ID NO:52)、GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53)和GFTFRDFGMS(SEQ ID NO:54),且优选地选自GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)和GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53);(ii)CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);且(iii)CDR3是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GGSLSR(SEQ ID NO:7)、GGGLSR(SEQ ID NO:55)、GGSLDR(SEQ ID NO:56)、GGSLER(SEQ ID NO:57)、GGSLGR(SEQ ID NO:58)、GGSLHR(SEQ ID NO:59)和GGSLSD(SEQ ID NO:60),且优选地选自GGSLSR(SEQ ID NO:7)和GGSLER(SEQ ID NO:57),使得当CDR1是GFTFRSFGMS(SEQ ID NO:5)时,那么CDR3不是GGSLSR(SEQ ID NO:7)(反之亦然)。最优选地,CDR1是GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53),CDR2是SIGSGSDTL(SEQ ID NO:6),且CDR3是GGSLER(SEQ ID NO:57)。

[0517] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其是能够结合(人)血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域,其中:

[0518] -位置5是V;

[0519] -位置11是V;和

[0520] -位置30是T;

[0521] 所述氨基酸序列与SEQ ID NO:1的序列具有(i)不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1个或零个氨基酸差异(不考虑在位置5、11和30处的突变)。

[0522] 根据该方面的血清白蛋白结合剂优选地还具有在位置16处的N或P;在位置45处的P或L;在位置74-76处的SKN或AKT基序;在位置89处的A、L或T;和在位置104处的G。

[0523] 根据该方面的白蛋白结合剂优选地如在本文中进一步描述。例如,它们优选地具有如本文中所述的对血清白蛋白的亲和力,和/或它们具有如在本文中进一步描述的血清半衰期(原样或作为本发明的多肽的部分)。

[0524] 并且,根据该方面的氨基酸序列优选地具有如下的CDR:(i)CDR1是氨基酸序列GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53);(ii)CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);且(iii)CDR3是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GGSLSR(SEQ ID NO:7)、GGGLSR(SEQ ID NO:55)、GGSLDR(SEQ ID NO:56)、GGSLER(SEQ ID NO:57)、GGSLGR(SEQ ID NO:58)、GGSLHR(SEQ ID NO:59)和GGSLSD(SEQ ID NO:60),且优选地是GGSLSR(SEQ ID NO:7)。

[0525] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其是能够结合(人)血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域,其中:

[0526] -位置5是V;和

[0527] -位置11是V;和

[0528] -位置30是T;和

[0529] 所述氨基酸序列与SEQ ID NO:50的序列具有(i)不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1个或零个氨基酸差异(不考虑在位置5、11和30处的突变)。

[0530] 根据该方面的血清白蛋白结合剂优选地还具有在位置16处的N或P;在位置45处的P或L;在位置74-76处的SKN或AKT基序;在位置89处的A、L或T;和在位置104处的G。

[0531] 根据该方面的白蛋白结合剂优选地如在本文中进一步描述。例如,它们优选地具

有如本文中所述的对血清白蛋白的亲和力,和/或它们具有如在本文中进一步描述的血清半衰期(原样或作为本发明的多肽的部分)。

[0532] 并且,根据该方面的氨基酸序列优选地具有如下的CDR:(i)CDR1是氨基酸序列GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53);(ii)CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);且(iii)CDR3是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GGSLSR(SEQ ID NO:7)、GGGLSR(SEQ ID NO:55)、GGSLDR(SEQ ID NO:56)、GGSLER(SEQ ID NO:57)、GGSLGR(SEQ ID NO:58)、GGSLHR(SEQ ID NO:59)和GGSLSD(SEQ ID NO:60),且优选地是GGSLSR(SEQ ID NO:7)。

[0533] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其是能够结合(人)血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域,其中:

[0534] -位置5是V;和

[0535] -位置11是V;和

[0536] -位置30是T;和

[0537] -位置89是A、L或T;和

[0538] -位置104是G;和

[0539] 所述氨基酸序列与SEQ ID NO:1的序列具有(i)不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1个或零个氨基酸差异(不考虑在位置5、11、30、89和104处的突变)。

[0540] 根据该方面的血清白蛋白结合剂优选地还具有在位置16处的N或P;在位置45处的P或L;和在位置74-76处的SKN或AKT基序。

[0541] 根据该方面的白蛋白结合剂优选地如在本文中进一步描述。例如,它们优选地具有如本文中所述的对血清白蛋白的亲和力,和/或它们具有如在本文中进一步描述的血清半衰期(原样或作为本发明的多肽的部分)。

[0542] 并且,根据该方面的氨基酸序列优选地具有如下的CDR:(i)CDR1是氨基酸序列GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53);(ii)CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);且(iii)CDR3是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GGSLSR(SEQ ID NO:7)、GGGLSR(SEQ ID NO:55)、GGSLDR(SEQ ID NO:56)、GGSLER(SEQ ID NO:57)、GGSLGR(SEQ ID NO:58)、GGSLHR(SEQ ID NO:59)和GGSLSD(SEQ ID NO:60),且优选地是GGSLSR(SEQ ID NO:7)。

[0543] 在另一个方面,本发明涉及一种氨基酸序列,其是能够结合(人)血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域,其中:

[0544] -位置5是V;和

[0545] -位置11是V;和

[0546] -位置30是T;和

[0547] -位置89是A、L或T;和

[0548] -位置104是G;和

[0549] 所述氨基酸序列与SEQ ID NO:50的序列具有(i)不超过7个、优选地不超过5个、诸如5、4、3、2、1个或零个氨基酸差异(不考虑在位置5、11、30、89和104处的突变)。

[0550] 根据该方面的血清白蛋白结合剂优选地还具有在位置16处的N或P;在位置45处的P或L;和在位置74-76处的SKN或AKT基序。

[0551] 根据该方面的白蛋白结合剂优选地如在本文中进一步描述。例如,它们优选地具有如本文中所述的对血清白蛋白的亲和力,和/或它们具有如在本文中进一步描述的血清

半衰期(原样或作为本发明的多肽的部分)。

[0552] 并且,根据该方面的氨基酸序列优选地具有如下的CDR:(i)CDR1是氨基酸序列GFTFTSFGMS(SEQ ID NO:53);(ii)CDR2是氨基酸序列SISGSGSDTL(SEQ ID NO:6);且(iii)CDR3是选自以下氨基酸序列的氨基酸序列:GGSLSR(SEQ ID NO:7)、GGGLSR(SEQ ID NO:55)、GGSLDR(SEQ ID NO:56)、GGSLER(SEQ ID NO:57)、GGSLGR(SEQ ID NO:58)、GGSLHR(SEQ ID NO:59)和GGSLSD(SEQ ID NO:60),且优选地是GGSLSR(SEQ ID NO:7)。

[0553] 当它们存在于本发明的化合物或多肽的C-端末端处和/或形成本发明的化合物或多肽的C-端末端时(或当它们以其它方式具有蛋白、多肽或其它化合物或构建体中的"暴露的"C-端末端时,这通常是指ISV的C-端末端没有与恒定结构域(诸如CH1结构域)关联或连接;再次参考WO 12/175741和PCT/EP2015/06043),本发明的血清白蛋白结合剂优选地还具有式$(X)_n$的C-端延伸,其中n是1-10,优选1-5,诸如1、2、3、4或5(且优选1或2,诸如1);且每个X是(优选地天然存在的)氨基酸残基,其独立地选自天然存在的氨基酸残基(尽管根据优选的一个方面,它不包含任何半胱氨酸残基),且优选地独立地选自丙氨酸(A)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、亮氨酸(L)或异亮氨酸(I)。

[0554] 根据这样的C-端延伸$X_{(n)}$的一些优选的、但是非限制性的方面,X和n可以是如下的:

[0555] (a)n=1且X=Ala;

[0556] (b)n=2且每个X=Ala;

[0557] (c)n=3且每个X=Ala;

[0558] (d)n=2且至少一个X=Ala(剩余的氨基酸残基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);

[0559] (e)n=3且至少一个X=Ala(剩余的氨基酸残基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);

[0560] (f)n=3且至少两个X=Ala(剩余的氨基酸残基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);

[0561] (g)n=1且X=Gly;

[0562] (h)n=2且每个X=Gly;

[0563] (i)n=3且每个X=Gly;

[0564] (j)n=2且至少一个X=Gly(剩余的氨基酸残基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);

[0565] (k)n=3且至少一个X=Gly(剩余的氨基酸残基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);

[0566] (l)n=3且至少两个X=Gly(剩余的氨基酸残基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);

[0567] (m)n=2且每个X=Ala或Gly;

[0568] (n)n=3且每个X=Ala或Gly;

[0569] (o)n=3且至少一个X=Ala或Gly(剩余的氨基酸残基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

[0570] (p)n=3且至少两个X=Ala或Gly(剩余的氨基酸残基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);

[0571] 其中方面(a)、(b)、(c)、(g)、(h)、(i)、(m)和(n)是特别优选的,其中n=1或2的方面是优选的,且其中n=1的方面是特别优选的。

[0572] 还应当指出,优选地,存在于本发明的血清白蛋白结合剂中的任何C-端延伸不含有(游离)半胱氨酸残基(除非所述半胱氨酸残基用于或意图用于进一步官能化,例如聚乙二醇化)。

[0573] 有用的C-端延伸的一些具体的、但是非限制性的例子是下述氨基酸序列:A、AA、AAA、G、GG、GGG、AG、GA、AAG、AGG、AGA、GGA、GAA或GAG。

[0574] 当本发明的血清白蛋白结合剂含有在位置110或112处的突变(任选地与如本文中所述的在位置11和/或89处的突变组合)时,框架4的C-端氨基酸残基(从位置109开始)可以是如下的:(i)如果不存在C-端延伸:VTVKS(SEQ ID NO:104)、VTVQS(SEQ ID NO:105)、VKVSS(SEQ ID NO:106)或VQVSS(SEQ ID NO:107);或(ii)如果C-端延伸存在:$VTVKSX_{(n)}$(SEQ ID NO:108)、VTVQSX(n)(SEQ ID NO:109)、VKVSSX(n)(SEQ ID NO:110)或$VQVSSX_{(n)}$(SEQ ID NO:111),诸如VTVKSA(SEQ ID NO:112)、VTVQSA(SEQ ID NO:113)、VKVSSA(SEQ ID NO:114)或VQVSSA(SEQ ID NO:115)。当本发明的血清白蛋白结合剂不含有在位置110或112处的突变(但是仅含有如本文中所述的在位置11和/或89处的突变)时,框架4的C-端氨基酸残基(从位置109开始)经常将是:(i)当C-端延伸不存在时:VTVSS(SEQ ID NO:116),如在SEQ ID NO:8至49的序列中;或(ii)当C-端延伸存在时:$VTVSSX_{(n)}$(SEQ ID NO:117)诸如VTVSSA(SEQ ID NO:118)(如在SEQ ID NO:61至102的序列中)。在这些C-端序列中,X和n如本文中关于C-端延伸所定义。

[0575] 并且,当本发明的血清白蛋白结合剂存在于本发明的化合物或多肽的N-端末端处和/或形成本发明的化合物或多肽的N-端末端时,那么所述血清白蛋白结合剂优选地具有在位置1处的D(即相对于SEQ ID NO:1、8-50和61-102给出的序列的E1D突变)。

[0576] 并且,通常,当本发明的化合物或多肽具有在它的C-端末端处的重链ISVD(其可以是本发明的血清白蛋白结合剂,但是例如也可以是结合治疗靶标的ISVD)时,那么所述C-端ISVD(和通过延伸,本发明的化合物或多肽)优选地具有如本文中所述的C-端延伸X(n)。类似地,当本发明的化合物或多肽具有在它的N-端末端处的重链ISVD(其可以是本发明的血清白蛋白结合剂,但是例如也可以是结合治疗靶标的ISVD)时,那么所述N-端ISVD(和通过延伸,本发明的化合物或多肽)优选地具有在位置1处的D。

[0577] 并且,优选地,当本发明的化合物或多肽含有除了本发明的白蛋白结合剂以外的一种或多种其它ISVD(所述其它ISVD可以例如是一种或多种针对治疗靶标的ISVD)时,那么优选地存在于所述化合物或多肽中的所有ISVD在它们的序列内含有一个或多个减少已有抗体的结合的框架突变。具体地,当这些其它ISVD是纳米抗体或(单)结构域抗体(也就是说,基本上由VH结构域组成和/或源自VH结构域)时,它们可以含有在位置11、89、110和/或112处的氨基酸残基/突变(的合适组合),所述氨基酸残基/突变基本上如在PCT/EP2015/060643中所述。

[0578] 如提及的,本发明提供的氨基酸序列是可以结合和可以具体地特异性地(如本文中所述)结合人血清白蛋白的蛋白。因而,它们可以用作这样的结合单元或结合结构域:其用于结合(人)血清白蛋白,例如给治疗性化合物、部分或实体赋予半衰期的增加(如本文中

定义)。关于血清白蛋白-结合结构域用于增加治疗性化合物、部分或实体的半衰期的用途,通常参考WO 2004/041865、WO 2006/122787、EP 2 139 918、WO 2011/006915、WO 2012/175400和/或WO 2014/111550。本发明的白蛋白结合剂通常可以以与在这些参考文献中描述的血清白蛋白结合剂相同的方式使用并用于相同目的。

[0579] 本发明也涉及包含如本文中所述的本发明的血清白蛋白结合剂(中的一种或多种)或基本上由其组成的蛋白、多肽和其它构建体、分子或化学实体;涉及用于表达/生产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/生产包含它们的蛋白、多肽和其它构建体、分子或化学实体的方法;涉及组合物和产品(诸如药物组合物和产品),其含有本发明的改进的重链免疫球蛋白可变结构域和/或包含它们的蛋白、多肽和其它构建体、分子或化学实体;涉及核苷酸序列和核酸,其编码本发明的改进的重链免疫球蛋白可变结构域和/或编码包含它们的蛋白或多肽;和涉及本发明的改进的重链免疫球蛋白可变结构域和包含它们的蛋白、多肽和其它构建体、分子或化学实体的用途(并且尤其是治疗性、预防性和诊断性用途)。

[0580] 本发明的其它方面、实施方案、优点、应用和用途将从本文其它描述显而易见。

[0581] 在本说明书中:

[0582] -术语"免疫球蛋白单可变结构域"(也被称作"ISV"或ISVD")通常用于表示在没有与另一个可变结构域相互作用(例如没有常规4-链单克隆抗体的VH和VL结构域之间所需的VH/VL相互作用)的情况下可以形成功能性抗原结合位点的免疫球蛋白可变结构域(其可以是重链或轻链结构域,包括VH、VHH或VL结构域)。ISVD的例子将是技术人员显而易见的,且例如包括纳米抗体(包括VHH、人源化的VHH和/或骆驼源化的VH诸如骆驼源化的人VH)、IgNAR、结构域、作为VH结构域或源自VH结构域的(单结构域)抗体(诸如dAb™)和作为VL结构域或源自VL结构域的(单结构域)抗体(诸如dAb™)。除非在本文中另外明确地提及,基于和/或源自重链可变结构域(诸如VH或VHH结构域)的ISVD通常是优选的。最优选地,除非在本文中另外明确指出,ISVD将是纳米抗体。

[0583] -术语"纳米抗体"通常如在WO 2008/020079或WO 2009/138519中所定义,且因而在一个具体的方面通常表示VHH、人源化的VHH或骆驼源化的VH(诸如骆驼源化的人VH),或通常表示序列优化的VHH(例如为了化学稳定性和/或溶解度、与已知人框架区的最大重叠和最大表达而优化)。应当指出,术语纳米抗体是埃博灵克斯股份有限公司的注册商标,且因而也可以被称作Nanobody®和/或Nanobodies®);

[0584] -通常,除非本文中另外指出,在本文中提及的ISVD、纳米抗体、多肽、蛋白和其它化合物和构建体将意图用于预防或治疗人类中(和/或任选地以及温血动物并且尤其是哺乳动物中)的疾病或障碍。因而,通常,本文描述的ISVD、纳米抗体、多肽、蛋白和其它化合物和构建体优选地使得,它们可以用作(生物学)药物或其它药学上或治疗上有活性的化合物和/或药物产品或组合物和/或可以适当地成为其一部分。这样的药物、化合物或产品优选地使得,它适合用于施用给人类,例如用于预防或治疗需要这种预防或治疗的受试者,或例如作为临床试验的部分。如在本文中进一步描述的,为此目的,这样的药物或化合物可以含有除了本发明提供的ISVD以外的其它部分、实体或结合单元(其也如本文所述可以例如是一种或多种其它的另外治疗部分和/或一种或多种会影响基于ISVD的或基于纳米抗体的生物试剂的药代动力学或药效动力学性能(诸如它的半衰期)的其它部分)。这样的其它的治

疗部分或其它部分的合适例子将是技术人员显而易见的,且例如通常可以包括任何治疗上有活性的蛋白、多肽或其它结合结构域或结合单元,以及例如修饰诸如在WO 2009/138159的第149至152页上描述的那些。基于ISVD的生物试剂或基于纳米抗体的生物试剂优选地是治疗剂或意图用于用作治疗剂(其包括预防剂和诊断剂),且为此目的优选地含有至少一种针对治疗上有关的靶标(例如RANK-L、vWF、IgE、RSV、CXCR4、IL-23或其它白介素等)的ISVD。关于这样的基于ISVD的或基于纳米抗体的生物试剂的一些具体的、但是非限制性的例子,参考实施例8-18,并且也参考例如埃博灵克斯股份有限公司的各篇申请(例如、但不限于WO 2004/062551、WO 2006/122825、WO 2008/020079和WO 2009/068627),以及参考例如(但不限于)申请诸如WO 2006/038027、WO 2006/059108、WO 2007/063308、WO 2007/063311、WO 2007/066016和WO 2007/085814。并且,如在本文中进一步描述的,所述其它部分可以是如本文中所述的针对(人)血清蛋白诸如(人)血清白蛋白的ISVD或纳米抗体,并且这样的ISVD或纳米抗体也可以用于治疗用途,尤其是用在本文描述的TNF结合剂中和/或用于延长其半衰期。参考例如WO 2004/041865、WO 2006/122787和WO 2012/175400,它们一般地描述了结合血清-白蛋白的纳米抗体用于半衰期延长的用途。并且,在本说明书中,除非在本文中另外明确地提及,在本文中提及的所有术语具有在WO 2009/138519(或在WO 2009/138519中引用的现有技术)或WO 2008/020079(或在WO 2008/020079中引用的现有技术)中给出的含义。并且,在本文没有具体描述方法或技术的情况下,可以如在WO 2009/138519(或在WO 2009/138519中引用的现有技术)或WO 2008/020079(或在WO 2008/020079中引用的现有技术)中所述执行。并且,如本文中所述的,包含本发明的任何ISVD或化合物的任何药物产品或组合物也可以包含一种或多种用于用在药物产品或组合物(即取决于预期的药物形式)中的本身已知的其它组分和/或例如一种或多种意图用于治疗用途(即提供组合产品)的其它化合物或活性成分。

[0585] 并且,当用在本说明书或权利要求书中时,下述术语具有与在WO 2009/138519的第62-75页上给出的相同的含义,和/或在适用时可以以在WO 2009/138519的第62-75页中描述的方式确定:“激动剂”、“拮抗剂”、“反激动剂”、“非极性的、不带电荷的氨基酸残基”、“极性的、不带电荷的氨基酸残基”、“极性的、带电荷的氨基酸残基”、“序列同一性”、“完全相同”和“氨基酸差异”(当表示两个氨基酸序列的序列对比时)、“(以)基本上分离的(形式)”、“结构域”、“结合结构域”、“抗原决定簇”、“表位”、“抗”或“针对”(抗原)、“特异性”和“半衰期”。另外,术语“调节”和“调整”、“相互作用位点”、“对……特异性的”、“交叉阻断”、“交叉阻断的”和“交叉阻断”和“基本上独立于pH”描述在埃博灵克斯股份有限公司的WO 2010/130832的第74-79页上(和/或可以如其上面所述来确定)。并且,当提及本发明的构建体、化合物、蛋白或多肽时,术语如“单价”、“二价”(或“多价”)、“双特异性的”(或“多特异性的”)和“biparatopic”(或“multiparatopic”)可以具有在WO 2009/138519、WO 2010/130832或WO 2008/020079中给出的含义。

[0586] 在这里关于本文提及的ISVD、纳米抗体、基于ISVD的生物试剂、基于纳米抗体的生物试剂或任意其它氨基酸序列、化合物或多肽使用的术语“半衰期”可以一般地如在WO 2008/020079的第57页上的段落o)中所述来定义,且如在其中提及的,表示在体内使氨基酸序列、化合物或多肽的血清浓度减小50%所需的时间,例如由于通过天然机制对所述序列或化合物的降解和/或对所述序列或化合物的清除或隔离。可以以本身已知的任何方式来

确定本发明的氨基酸序列、化合物或多肽的体内半衰期,诸如通过药代动力学分析。合适的技术将是本领域技术人员显而易见的,且可以例如一般地如在WO 2008/020079的第57页上的段落o)中所述。也如在WO2008/020079的第57页上的段落o)中所提及的,使用参数诸如t1/2-α、t1/2-β和曲线下面积(AUC),可以表达半衰期。在这方面应当指出,本文中使用的术语"半衰期"具体地表示t1/2-β或终末半衰期(其中t1/2-α和/或AUC或二者可以免于考虑)。例如参考下面的实验部分、以及参考标准手册,诸如Kenneth,A等人:Chemical Stability of Pharmaceuticals:A Handbook for Pharmacists和Peters等人,Pharmacokinetic analysis:A Practical Approach(1996)。也参考"Pharmacokinetics",M Gibaldi&D Perron,Marcel Dekker出版,第2次修订版(1982)。类似地,术语"半衰期的增加"或"增加的半衰期"也如在WO 2008/020079的第57页上的段落o)中所定义,且尤其表示t1/2-β的增加,无论有还是没有t1/2-α和/或AUC或二者的增加。

[0587] 当在本文中没有具体定义术语时,它具有它在本领域中的通常含义,其将是技术人员显而易见的。例如参考标准手册,诸如Sambrook等人,"Molecular Cloning:A Laboratory Manual"(第2版),第1-3卷,Cold Spring Harbor Laboratory Press(1989);F.Ausubel等人,编,"Current protocols in molecular biology",Green Publishing and Wiley Interscience,New York(1987);Lewin,"Genes II",John Wiley&Sons,New York,N.Y.,(1985);Old等人,"Principles of Gene Manipulation:An Introduction to Genetic Engineering",第2版,University of California Press,Berkeley,CA(1981);Roitt等人,"Immunology"(第6版),Mosby/Elsevier,Edinburgh(2001);Roitt等人,Roitt's Essential Immunology,第10版Blackwell Publishing,UK(2001);和Janeway等人,"Immunobiology"(第6版),Garland Science Publishing/Churchill Livingstone,New York(2005),以及在本文中引用的一般背景技术。

[0588] 并且,如在本文中已经指出的,根据Kabat等人("Sequence of proteins of immunological interest",US Public Health Services,NIH Bethesda,MD,公开号91)给出的关于VH的一般编号将纳米抗体的氨基酸残基编号,这适用于在Riechmann和Muyldermans的文章J.Immunol.Methods 2000年6月23日;240(1-2):185-195中的来自骆驼科的VHH结构域;或在本文中提及。根据该编号,纳米抗体的FR1包含在位置1-30处的氨基酸残基,纳米抗体的CDR1包含在位置31-35处的氨基酸残基,纳米抗体的FR2包含在位置36-49处的氨基酸,纳米抗体的CDR2包含在位置50-65处的氨基酸残基,纳米抗体的FR3包含在位置66-94处的氨基酸残基,纳米抗体的CDR3包含在位置95-102处的氨基酸残基,且纳米抗体的FR4包含在位置103-113处的氨基酸残基。[在这方面,应当指出-如本领域关于VH结构域和关于VHH结构域众所周知的-在每个CDR中的氨基酸残基的总数可以变化,且可以不对应于由Kabat编号指示的氨基酸残基的总数(也就是说,一个或多个根据Kabat编号的位置不可以在实际序列中被占据,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的编号可以对应于或不对应于实际序列中的氨基酸残基的实际编号。但是,通常,可以说,根据Kabat的编号和不论在CDR中的氨基酸残基的编号,根据Kabat编号的位置1对应于FR1的起点,反之亦然,根据Kabat编号的位置36对应于FR2的起点,反之亦然,根据Kabat编号的位置66对应于FR3的起点,反之亦然,且根据Kabat编号的位置103对应于FR4的起点,反之亦然]。

[0589] 将VH结构域的氨基酸残基编号的替代方法(所述方法还可以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等人(Nature 342,877-883(1989))描述的方法,所谓的“AbM定义”和所谓的“接触定义”。但是,在本说明书、各方面和附图中,除非另外指出,否则将遵循如由Riechmann和Muyldermans用于VHH结构域的根据Kabat的编号。

[0590] 还应当指出,附图、任何序列表和实验部分/实施例仅仅为了进一步举例说明本发明而给出,不应当理解或解释为以任何方式限制本发明和/或所附权利要求书的范围,除非在本文中另外明确指出。

[0591] 如在本文中进一步描述的,本发明的血清白蛋白结合剂可以有利地用作部分、结合单元或融合配偶体,以便增加治疗部分诸如多肽、蛋白、化合物(包括、但不限于,小分子)或其它治疗实体的半衰期。

[0592] 因而,在另一个方面,本发明提供了包含本发明的血清白蛋白结合剂和一种或多种其它氨基酸序列、(结合)结构域、结合单元或其它部分或化学实体或基本上由其组成的多肽、蛋白、构建体、化合物或其它化学实体。

[0593] 具体地,本发明提供了多肽、蛋白、构建体、化合物或其它化学实体,其包含本发明的血清白蛋白结合剂和一个或多个(诸如一个或两个)治疗部分(它们可以是相同的或不同的,且可以例如针对相同靶标或不同靶标,并且当它们针对相同靶标时,可以针对所述靶标的相同的或不同的表位、部分、结构域或亚基),它们直接地或经由一个或多个合适接头或间隔物适当地彼此连接。这样的多肽、蛋白或构建体可以例如、但不限于是融合蛋白,如在本文中进一步描述的。

[0594] 本发明还涉及这样的多肽、蛋白、构建体或化合物的治疗用途,并涉及包含这样的多肽、蛋白、构建体或化合物的药物组合物。

[0595] 在一个方面,所述至少一个治疗部分包含治疗性蛋白、多肽、化合物、因子或其它实体或由其组成。在一个优选的实施方案中,所述治疗部分针对期望的抗原或靶标,能够结合期望的抗原(并且尤其是能够特异性地结合期望的抗原),和/或能够与期望的靶标相互作用。在另一个实施方案中,所述至少一个治疗部分包含治疗性蛋白或多肽或基本上由其组成。在另一个实施方案中,所述至少一个治疗部分包含以下内容或基本上由其组成:结合结构域或结合单元,诸如免疫球蛋白或免疫球蛋白序列(包括、但不限于免疫球蛋白的片段),诸如抗体或抗体片段(包括、但不限于ScFv片段),或另一种合适的蛋白支架,诸如蛋白A结构域(诸如Affibodies™)、淀粉酶抑肽、纤连蛋白、脂质运载蛋白、CTLA-4、T-细胞受体、经设计的锚蛋白重复、avimer和PDZ结构域(Binz等人,Nat.Biotech 2005,Vol 23:1257)和基于DNA或RNA的结合部分,包括、但不限于DNA或RNA适体(Ulrich等人,Comb Chem High Throughput Screen 2006 9(8):619-32)。

[0596] 在另一个方面,所述至少一个治疗部分包含抗体可变结构域诸如重链可变结构域或轻链可变结构域或基本上由其组成。

[0597] 在一个优选方面,所述至少一个治疗部分包含至少一个免疫球蛋白单可变结构域诸如结构域抗体、单结构域抗体、“dAb”或纳米抗体(诸如VHH、人源化的VHH或骆驼源化的VH)或IgNAR结构域或基本上由其组成。

[0598] 在一个具体实施方案中,所述至少一个治疗部分包含至少一个单价纳米抗体或二价、多价、双特异性或多特异性纳米抗体构建体或基本上由其组成。

[0599] 包含本发明的血清白蛋白结合剂和一个或多个治疗部分的多肽、(融合)蛋白、构建体或化合物通常可以如在上面引用的现有技术(诸如WO04/041865和WO 06/122787)中所述(制备和使用),但是用本发明的血清白蛋白结合剂替代在所述现有技术中描述的增加半衰期的部分。

[0600] 包含本发明的血清白蛋白结合剂和一个或多个治疗部分的多肽、(融合)蛋白、构建体或化合物通常且优选地具有与治疗部分本身相比增加的半衰期。

[0601] 通常,本文描述的化合物、多肽、构建体或融合蛋白优选地具有比对应的治疗部分本身的半衰期大至少1.5倍、优选地至少2倍、诸如至少5倍、例如至少10倍或超过20倍的半衰期(如在人类或合适的动物诸如小鼠或食蟹猴中所测得的)。

[0602] 并且,优选地,与对应的治疗部分本身的半衰期相比,任何这样的化合物、多肽、融合蛋白或构建体在人类中具有增加了超过1小时、优选地超过2小时、更优选地超过6小时、诸如超过12小时的半衰期。

[0603] 并且,优选地,本发明的化合物或多肽在人中的半衰期(优选地定义为t1/2β)超过1小时、优选地超过2小时、更优选地超过6小时、诸如超过12小时和例如约1天、2天、1周、2周以及达血清白蛋白在人类中的半衰期(估计为约19天)。

[0604] 半衰期通常可以定义为在体内使多肽的血清浓度减小50%所需的时间,例如由于通过天然机制对所述配体的降解和/或对所述配体的清除或隔离。具体地,可以如在WO 2009/068627中定义半衰期。

[0605] 用于药代动力学分析和半衰期确定的方法是本领域技术人员熟知的。细节可以参见Kenneth,A等人:Chemical Stability of Pharmaceuticals:A Handbook for Pharmacists和Peters等人,Pharmacokinetic analysis:A Practical Approach(1996)。也参考“Pharmacokinetics”,M Gibaldi&D Perron,Marcel Dekker公开,第2次修订版(1982)。

[0606] 如提及的,在一个方面,本发明的血清白蛋白结合剂可以用于增加(一个或多个)免疫球蛋白单可变结构域、诸如结构域抗体、单结构域抗体、“dAb”、VHH或纳米抗体(诸如VHH、人源化的VHH或骆驼源化的VH诸如骆驼源化的人VH)的半衰期。

[0607] 因而,本发明的一个实施方案涉及一种多肽、构建体或融合蛋白,其包含本发明的血清白蛋白结合剂和一个或多个(诸如一个或两个)免疫球蛋白单可变结构域序列,它们直接地或任选地经由一个或多个合适接头或间隔物适当地彼此连接。如在本文中提及的,存在于这样的多肽、构建体或融合蛋白中的每个这样的免疫球蛋白单可变结构域可以独立地是结构域抗体、单结构域抗体、“dAb’”或纳米抗体(诸如VHH、人源化的VHH或骆驼源化的VH,诸如骆驼源化的人VH);和根据一个具体的、但是非限制性的方面,这些免疫球蛋白单可变结构域中的至少一个(和直到所有)包含两个或三个二硫桥。

[0608] 如提及的,当多肽、构建体或融合蛋白具有在它的C-端末端处的重链ISVD(所述ISVD可以是本发明的血清白蛋白结合剂或针对治疗靶标的ISVD,诸如针对治疗靶标的纳米抗体)时,那么多肽、构建体或融合蛋白(的C-端末端处存在的ISVD)优选地具有在它的C-端末端处的C-端延伸。再次,所述C-端延伸将具有式$(X)_n$,其中n是1-10,优选地1-5,诸如1、2、3、4或5(且优选1或2,诸如1);且每个X是(优选地天然存在的)氨基酸残基,其独立地选自天然存在的氨基酸残基(尽管根据优选的一个方面,它不包含任何半胱氨酸残基),且优选地

独立地选自丙氨酸(A)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、亮氨酸(L)或异亮氨酸(I)。

[0609] 并且,如提及的,当多肽、构建体或融合蛋白具有具有在它的N-端末端处的重链ISVD(所述ISVD可以是本发明的血清白蛋白结合剂或针对治疗靶标的ISVD,诸如针对治疗靶标的纳米抗体)时,那么多肽、构建体或融合蛋白(的C-端末端处存在的ISVD)优选地具有在位置1处的D或E1D突变。

[0610] 因而,在另一个方面,本发明涉及一种蛋白、多肽或其它化合物,其:

[0611] -包含以下内容或基本上由其组成:至少一个(且优选地仅一个)本发明的血清白蛋白结合剂和至少一个(诸如一个、两个或三个)治疗部分或实体(其中所述血清白蛋白结合剂和所述一个或多个治疗部分或实体任选地经由一个或多个合适接头适当地连接);

[0612] -具有在它的C-端末端处的重链ISVD,其中在C-端末端处的ISVD具有C-端延伸$(X)_n$(如在本文中进一步描述);

[0613] -所述蛋白、多肽或其它化合物也可以具有在它的N-端末端处的重链ISVD,在该情况下,所述N-端ISVD末端优选地具有在位置1处的D或E1D。

[0614] 并且,在一个优选方面,当除了本发明的血清白蛋白结合剂以外还存在一个或多个其它ISVD时(即当存在的一个或多个治疗部分是ISVD时),那么(一个或多个或全部)所述"治疗性"ISVD优选地还具有减少已有抗体的结合的氨基酸残基/突变(的组合)。当ISVD是重链ISVD时,那么如在PCT/EP2015/060643中所述,这些突变可以具体地是在位置11、89、110和112处的一个或多个突变(的合适组合),所述突变可以基本上是如本文中关于本发明的血清白蛋白结合剂所述的相同种类的突变(或突变的组合)。优选地,如果这样的其它ISVD存在于C-端末端处,那么至少所述治疗性ISVD包含这样的在位置11、89、110和/或112处的突变(即除了如本文中所述的C-端延伸以外)。

[0615] 根据一个具体方面,存在于构建体、融合蛋白或多肽中的所有治疗部分是ISVD(即针对治疗靶标的ISVD),并且尤其是重链ISVD,和更具体地纳米抗体(即针对治疗靶标的纳米抗体)。

[0616] 例如、但不限于,包含本发明的血清白蛋白结合剂的构建体、融合蛋白或多肽可以包含:

[0617] -本发明的血清白蛋白结合剂的一个拷贝和一个针对治疗靶标的ISVD(且优选纳米抗体);或

[0618] -本发明的血清白蛋白结合剂的一个拷贝和针对治疗靶标的两个ISVD(且优选两个纳米抗体)(所述ISVD可以是相同的或不同的,且当不同时可以针对相同靶标、针对相同靶标上的不同表位或针对不同治疗靶标);或

[0619] -本发明的血清白蛋白结合剂的一个拷贝和针对治疗靶标的三个ISVD(且优选三个纳米抗体)(所述ISVD可以是相同的或不同的,且当不同时可以针对相同靶标、针对相同靶标上的不同表位或针对不同治疗靶标)。

[0620] 本发明的构建体、融合蛋白或多肽的一些非限制性例子可以示意地如下表示,其中"[Alb]"代表本发明的血清白蛋白结合剂,"[治疗部分1]"和"[治疗部分2]"代表治疗部分(其如提及的,可以各自独立地是免疫球蛋白单可变结构域),"-"代表合适的接头(其是任选的;合适例子是9GS和35GS接头),且N-端是在左手侧上,且C-端是在右手侧上:

[0621] [Alb]-[治疗部分1]

[0622] [治疗部分1]-[Alb]-$X_{(n)}$

[0623] [Alb]-[治疗部分1]-[治疗部分1]

[0624] [治疗部分1]-[治疗部分1]-[Alb]-$X_{(n)}$

[0625] [治疗部分1]-[Alb]-[治疗部分1]

[0626] [Alb]-[治疗部分1]-[治疗部分2]

[0627] [治疗部分1]-[治疗部分2]-[Alb]-$X_{(n)}$

[0628] [治疗部分1]-[Alb]-[治疗部分2]

[0629] 当治疗部分是针对治疗靶标的ISVD(且优选纳米抗体)时,优选的、但是非限制性的本发明的构建体、融合蛋白或多肽可以示意地如下表示,其中“[Alb]”代表本发明的血清白蛋白结合剂,“[治疗性ISVD 1]”和“[治疗性ISVD 2]”代表针对治疗靶标的ISVD(所述ISVD可以是相同的或不同的,且当不同时可以针对相同靶标、针对相同靶标上的不同表位或针对不同治疗靶标),“-“代表合适的接头(其是任选的),X(n)代表如本文中所述的C-端延伸,且N-端是在左手侧上,且C-端是在右手侧上:

[0630] [Alb]-[治疗性ISVD 1]-$X_{(n)}$

[0631] [治疗性ISVD 1]-[Alb]-$X_{(n)}$

[0632] [Alb]-[治疗性ISVD 1]-[治疗性ISVD 1]-$X_{(n)}$

[0633] [治疗性ISVD 1]-[治疗性ISVD 1]-[Alb]-$X_{(n)}$

[0634] [治疗性ISVD 1]-[Alb]-[治疗性ISVD 1]-$X_{(n)}$

[0635] [Alb]-[治疗性ISVD 1]-[治疗性ISVD 2]-$X_{(n)}$

[0636] [治疗性ISVD 1]-[治疗性ISVD 2]-[Alb]-$X_{(n)}$

[0637] [治疗性ISVD 1]-[Alb]-[治疗性ISVD 2]-$X_{(n)}$

[0638] 因而,在另一个方面,本发明涉及一种多特异性的(并且尤其是双特异性的)纳米抗体构建体,其包含本发明的血清白蛋白结合剂和至少一个其它纳米抗体(诸如一个或两个其它纳米抗体,它们可以是相同的或不同的)和/或另一个纳米抗体,其中所述至少一个其它纳米抗体优选地针对期望的靶标(其优选地是治疗靶标),所述另一个纳米抗体可用于或适合用于治疗、预防和/或诊断目的。再次,本发明的血清白蛋白结合剂和所述其它纳米抗体可以直接地或任选地经由一个或多个合适接头或间隔物适当地彼此连接。

[0639] 关于含有一个或多个纳米抗体的多价和多特异性多肽和它们的制备的一般描述,也参考Conrath等人,J.Biol.Chem.,第276卷,10.7346-7350,2001;Muyldermans,Reviews in Molecular Biotechnology 74(2001),277-302;以及例如WO 96/34103、WO 99/23221、WO 04/041862、WO 2006/122786、WO 2008/020079、WO 2008/142164或WO 2009/068627。

[0640] 本发明的一些具体的多特异性和/或多价多肽的一些其它例子可以参见本文提及的埃博灵克斯股份有限公司的申请。具体地,关于包含至少一个针对血清蛋白的纳米抗体(用于增加半衰期)的多价和多特异性构建体、编码它们的核酸、包含它们的组合物、前述物质的制备和前述物质的用途的一般描述,参考上面提及的国际申请WO 04/041865和WO 06/122787(本文描述的本发明的血清白蛋白结合剂通常可以类似地用于其中描述的延长半衰期的纳米抗体诸如Alb-8中),以及参考在例如WO 04/041862、WO 2006/122786、WO 2008/020079、WO 2008/142164或WO 2009/068627中给出的这样的构建体的一般描述和具体例子。

[0641] 在一个方面,本发明涉及一种蛋白、多肽或其它化合物或构建体(且优选融合蛋白),其包含本发明的血清白蛋白结合剂和一个或多个另外的重链ISVD(例如纳米抗体或包含或源自VH结构域的(单)结构域抗体),其中所述一个或多个另外的重链ISVD都含有以下氨基酸残基:

[0642] -在位置11处的氨基酸残基优选地选自L或V;和

[0643] -在位置89处的氨基酸残基优选地适当地选自T、V或L;和

[0644] -在位置110处的氨基酸残基优选地适当地选自T、K或Q;和

[0645] -在位置112处的氨基酸残基优选地适当地选自S、K或Q;

[0646] 使得(i)位置89是T;或(ii)位置89是L且位置11是V;或(iii)位置89是L且位置110是K或Q;或(iv)位置89是L且位置112是K或Q;或(v)位置89是L且位置11是V且位置110是K或Q;或(vi)位置89是L且位置11是V且位置112是K或Q;或(vii)位置11是V且位置110是K或Q;或(vii)位置11是V且位置112是K或Q。

[0647] 在另一个方面,本发明涉及一种蛋白、多肽或其它化合物或构建体(且优选融合蛋白),其包含本发明的血清白蛋白结合剂和一个或多个其它的重链ISVD,其中所述一个或多个其它的重链ISVD都含有以下氨基酸残基:

[0648] -89T;或

[0649] -与11V组合的89L;或

[0650] -与110K或110Q组合的89L;或

[0651] -与112K或112Q组合的89L;或

[0652] -与11V和110K或110Q组合的89L;或

[0653] -与11V和112K或112Q组合的89L;或

[0654] -与110K或110Q组合的11V;或

[0655] -与112K或112Q组合的11V。

[0656] 在另一个方面,本发明涉及一种蛋白、多肽或其它化合物或构建体(且优选融合蛋白),其包含本发明的血清白蛋白结合剂和一个或多个其它的重链ISVD,其中所述一个或多个其它的重链ISVD都含有以下氨基酸残基:

[0657] -在位置11处的氨基酸残基优选地选自L或V;和

[0658] -在位置89处的氨基酸残基是T;和

[0659] -在位置110处的氨基酸残基优选地适当地选自T、K或Q(且优选地是T);并且

[0660] -在位置112处的氨基酸残基优选地适当地选自S、K或Q(且优选地是S)。

[0661] 在另一个方面,本发明涉及一种蛋白、多肽或其它化合物或构建体(且优选融合蛋白),其包含本发明的血清白蛋白结合剂和一个或多个其它的重链ISVD,其中所述一个或多个其它的重链ISVD都含有以下氨基酸残基:

[0662] -在位置11处的氨基酸残基是V;和

[0663] -在位置89处的氨基酸残基是L;和

[0664] -在位置110处的氨基酸残基优选地适当地选自T、K或Q;和

[0665] -在位置112处的氨基酸残基优选地适当地选自S、K或Q。

[0666] 在另一个方面,本发明涉及一种蛋白、多肽或其它化合物或构建体(且优选融合蛋白),其包含本发明的血清白蛋白结合剂和一个或多个其它的重链ISVD,其中所述一个或多

个其它的重链ISVD都含有以下氨基酸残基：

[0667] -与89L组合的11V;或

[0668] -与110K或110Q组合的11V;

[0669] -与112K或112Q组合的11V;

[0670] -与89L和110K或110Q组合的11V;或

[0671] -与89L和112K或112Q组合的11V。

[0672] 在另一个方面,本发明涉及一种蛋白、多肽或其它化合物或构建体(且优选融合蛋白),其包含本发明的血清白蛋白结合剂和一个或多个其它的重链ISVD,其中所述一个或多个其它的重链ISVD都含有以下氨基酸残基：

[0673] -与11V组合的89L;或

[0674] -与110K或110Q组合的89L;或

[0675] -与112K或112Q组合的89L;或

[0676] -与11V和110K或110Q组合的89L;或

[0677] -与11V和112K或112Q组合的89L。

[0678] 在另一个方面,本发明涉及一种蛋白、多肽或其它化合物或构建体(且优选融合蛋白),其包含本发明的血清白蛋白结合剂和一个或多个其它的重链ISVD,其中所述一个或多个其它的重链ISVD都含有以下氨基酸残基：

[0679] -与11V组合的110K或110Q;或

[0680] -与89L组合的110K或110Q;或

[0681] -与11V和89L组合的110K或110Q。

[0682] 在另一个方面,本发明涉及一种蛋白、多肽或其它化合物或构建体(且优选融合蛋白),其包含本发明的血清白蛋白结合剂和一个或多个其它的重链ISVD,其中所述一个或多个其它的重链ISVD都含有以下氨基酸残基：

[0683] -与11V组合的112K或112Q;或

[0684] -与89L组合的112K或112Q;或

[0685] -与11V和89L组合的112K或112Q。

[0686] 在另一个方面,本发明涉及一种蛋白、多肽或其它化合物或构建体(且优选融合蛋白),其包含本发明的血清白蛋白结合剂和一个或多个其它的重链ISVD,其中所述一个或多个其它的重链ISVD都含有在位置89处的T。

[0687] 在另一个方面,本发明涉及一种蛋白、多肽或其它化合物或构建体(且优选融合蛋白),其包含本发明的血清白蛋白结合剂和一个或多个其它的重链ISVD,其中所述一个或多个其它的重链ISVD都含有在位置11处的V和在位置89处的L。

[0688] 再次,当这样的蛋白、多肽或其它化合物或构建体具有在它的C-端末端处的(重链)ISVD时,它优选地含有C-端延伸X(n)(如本文中所述),且当这样的蛋白、多肽或其它化合物或构建体具有在它的N-端末端处的(重链)ISVD时,它优选地具有在位置1处的D。这样的蛋白、多肽或其它化合物或构建体也优选地具有如在本文中进一步描述的半衰期。

[0689] 本发明也涉及编码本发明的白蛋白结合剂、化合物或多肽的核苷酸序列或核酸。本发明还包括遗传构建体,其包括前述核苷酸序列或核酸和本身已知的遗传构建体的一个或多个元件。所述遗传构建体可以呈质粒或载体的形式。再次,这样的构建体通常可以如在

埃博灵克斯股份有限公司的公开专利申请(例如WO 04/041862、WO 2006/122786、WO 2008/020079、WO 2008/142164或WO 2009/068627)中所述。

[0690] 本发明也涉及宿主或宿主细胞,其含有这样的核苷酸序列或核酸和/或表达(或能够表达)本发明的白蛋白结合剂、化合物或多肽。再次,这样的宿主细胞通常可以如在埃博灵克斯股份有限公司的公开专利申请(例如WO 04/041862、WO 2006/122786、WO 2008/020079、WO 2008/142164或WO 2009/068627)中所述。

[0691] 本发明也涉及一种用于制备本发明的白蛋白结合剂、化合物或多肽的方法,所述方法包括在一定条件下培养或维持如本文中所述的宿主细胞,使得所述宿主细胞生产或表达本发明的白蛋白结合剂、化合物或多肽,且任选地进一步包括分离如此生产的本发明的白蛋白结合剂、化合物或多肽。再次,这样的方法可以如在埃博灵克斯股份有限公司的公开专利申请(例如WO 04/041862、WO 2006/122786、WO 2008/020079、WO 2008/142164或WO 2009/068627)中一般地描述地执行。

[0692] 本发明也涉及一种药物组合物,其包含至少一种本发明的化合物或多肽和任选的至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。这样的制品、载体、赋形剂和稀释剂通常可以如在埃博灵克斯股份有限公司的公开专利申请(例如WO 04/041862、WO 2006/122786、WO 2008/020079、WO 2008/142164或WO 2009/068627)中所述。

[0693] 但是,由于本发明的化合物或多肽具有增加的半衰期,优选地将它们施用至循环。这样,它们可以以允许本发明的化合物或多肽进入循环中的任意合适的方式施用,诸如静脉内地,经由注射或输注,或以任意其它合适的方式(包括口服施用、皮下施用、肌肉内施用、通过皮肤施用、鼻内施用、经由肺施用等)。合适的施用方法和途径将是技术人员显而易见的,再次例如也从埃博灵克斯股份有限公司的公开专利申请(例如WO04/041862、WO 2006/122786、WO 2008/020079、WO 2008/142164或WO2009/068627)的教导。

[0694] 因而,在另一个方面,本发明涉及用于预防和/或治疗至少一种可通过使用本发明的化合物或多肽来预防或治疗的疾病或障碍的方法,所述方法包括给有此需要的受试者施用药学活性量的本发明的化合物或多肽和/或包含它们的药物组合物。通过使用如本文中所述的本发明的化合物或多肽可以预防或治疗的疾病和障碍通常与通过使用存在于本发明的化合物或多肽中的治疗部分可以预防或治疗的疾病和障碍相同。

[0695] 在本发明的上下文中,术语“预防和/或治疗”不仅包含预防和/或治疗疾病,而且通常包含阻止疾病的开始,减慢或逆转疾病的进展,阻止或减慢与疾病有关的一种或多种征状的开始,减轻和/或缓解与疾病有关的一种或多种征状,减轻疾病的严重程度和/或持续时间和/或与其有关的任何征状,和/或阻止疾病的严重程度和/或与其有关的任何征状的进一步增加,阻止、减轻或逆转由疾病造成的任何生理学损伤,和通常对正在治疗的患者有益的任何药理作用。

[0696] 要治疗的受试者可以是任何温血动物,但是具体地是哺乳动物,且更具体地是人类。如技术人员将显而易见的,要治疗的受试者将具体地是遭受本文提及的疾病和障碍或处于本文提及的疾病和障碍的风险中的人。

[0697] 在另一个实施方案中,本发明涉及一种用于免疫疗法、并且尤其是用于被动免疫疗法的方法,所述方法包括给遭受本文提及的疾病和障碍或处于本文提及的疾病和障碍的风险中的受试者施用药学活性量的本发明的化合物或多肽和/或包含它们的药物组合物。

[0698] 根据适合用于预防和/或治疗要预防或治疗的疾病或障碍的治疗方案施用本发明的化合物或多肽和/或包含它们的组合物。临床医师通常能够确定合适的治疗方案,取决于因素诸如要预防或治疗的疾病或障碍、要治疗的疾病的严重程度和/或其症状的严重程度、要使用的本发明的具体多肽、具体施用途径和要使用的药物制剂或组合物、患者的年龄、性别、重量、饮食、总体状况和临床医师众所周知的类似因素。

[0699] 通常,所述治疗方案将包含以一个或多个药学有效量或剂量施用一种或多种本发明的化合物或多肽、或一种或多种包含它们的组合物。要施用的具体量或剂量可以由临床医师确定,再次基于上述因素。

[0700] 通常,为了预防和/或治疗本文提及的疾病和障碍和取决于要治疗的具体疾病或障碍、要使用的本发明的化合物或多肽的效能和/或半衰期、具体施用途径和使用的具体药物制剂或组合物,本发明的化合物或多肽通常以1克至0.01微克/千克体重/天、优选地0.1克至0.1微克/千克体重/天如约1、10、100或1000微克/千克体重/天的量连续地(例如,通过输注)、作为单个每日剂量或作为一天中的多个分份剂量施用。临床医师通常能够确定合适的每日剂量,取决于本文中提及的因素。还将显而易见,在特定情况下,临床医师可以选择偏离这些量,例如基于上述因素和他的内行判断。通常,关于要施用的量的一些引导可以得自经由基本上相同的途径施用的、针对相同靶标的可比较的常规抗体或抗体片段的通常用量,但是考虑亲和力/亲合力、效力、生物分布、半衰期和技术人员众所周知的类似因素的差异。

[0701] 并且,因为本发明的化合物含有本发明的延长半衰期的血清白蛋白结合剂,它们不需要基本上连续地(例如通过输注)施用,但是它们可以以合适的间隔(由技术人员确定)施用。例如,可以(在合适的剂量)每2天1次、每4天1次、每周1次、每2周1次和在某些情况下每4周1次或甚至以更低的频率(例如通过注射或输注)施用它们。

[0702] 本发明的一个方面涉及包含至少一种本发明的化合物或多肽的药物组合物,其中所述组合物意图用于在每周1次至每4周1次之间定期施用,尤其是在每7天1次和每21天1次之间,诸如每7天或14天1次。

[0703] 经常,在以上方法中,将使用本发明的单一多肽。但是,在本发明范围内联合使用本发明的两种或多种多肽。

[0704] 本发明的多肽也可以与一种或多种其它的药学活性化合物或成分联合使用,即,作为组合的治疗方案,其可以导致或不导致协同效应。再次,临床医师将能够基于上述因素和他的内行判断选择这样的其它化合物或成分、以及合适的组合的治疗方案。

[0705] 具体地,本发明的多肽可以与其它药学活性化合物或成分联合使用,所述其它药学活性化合物或成分被或可以被用于预防和/或治疗可用本发明的融合蛋白或构建体预防或治疗的疾病和障碍,且作为其结果,可能或不可能得到协同效应。

[0706] 临床医师将显而易见,可以以本身已知的任何方式为涉及的疾病或障碍确定和/或遵循根据本发明使用的治疗方案的有效性。在适当的情况下,和/或基于个例,临床医师也将能够改变或修改特定治疗方案,从而实现期望的治疗效果,以避免、限制或减小不希望的副作用,和/或以实现以下适当平衡:一方面实现期望的治疗效果,另一方面避免、限制或减少不希望的副作用。

[0707] 通常,将遵循治疗方案,直到实现期望的治疗效果和/或只要维持期望的治疗效

果。再次,这可以由临床医师确定。

[0708] 本发明的其它方面、实施方案、优点和应用将从本文其它描述显而易见。

[0709] 现在将借助于下述非限制性的优选方面、实施例和附图进一步描述本发明,其中:

[0710] -图1的表列出了将在本文中具体提及的一些氨基酸位置和根据一些替代编号系统(诸如Aho和IMGT)的它们的编号;

[0711] -图2列出了在本文中提及的氨基酸序列;

[0712] -图3A-3C显示了SEQ ID NO:1、50和119的比对,且图3D显示了来自6种除去了血清-白蛋白的血清的已有抗体的结合;

[0713] -图4A显示了SEQ ID NO:1和8-50的比对,且图4B显示了SEQ ID NO:1、50和61-102的比对;

[0714] -图5显示了在实施例1中得到的数据点的两个对应图,其中针对与[参照A]、[参照A+C-端丙氨酸]和本发明的三种变体(即分别是[参照A+L11V+V89T+C-端丙氨酸]、[参照A+L11V+V89T+T110K+C-端丙氨酸]和[参照A+L11V+V89T+S104T+C-端丙氨酸])的结合,试验了96个血清样品(68个来自人健康受试者,17个来自健康人志愿者,其血清含有已有抗体,所述抗体甚至在有C-端丙氨酸存在下也能够结合,且11个来自SLE患者)。应当指出,相对于SEQ ID NO:1和50的现有技术序列,参照A已经含有L5V突变,使得所有三种变体除了指示的具体突变以外还含有在位置5和11处的V)。每个点代表试验的96个样品之一的结合水平。在右手图和左手图中显示的数据点是相同的;在右手图中,借助于线连接用试验的每种化合物的每个单独样品测量的数据点(所以,所述线的倾斜度给出了当引入本发明的突变和C-端丙氨酸时已有抗体的结合减小至的程度的指示);

[0715] -图6详细显示了来自图5的数据,其在关于得自SLE患者的11个样品的实施例1中得到;

[0716] -图7的表列出了在图5中汇编的数据点的结合数据;

[0717] -图8显示了在实施例2中得到的数据点的两个对应图,其中针对与[参照A]、[参照A+C-端丙氨酸]和本发明的三种变体(即分别[参照A+L11V+V89A+C-端丙氨酸]、[参照A+L11V+V89A+T110K+C-端丙氨酸]和[参照A+L11V+V89L+S104G+C-端丙氨酸])的结合试验了96个血清样品(68个来自人健康受试者,17个来自健康人志愿者,其血清含有已有抗体,所述抗体甚至在有C-端丙氨酸存在下也能够结合,且11个来自SLE患者)。应当指出,相对于SEQ ID NO:1和50的现有技术序列,参照A已经含有L5V突变,使得所有三种变体除了指示的具体突变以外还含有在位置5和11处的V)。每个点代表试验的96个样品之一的结合水平。在右手图和左手图中显示的数据点是相同的;在右手图中,借助于线连接用试验的每种化合物的每个单独样品测量的数据点(所以,所述线的倾斜度给出了当引入本发明的突变和C-端丙氨酸时已有抗体的结合减小至的程度的指示);

[0718] -图9详细显示了来自图8的数据,其在关于得自SLE患者的11个样品的实施例2中得到;

[0719] -图10的表列出了在图8中汇编的数据点的结合数据;

[0720] -图11显示了在实施例3中得到的数据点的两个对应图,其中针对与[参照A]、[参照A+C-端丙氨酸]和本发明的三种变体(即分别[参照A+L11V+V89L+S101G+C-端丙氨酸]、[参照A+L11V+V89L+S104A+C-端丙氨酸]和[参照A+L11V+V89L+S101E+C-端丙氨酸])的结合

试验了96个血清样品(68个来自人健康受试者,17个来自健康人志愿者,其血清含有已有抗体,所述抗体甚至在有C-端丙氨酸存在下也能够结合,且11个来自SLE患者)。应当指出,相对于SEQ ID NO:1和50的现有技术序列,参照A已经含有L5V突变,使得所有三种变体除了指示的具体突变以外还含有在位置5和11处的V)。每个点代表试验的96个样品之一的结合水平。在右手图和左手图中显示的数据点是相同的;在右手图中,借助于线连接用试验的每种化合物的每个单独样品测量的数据点(所以,所述线的倾斜度给出了当引入本发明的突变和C-端丙氨酸时已有抗体的结合减小至的程度的指示);

[0721] -图12详细显示了来自图11的数据,其在关于得自SLE患者的11个样品的实施例3中得到;

[0722] -图13的表列出了在图11中汇编的数据点的结合数据;

[0723] -图14显示了在实施例4中得到的数据点的两个对应图,其中针对与[参照A]、[参照A+C-端丙氨酸]和本发明的三种变体(即分别[参照A+L11V+R30T+V89L+C-端丙氨酸]、[参照A+L11V+S31D+V89L+C-端丙氨酸]和[参照A+L11V+V89S+C-端丙氨酸])的结合试验了96个血清样品(68个来自人健康受试者,17个来自健康人志愿者,其血清含有已有抗体,所述抗体甚至在有C-端丙氨酸存在下也能够结合,且11个来自SLE患者)。应当指出,相对于SEQ ID NO:1和50的现有技术序列,参照A已经含有L5V突变,使得所有三种变体除了指示的具体突变以外还含有在位置5和11处的V)。每个点代表试验的96个样品之一的结合水平。在右手图和左手图中显示的数据点是相同的;在右手图中,借助于线连接用试验的每种化合物的每个单独样品测量的数据点(所以,所述线的倾斜度给出了当引入本发明的突变和C-端丙氨酸时已有抗体的结合减小至的程度的指示);

[0724] -图15详细显示了来自图14的数据,其在关于得自SLE患者的11个样品的实施例4中得到;

[0725] -图16的表列出了在图14中汇编的数据点的结合数据;

[0726] -图17显示了在实施例5中得到的数据点的两个对应图,其中针对与[参照A]、[参照A+C-端丙氨酸]和本发明的三种变体(即分别[参照A+L11V+V89N+C-端丙氨酸]、[参照A+L11V+V89N+T110K+C-端丙氨酸]和[参照A+L11V+V89S+T110K+C-端丙氨酸])的结合试验了96个血清样品(69个来自人健康受试者,17个来自健康人志愿者,其血清含有已有抗体,所述抗体甚至在有C-端丙氨酸存在下也能够结合,且10个来自SLE患者)。应当指出,相对于SEQ ID NO:1和50的现有技术序列,参照A已经含有L5V突变,使得所有三种变体除了指示的具体突变以外还含有在位置5和11处的V)。每个点代表试验的96个样品之一的结合水平。在右手图和左手图中显示的数据点是相同的;在右手图中,借助于线连接用试验的每种化合物的每个单独样品测量的数据点(所以,所述线的倾斜度给出了当引入本发明的突变和C-端丙氨酸时已有抗体的结合减小至的程度的指示);

[0727] -图18详细显示了来自图17的数据,其在关于得自SLE患者的10个样品的实施例5中得到;

[0728] -图19的表列出了在图17中汇编的数据点的结合数据;

[0729] -图20显示了在实施例6中得到的数据点的两个对应图,其中针对与[参照A]、[参照A+C-端丙氨酸]和本发明的三种变体(即分别[参照A+L11V+V89L+S101H+C-端丙氨酸]、[参照A+L11V+V89L+R102D+C-端丙氨酸]和[参照A+L11V+C-端丙氨酸])的结合试验了96个

血清样品(69个来自人健康受试者,17个来自健康人志愿者,其血清含有已有抗体,所述抗体甚至在有C-端丙氨酸存在下也能够结合,且10个来自SLE患者)。应当指出,相对于SEQ ID NO:1和50的现有技术序列,参照A已经含有L5V突变,使得所有三种变体除了指示的具体突变以外还含有在位置5和11处的V)。每个点代表试验的96个样品之一的结合水平。在右手图和左手图中显示的数据点是相同的;在右手图中,借助于线连接用试验的每种化合物的每个单独样品测量的数据点(所以,所述线的倾斜度给出了当引入本发明的突变和C-端丙氨酸时已有抗体的结合减小至的程度的指示);

[0730] -图21详细显示了来自图20的数据,其在关于得自SLE患者的10个样品的实施例6中得到;

[0731] -图22的表列出了在图20中汇编的数据点的结合数据。

[0732] -图23显示了SEQ ID NO:1、50、119和121-132的序列的比对。

[0733] -图24A至C分别是SEQ ID NO:145-184、SEQ ID NO:185至208和SEQ ID NO:209-244的序列的比对,在每种情况下与SEQ ID NO:1、50和119的序列比对。

[0734] -图25显示了具有在位置30处的S、R或T的一些代表性白蛋白结合剂的结合数据。

[0735] 实验部分

[0736] 在下面实验部分中使用的人样品得自商业来源或人志愿者(在得到所有要求的同意和批准以后),并根据适用的法律和管理要求(包括、但不限于关于医学秘密和患者隐私的那些)使用。

[0737] 在下面的实施例中,除非另外明确指出,如下使用ProteOn确定存在于使用的样品(即来自健康志愿者、类风湿性关节炎(RA)患者和SLE患者)中的已有抗体与试验的纳米抗体的结合:

[0738] 将纳米抗体捕获在血清白蛋白上或使用单克隆抗-FLAG M2经由FLAG3标签。

[0739] 在使用ProteOn XPR36(Bio-Rad Laboratories,Inc.)评价已有抗体与被捕获在人血清白蛋白(HSA)上的纳米抗体的结合的情况下,使用PBS/吐温(磷酸盐缓冲盐水,pH7.4,0.005%吐温20)作为运行缓冲液并在25℃执行实验。将ProteOn GLC传感器芯片的配体泳道用EDC/NHS(流速30μl/min)活化,并注射(流速100μl/min)在ProteOn乙酸盐缓冲液pH4.5中的10μg/ml的HAS以达到大约3200RU的固定化水平。固定化以后,将表面用乙醇胺HCl(流速30μl/min)灭活。将纳米抗体在HSA表面上以45μl/min注射2分钟以达到大约200RU的纳米抗体捕获水平。将含有已有抗体的样品在14,000rpm离心2分钟,并将上清液在PBS-吐温20(0.005%)中1:10稀释,然后以45μl/min注射2分钟,随后是后续的400秒解离步骤。在每个循环之后(即新纳米抗体捕获和血液样品注射步骤之前),将HSA表面用45μl/min的HCl(100mM)的2分钟注射再生。用ProteOn Manager 3.1.0(Bio-Rad Laboratories,Inc.)执行传感图处理和数据分析。在通过减去1)纳米抗体-HSA解离和2)与参照配体泳道的非特异性结合的双重参考以后,得到显示已有抗体结合的传感图。通过将报告点设定在125秒(结合结束以后5秒),确定已有抗体的结合水平。相对于参照纳米抗体在125秒的结合水平,计算已有抗体结合的减小百分比。

[0740] 在使用ProteOn XPR36(Bio-Rad Laboratories,Inc.)评价已有抗体与被捕获在单克隆抗-FLAG M2(Sigma)上的FLAG-标记的纳米抗体的结合的情况下,使用PBS/吐温(磷酸盐缓冲盐水,pH7.4,0.005%吐温20)作为运行缓冲液并在25℃执行实验。将ProteOn GLC

传感器芯片的配体泳道用EDC/NHS(流速30μl/min)活化,并注射(流速100μl/min)在ProteOn乙酸盐缓冲液pH4.5中的10μg/ml的抗-FLAG M2 mAb以达到大约4000RU的固定化水平。固定化以后,将表面用乙醇胺HCl(流速30μl/min)灭活。将纳米抗体在抗-FLAG M2表面上以45μl/min注射2分钟以达到大约100RU的纳米抗体捕获水平。为了减小血液样品与抗-FLAG M2表面的非特异性结合,将100nM 3xFLAG肽(Sigma)加入血液样品中。将含有已有抗体的样品在14,000rpm离心2分钟,并将上清液在PBS-吐温20(0.005%)中1:10稀释,然后以45μl/min注射2分钟,随后是后续的600秒解离步骤。在每个循环之后(即新纳米抗体捕获和血液样品注射步骤之前),将抗-FLAG M2表面用150μl/min的甘氨酸pH1.5(10mM)的10秒注射再生。用ProteOn Manager 3.1.0(Bio-Rad Laboratories,Inc.)执行传感图处理和数据分析。在通过减去1)纳米抗体-抗-FLAG M2解离和2)与参照配体泳道的非特异性结合的双重参考以后,得到显示已有抗体结合的传感图。通过将报告点设定在125秒(结合结束以后5秒),确定已有抗体的结合水平。相对于参照纳米抗体在125秒的结合水平,计算已有抗体结合的减小百分比。

[0741] 实施例1:

[0742] 针对存在于96个血清样品(68个来自人健康受试者,17个来自健康人志愿者,其血清含有已有抗体,所述抗体甚至在有C-端丙氨酸存在下也能够结合,且11个来自SLE患者)中的已有抗体的结合,试验了参照A(SEQ ID NO:119)、具有C-端丙氨酸的参照A和本发明的三种变体(即分别[参照A +L11V+V89T+C-端丙氨酸]、[参照A+L11V+V89T+T110K+C-端丙氨酸]和[参照A+L11V+V89T+S104T+C-端丙氨酸]),其都具有N-端HIS6标签。使用固定化的人血清白蛋白捕获化合物,并使用ProteOn根据在该实验部分前面给出的方案测量结合。

[0743] 结果显示在图5(所有样品)和6(仅SLE样品)中。图7列出了形成图5中的数据点之一的每个样品的结果。

[0744] 并且,对于试验的血清白蛋白结合剂,执行与固定化的血清白蛋白的结合相互作用的动力学分析(Langmuir,同时ka/kd模型)。结果列出在表C中。

[0745] 表C:

[0746]

纳米抗体	ka (1/Ms)	T(ka)	kd (1/s)	T(kd)	KD (M)
参照 A	2,90E+05	110	2,20E-03	108	7,60E-09
参照 A + Ala	3,30E+05	124	2,30E-03	121	6,90E-09
参照 A + L11V + V89T + Ala	3,10E+05	112	2,30E-03	112	7,30E-09
参照 A + L11V + V89T + T110K + Ala	2,80E+05	393	2,10E-03	173	7,60E-09
参照 A + L11V + V89T + S104T+Ala	2,80E+05	90	3,30E-03	126	1,20E-08

[0747] 实施例2:

[0748] 针对存在于96个血清样品(68个来自人健康受试者,17个来自健康人志愿者,其血

清含有已有抗体,所述抗体甚至在有C-端丙氨酸存在下也能够结合,且11个来自SLE患者)中的已有抗体的结合试验了参照A(SEQ ID NO:119)、具有C-端丙氨酸的参照A和本发明的三种变体(即分别[参照A+L11V+V89A+C-端丙氨酸]、[参照A+L11V+V89A+T110K+C-端丙氨酸]和[参照A+L11V+V89L+S104G+C-端丙氨酸]),其都具有N-端HIS6标签。使用固定化的人血清白蛋白捕获化合物,并使用ProteOn根据在该实验部分前面给出的方案测量结合。

[0749] 结果显示在图8(所有样品)和9(仅SLE样品)中。图10列出了形成图8中的数据点之一的每个样品的结果。

[0750] 并且,对于试验的血清白蛋白结合剂,执行与固定化的血清白蛋白的结合相互作用的动力学分析(Langmuir,同时ka/kd模型)。结果列出在中表D。

[0751] 表D:

[0752]

纳米抗体	ka (1/Ms)	T(ka)	kd (1/s)	T(kd)	KD (M)
参照 A	2,5E+05	165	1,9E-03	218	7,6E-09
参照 A + Ala	3,2E+05	175	2,0E-03	206	6,4E-09
参照 A + L11V + V89A + Ala	2,6E+05	84	1,9E-03	106	7,3E-09
参照 A + L11V + V89A + T110K + Ala	2,7E+05	134	1,8E-03	156	6,5E-09
参照 A + L11V + V89L + S104G+Ala	2,6E+05	161	2,2E-03	207	8,3E-09

[0753] 实施例3:

[0754] 针对存在于96个血清样品(68个来自人健康受试者,17个来自健康人志愿者,其血清含有已有抗体,所述抗体甚至在有C-端丙氨酸存在下也能够结合,且11个来自SLE患者)中的已有抗体的结合试验了参照A(SEQ ID NO:119)、具有C-端丙氨酸的参照A和本发明的三种变体(即分别[参照A+L11V+V89L+S101G+C-端丙氨酸]、[参照A+L11V+V89L+S104A+C-端丙氨酸]和[参照A+L11V+V89L+S101E+C-端丙氨酸]),其都具有N-端HIS6标签。使用固定化的人血清白蛋白捕获化合物,并使用ProteOn根据在该实验部分前面给出的方案测量结合。

[0755] 结果显示在图11(所有样品)和12(仅SLE样品)中。图13列出了形成图11中的数据点之一的每个样品的结果。

[0756] 并且,对于试验的血清白蛋白结合剂,执行与固定化的血清白蛋白的结合相互作用的动力学分析(Langmuir,同时ka/kd模型)。结果列出在表E中。

[0757] 表E:

[0758]

纳米抗体	ka (1/Ms)	T(ka)	kd (1/s)	T(kd)	KD (M)
参照 A	1,1E+05	88	1,6E-03	193	1,4E-08
参照 A + Ala	7,5E+04	59	1,5E-03	185	2,0E-08
参照 A + L11V+ V89L + S101G+Ala	1,1E+05	131	1,7E-03	279	1,6E-08
参照 A + L11V+ V89L + S104A + Ala	7,2E+04	71	2,2E-03	268	3,0E-08
参照 A + L11V+ V89L + S101E+Ala	1,5E+05	128	4,4E-03	391	3,0E-08

[0759] 实施例4：

[0760] 针对存在于96个血清样品(68个来自人健康受试者,17个来自健康人志愿者,其血清含有已有抗体,所述抗体甚至在有C-端丙氨酸存在下也能够结合,且11个来自SLE患者)中的已有抗体的结合试验了参照A(SEQ ID NO:119)、具有C-端丙氨酸的参照A和本发明的三种变体(即分别[参照A+L11V+R30T+V89L+C-端丙氨酸]、[参照A+L11V+S31D+V89L+C-端丙氨酸]和[参照A+L11V+V89S+C-端丙氨酸]),其都具有N-端HIS6标签。使用固定化的人血清白蛋白捕获化合物,并使用ProteOn根据在该实验部分前面给出的方案测量结合。

[0761] 结果显示在图14(所有样品)和15(仅SLE样品)中。图16列出了形成图14中的数据点之一的每个样品的结果。

[0762] 并且,对于试验的血清白蛋白结合剂,执行与固定化的血清白蛋白的结合相互作用的动力学分析(Langmuir,同时ka/kd模型)。结果列出在中表F。

[0763] 表F:

[0764]

纳米抗体	ka (1/Ms)	T(ka)	kd (1/s)	T(kd)	KD (M)
参照 A	1,60E+05	147	1,70E-03	247	**1,10E-08**
参照 A + Ala	2,10E+05	1259	1,70E-03	331	**8,00E-09**
参照 A + L11V+ R30T+V89L+Ala	1,20E+05	109	2,60E-03	351	**2,20E-08**
参照 A + L11V+ S31D+ V89L + Ala	1,60E+05	122	3,20E-03	364	**2,00E-08**
参照 A + L11V+ V89S +Ala	1,60E+05	147	1,70E-03	247	**1,10E-08**

[0765] 实施例5：

[0766] 针对存在于96个血清样品(69个来自人健康受试者,17个来自健康人志愿者,其血清含有已有抗体,所述抗体甚至在有C-端丙氨酸存在下也能够结合,且10个来自SLE患者)

中的已有抗体的结合试验了参照A(SEQ ID NO:119)、具有C-端丙氨酸的参照A和本发明的三种变体(即分别[参照A+L11V+V89N+C-端丙氨酸]、[参照A+L11V+V89N+T110K+C-端丙氨酸]和[参照A+L11V+V89S+T110K+C-端丙氨酸]),其都具有N-端HIS6标签。使用固定化的人血清白蛋白捕获化合物,并使用ProteOn根据在该实验部分前面给出的方案测量结合。

[0767] 结果显示在图17(所有样品)和18(仅SLE样品)中。图19列出了形成图17中的数据点之一的每个样品的结果。

[0768] 并且,对于试验的血清白蛋白结合剂,执行与固定化的血清白蛋白的结合相互作用的动力学分析(Langmuir,同时ka/kd模型)。结果列出在中表G。

[0769] 表G:

[0770]

纳米抗体	ka (1/Ms)	T(ka)	kd (1/s)	T(kd)	KD (M)
参照 A	1,9E+05	146	1,5E-03	199	8,1E-09
参照 A + Ala	2,0E+05	151	1,7E-03	215	8,5E-09
参照 A + L11V + V89N +Ala	1,2E+06	37	3,6E-03	57	3,1E-09
参照 A + L11V+V89N + T110K+Ala	2,2E+05	179	1,6E-03	223	7,3E-09
参照 A + L11V + V89S +T110K+Ala	2,0E+05	139	1,5E-03	172	7,2E-09

[0771] 实施例6:

[0772] 针对存在于96个血清样品(69个来自人健康受试者,17个来自健康人志愿者,其血清含有已有抗体,所述抗体甚至在有C-端丙氨酸存在下也能够结合,且10个来自SLE患者)中的已有抗体的结合试验了参照A(SEQ ID NO:119)、具有C-端丙氨酸的参照A和本发明的三种变体(即分别[参照A+L11V+V89L+S101H+C-端丙氨酸]、[参照A+L11V+V89L+R102D+C-端丙氨酸]和[参照A+L11V+C-端丙氨酸]),其都具有N-端HIS6标签。使用固定化的人血清白蛋白捕获化合物,并使用ProteOn根据在该实验部分前面给出的方案测量结合。

[0773] 结果显示在图20(所有样品)和21(仅SLE样品)中。图22列出了形成图20中的数据点之一的每个样品的结果。

[0774] 并且,对于试验的血清白蛋白结合剂,执行与固定化的血清白蛋白的结合相互作用的动力学分析(Langmuir,同时ka/kd模型)。结果列出在中表H。

[0775] 表H:

[0776]

纳米抗体	ka (1/Ms)	T(ka)	kd (1/s)	T(kd)	KD (M)
参照 A	1,10E+05	107	1,60E-03	251	1,50E-08
参照 A + Ala	1,70E+05	161	1,60E-03	256	9,80E-09
参照 A + L11V+ V89L+ S101H+Ala	1,10E+05	116	2,60E-03	404	2,40E-08
参照 A + L11V+ V89L + R102D+Ala	6,20E+04	96	5,10E-03	507	8,20E-08
参照 A + L11V	1,50E+05	142	1,70E-03	243	1,20E-08

[0777] 实施例7:在位置30处的氨基酸残基对与血清白蛋白的结合的影响.

[0778] 使用ProteOn确定了关于一些代表性的血清白蛋白结合剂(都具有在位置5处的V和在位置11处的V)分别与豚鼠血清白蛋白、大鼠血清白蛋白、小鼠血清白蛋白、食蟹猴血清白蛋白和人血清白蛋白的结合所得到的动力学结合数据(结合速率、解离速率和亲和力)。将SEQ ID NO:245的序列用作参照。结果显示在图25中,并表明试验的白蛋白结合剂(分别具有在位置30处的S、T和R)对使用的不同哺乳动物血清白蛋白具有可比较的亲和力(表达为KD值)(即关于与豚鼠血清白蛋白的结合是可比较的,关于与大鼠血清白蛋白的结合是可比较的,等)。

[0779] 在本申请中引用的所有参考文献(包括文献引用、授权的专利、公开的专利申请和共同未决的专利申请)的整个内容特此明确地通过引用并入,尤其是关于在上文中提及的教导。

序列表

<110> 埃博灵克斯股份有限公司

<120> 改进的血清白蛋白结合剂

<130> 193160

<150> US62/256841
<151> 2015-11-18

<150> US62/335746
<151> 2016-05-13

<150> US62/349294
<151> 2016-06-13

<160> 245

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

[0001]

<400> 1

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

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

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

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

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

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

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 2
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 2

Ser Phe Gly Met Ser
1 5

<210> 3
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

[0002]

<400> 3

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 4
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 4

Gly Gly Ser Leu Ser Arg
1 5

<210> 5
<211> 10
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 5

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met Ser
1 5 10

<210> 6
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 6

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
1 5 10

<210> 7
<211> 6
[0003] <212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 7

Gly Gly Ser Leu Ser Arg
1 5

<210> 8
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 8

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 9
<211> 115
<212> PRT
[0004] <213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 9

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

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

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

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

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

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

85 90 95

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

Val Ser Ser
115

<210> 10
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 10

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

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

[0005]

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 11
<211> 115
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 11

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

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

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

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

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

[0006] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Ser Ser
115

<210> 12
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 12

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 13
<211> 115
<212> PRT
[0007] <213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 13

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

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

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

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

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

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

85 90 95

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

Val Ser Ser
115

<210> 14
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 14

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

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

[0008]

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 15
<211> 115
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 15

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

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

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

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

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

[0009] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Ser Ser
115

<210> 16
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 16

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 17
<211> 115
<212> PRT
[0010] <213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 17

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

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

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

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

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

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

85 90 95

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

Val Ser Ser
115

<210> 18
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 18

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

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

[0011]

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 19
<211> 115
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 19

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

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

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

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

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

[0012] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ser Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Ser Ser
115

<210> 20
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 20

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 21
<211> 115
<212> PRT
[0013] <213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 21

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

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

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

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

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

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

85 90 95

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

Val Ser Ser
115

<210> 22
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 22

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

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

[0014]

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 23
<211> 115
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 23

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

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

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

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

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

[0015] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Ser Ser
115

<210> 24
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 24

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 25
<211> 115
<212> PRT
[0016] <213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 25

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

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

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

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

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

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

85 90 95

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

Val Ser Ser
115

<210> 26
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 26

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

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

[0017]

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 27
<211> 115
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 27

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

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

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

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

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

[0018] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Ser Ser
115

<210> 28
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 28

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 29
<211> 115
<212> PRT
[0019] <213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 29

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

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

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

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

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

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

85 90 95

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

Val Ser Ser
115

<210> 30
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 30

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

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

[0020]

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 31
<211> 115
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 31

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

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

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

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

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

[0021] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Ser Ser
115

<210> 32
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 32

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 33
<211> 115
<212> PRT
[0022] <213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 33

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

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

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

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

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

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

85 90 95

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

Val Ser Ser
115

<210> 34
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 34

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

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

[0023]

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 35
<211> 115
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 35

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

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

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

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

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

[0024] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Ser Ser
115

<210> 36
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 36

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 37
<211> 115
<212> PRT
[0025] <213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 37

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

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

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

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

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

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

85 90 95

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

Val Ser Ser
115

<210> 38
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 38

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

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

[0026]

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 39
<211> 115
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 39

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

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

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

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

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

[0027] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Ser Ser
115

<210> 40
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 40

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

〈210〉 41
〈211〉 115
〈212〉 PRT
[0028] 〈213〉 Artificial Sequence

〈220〉
〈223〉 CDR序列

〈400〉 41

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

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

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

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

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

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

85 90 95

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

Val Ser Ser
115

<210> 42
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 42

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

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

[0029]

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 43
<211> 115
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 43

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

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

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

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

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

[0030] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Ser Ser
115

<210> 44
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 44

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 45
<211> 115
<212> PRT
[0031] <213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 45

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

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

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

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

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

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

85 90 95

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

Val Ser Ser
115

<210> 46
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 46

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

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

[0032]

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 47
<211> 115
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 47

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

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

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

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

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

[0033] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Ser Ser
115

<210> 48
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 48

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 49
<211> 115
<212> PRT
[0034] <213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 49

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

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

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

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

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

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

85 90 95

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

Val Ser Ser
115

<210> 50
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 50

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

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

[0035]

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 51
<211> 10
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 51

Gly Phe Thr Ala Arg Ser Phe Gly Met Ser
1 5 10

<210> 52
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 52

Gly Phe Thr His Arg Ser Phe Gly Met Ser
1 5 10

[0036]

<210> 53
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 53

Gly Phe Thr Phe Thr Ser Phe Gly Met Ser
1 5 10

<210> 54
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 54

Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe Gly Met Ser
1 5 10

<210> 55
<211> 6
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 55

Gly Gly Gly Leu Ser Arg
1 5

<210> 56
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 56

Gly Gly Ser Leu Asp Arg
1 5

[0037]

<210> 57
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 57

Gly Gly Ser Leu Glu Arg
1 5

<210> 58
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 58

Gly Gly Ser Leu Gly Arg
1 5

<210> 59
<211> 6
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 59

Gly Gly Ser Leu His Arg
1 5

<210> 60
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 60

Gly Gly Ser Leu Ser Asp
1 5

[0038]

<210> 61
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 61

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

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

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

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

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

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

85 90 95

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 62
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 62

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

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

[0039]

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 63
<211> 116
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 63

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

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

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

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

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

[0040] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 64
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 64

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 65
<211> 116
<212> PRT
[0041] <213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 65

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

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

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

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

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

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

85 90 95

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 66
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 66

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

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

[0042]

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 67
<211> 116
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 67

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

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

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

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

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

[0043] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 68
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 68

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 69
<211> 116
<212> PRT
[0044] <213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 69

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

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

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

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

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

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

85 90 95

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 70
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 70

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

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

[0045]

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 71
<211> 116
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 71

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

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

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

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

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

[0046] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ser Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 72
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 72

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 73
<211> 116
<212> PRT
[0047] <213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 73

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

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

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

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

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

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

85 90 95

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 74
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 74

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

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

[0048]

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 75
<211> 116
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 75

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

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

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

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

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

[0049] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 76
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 76

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 77
<211> 116
<212> PRT
[0050] <213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 77

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

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

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

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

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

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

85 90 95

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 78
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 78

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

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

[0051]

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 79
<211> 116
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 79

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

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

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

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

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

[0052] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 80
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 80

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 81
<211> 116
<212> PRT
[0053] <213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 81

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

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

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

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

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

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

85 90 95

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 82
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 82

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

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

[0054]

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 83
<211> 116
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 83

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

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

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

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

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

[0055] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 84
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 84

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 85
<211> 116
<212> PRT
[0056] <213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 85

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

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

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

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

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

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

85 90 95

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 86
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 86

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

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

[0057]

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 87
<211> 116
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 87

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

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

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

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

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

[0058] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 88
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 88

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 89
<211> 116
<212> PRT
[0059] <213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 89

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

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

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

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

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

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

85 90 95

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 90
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 90

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

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

[0060]

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 91
<211> 116
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 91

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

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

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

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

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

[0061] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 92
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 92

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 93
<211> 116
<212> PRT
[0062] <213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 93

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

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

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

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

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

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

85 90 95

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 94
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 94

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

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

[0063]

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 95
<211> 116
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 95

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

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

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

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

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

[0064] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 96
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 96

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 97
<211> 116
<212> PRT
[0065] <213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 97

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

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

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

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

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

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

85 90 95

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 98
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 98

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

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

[0066]

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 99
<211> 116
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 99

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

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

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

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

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

[0067] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 100
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 100

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

〈210〉 101
〈211〉 116
〈212〉 PRT
[0068] 〈213〉 Artificial Sequence

〈220〉
〈223〉 CDR序列

〈400〉 101

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

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

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

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

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

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

85 90 95

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 102
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 102

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

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

[0069]

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 103
<211> 34
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> HIS6-FLAG3标签

<400> 103

His His His His His His Gly Ala Ala Asp Tyr Lys Asp His Asp Gly
1 5 10 15

Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly
20 25 30

Ala Ala

<210> 104
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> C末端

[0070]

<400> 104

Val Thr Val Lys Ser
1 5

<210> 105
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> C末端

<400> 105

Val Thr Val Gln Ser
1 5

<210> 106
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> C末端

<400> 106

Val Lys Val Ser Ser
1 5

<210> 107
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> C末端

<400> 107

Val Gln Val Ser Ser
1 5

<210> 108
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> C末端

[0071]
<220>
<221> SITE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa代表(X)n，其表示具有n个氨基酸的C端延伸，
其中各个位置独立地选自任意氨基酸

<400> 108

Val Thr Val Lys Ser Xaa
1 5

<210> 109
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> C末端

<220>
<221> SITE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa代表(X)n，其表示具有n个氨基酸的C端延伸，
其中各个位置独立地选自任意氨基酸

<400> 109

Val Thr Val Gln Ser Xaa
1 5

<210> 110
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> C末端

<220>
<221> SITE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa代表(X)n，其表示具有n个氨基酸的C端延伸，
其中各个位置独立地选自任意氨基酸

<400> 110

Val Lys Val Ser Ser Xaa
1 5

<210> 111
[0072] <211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> C末端

<220>
<221> SITE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa代表(X)n，其表示具有n个氨基酸的C端延伸，
其中各个位置独立地选自任意氨基酸

<400> 111

Val Gln Val Ser Ser Xaa
1 5

<210> 112
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 112

Val Thr Val Lys Ser Ala
1 5

<210> 113
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> C末端

<400> 113

Val Thr Val Gln Ser Ala
1 5

<210> 114
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> C末端

[0073]

<400> 114

Val Lys Val Ser Ser Ala
1 5

<210> 115
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> C末端

<400> 115

Val Gln Val Ser Ser Ala
1 5

<210> 116
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> C末端

<400> 116

Val Thr Val Ser Ser
1 5

<210> 117
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> C末端

<220>
<221> SITE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa代表(X)n，其表示具有n个氨基酸的C端延伸，
其中各个位置独立地选自任意氨基酸

<400> 117

Val Thr Val Ser Ser Xaa
1 5

[0074]

<210> 118
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> C末端

<400> 118

Val Thr Val Ser Ser Ala
1 5

<210> 119
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 119

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

[0075]

<210> 120
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 120

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser
1 5 10

<210> 121
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 121

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
        115
```

[0076]

```
<210>  122
<211>  116
<212>  PRT
<213>  Artificial Sequence

<220>
<223>  CDR序列

<400>  122

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 123
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 123

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

[0077]

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 124
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 124

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

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

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

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

[0078] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 125
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 125

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
        115
```

[0079]

<210> 126
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 126

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 127
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 127

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

[0080]

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 128
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 128

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

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

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

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

[0081]

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 129
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 129

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

[0082]

<210> 130
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 130

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 131
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 131

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

[0083]

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 132
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 132

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

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

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

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

[0084]

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 133
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 133

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
        115
```

[0085]

```
<210>  134
<211>  115
<212>  PRT
<213>  Artificial Sequence

<220>
<223>  CDR序列

<400>  134

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 135
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 135

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

[0086]

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 136
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 136

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

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

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

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

[0087]

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 137
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 137

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
        115
```

[0088]

<210> 138
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 138

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 139
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 139

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

[0089]

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 140
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 140

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

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

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

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

[0090] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 141
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 141

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
        115
```

[0091]

```
<210>  142
<211>  115
<212>  PRT
<213>  Artificial Sequence

<220>
<223>  CDR序列

<400>  142

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 143
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 143

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

[0092]

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 144
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 144

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

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

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

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

[0093]

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 145
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 145

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
        115
```

[0094]

<210> 146
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 146

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 147
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 147

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

[0095]

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 148
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 148

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

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

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

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

[0096] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 149
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 149

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

[0097]

<210> 150
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 150

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 151
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 151

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

[0098]

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

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 152
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 152

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

[0099]

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 153
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 153

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Thr Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

[0100]

<210> 154
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 154

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Thr Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 155
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 155

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

[0101]

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Thr Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 156
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 156

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

[0102] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Thr Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 157
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 157

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser Ala
        115
```

[0103]

```
<210>  158
<211>  116
<212>  PRT
<213>  Artificial Sequence

<220>
<223>  CDR序列

<400>  158

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
```

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 159
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 159

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

[0104]

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Thr Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 160
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 160

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

[0105] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Thr Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 161
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 161

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Thr Gln Gly Thr Leu Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser Ala
        115
```

[0106]

<210> 162
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 162

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
```

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Thr Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 163
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 163

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

[0107]

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 164
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 164

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

[0108] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 165
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 165

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Thr Gln Gly Thr Leu Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser
        115
```

[0109]

<210> 166
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 166

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
```

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Thr Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 167
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 167

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

[0110]

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Thr Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 168
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 168

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

[0111]

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Thr Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 169
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 169

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Glu Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser
        115
```

[0112]

```
<210>  170
<211>  115
<212>  PRT
<213>  Artificial Sequence

<220>
<223>  CDR序列

<400>  170

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
```

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Glu Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 171
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 171

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

[0113]

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Glu Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 172
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 172

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

[0114] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Glu Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 173
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 173

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Glu Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

[0115]

<210> 174
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 174

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Glu Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 175
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 175

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

[0116]

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Glu Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 176
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 176

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

[0117] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Glu Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 177
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 177

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Glu Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser
        115
```

[0118]

```
<210>  178
<211>  115
<212>  PRT
<213>  Artificial Sequence

<220>
<223>  CDR序列

<400>  178

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
```

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Glu Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 179
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 179

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

[0119]

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Glu Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 180
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 180

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

[0120] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Glu Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 181
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 181

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Glu Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser Ala
        115
```

[0121]

<210> 182
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 182

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
```

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Glu Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 183
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 183

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

[0122]

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Glu Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 184
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 184

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

[0123] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Glu Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 185
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 185

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser Ala
        115
```

[0124]

```
<210>  186
<211>  116
<212>  PRT
<213>  Artificial Sequence

<220>
<223>  CDR序列

<400>  186

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
```

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Thr Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 187
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 187

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

[0125]

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 188
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 188

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

[0126] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Thr Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 189
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 189

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

[0127]

<210> 190
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 190

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Thr Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 191
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 191

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

[0128]

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 192
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 192

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

[0129]

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Thr Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 193
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 193

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser Ala
        115
```

[0130]

```
<210>  194
<211>  116
<212>  PRT
<213>  Artificial Sequence

<220>
<223>  CDR序列

<400>  194

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
```

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Thr Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 195
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 195

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

[0131]

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 196
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 196

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

[0132]

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Thr Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 197
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 197

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser Ala
        115
```

[0133]

<210> 198
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 198

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
```

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Thr Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 199
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 199

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

[0134]

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 200
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 200

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

[0135]

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Thr Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 201
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 201

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser Ala
        115
```

[0136]

```
<210>  202
<211>  116
<212>  PRT
<213>  Artificial Sequence

<220>
<223>  CDR序列

<400>  202

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
```

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Thr Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 203
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 203

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

[0137]

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 204
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 204

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

[0138]

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Thr Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 205
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 205

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser Ala
        115
```

[0139]

<210> 206
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 206

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
```

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Thr Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 207
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 207

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

[0140]

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 208
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 208

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

[0141]
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Thr Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 209
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 209

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser Ala
        115
```

[0142]

```
<210>  210
<211>  116
<212>  PRT
<213>  Artificial Sequence

<220>
<223>  CDR序列

<400>  210

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
```

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 211
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 211

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

[0143]

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 212
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 212

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

[0144]

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Glu Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 213
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 213

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Glu Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser Ala
        115
```

[0145]

```
<210>  214
<211>  116
<212>  PRT
<213>  Artificial Sequence

<220>
<223>  CDR序列

<400>  214

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
```

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Glu Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 215
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 215

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

[0146]

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 216
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 216

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

[0147] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 217
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 217

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser Ala
        115
```

[0148]

<210> 218
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 218

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
```

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Glu Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 219
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 219

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

[0149]

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Glu Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 220
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 220

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

[0150] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Glu Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 221
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 221

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser
        115
```

[0151]

```
<210>  222
<211>  115
<212>  PRT
<213>  Artificial Sequence

<220>
<223>  CDR序列

<400>  222

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
```

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 223
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 223

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

[0152]

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 224
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 224

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

[0153] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Glu Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 225
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 225

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Glu Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser
        115
```

[0154]

```
<210>  226
<211>  115
<212>  PRT
<213>  Artificial Sequence

<220>
<223>  CDR序列

<400>  226

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
```

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Glu Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 227
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 227

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

[0155]

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 228
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 228

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

[0156] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 229
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 229

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser
        115
```

[0157]

```
<210>  230
<211>  115
<212>  PRT
<213>  Artificial Sequence

<220>
<223>  CDR序列

<400>  230

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
```

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Glu Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 231
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 231

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

[0158]

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Glu Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 232
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 232

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

[0159] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Glu Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 233
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 233

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser
        115
```

[0160]

```
<210>  234
<211>  115
<212>  PRT
<213>  Artificial Sequence

<220>
<223>  CDR序列

<400>  234

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
```

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 235
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 235

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

[0161]

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 236
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 236

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

[0162]

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Glu Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 237
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 237

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Glu Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser
        115
```

[0163]

```
<210>  238
<211>  115
<212>  PRT
<213>  Artificial Sequence

<220>
<223>  CDR序列

<400>  238

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
```

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Glu Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 239
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 239

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

[0164]

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 240
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 240

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

[0165] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 241
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 241

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser
        115
```

[0166]

```
<210>  242
<211>  115
<212>  PRT
<213>  Artificial Sequence

<220>
<223>  CDR序列

<400>  242

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
            20                  25                  30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
```

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Glu Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 243
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 243

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

[0167]

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Glu Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 244
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 244

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

[0168] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Glu Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 245
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR序列

<400> 245

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

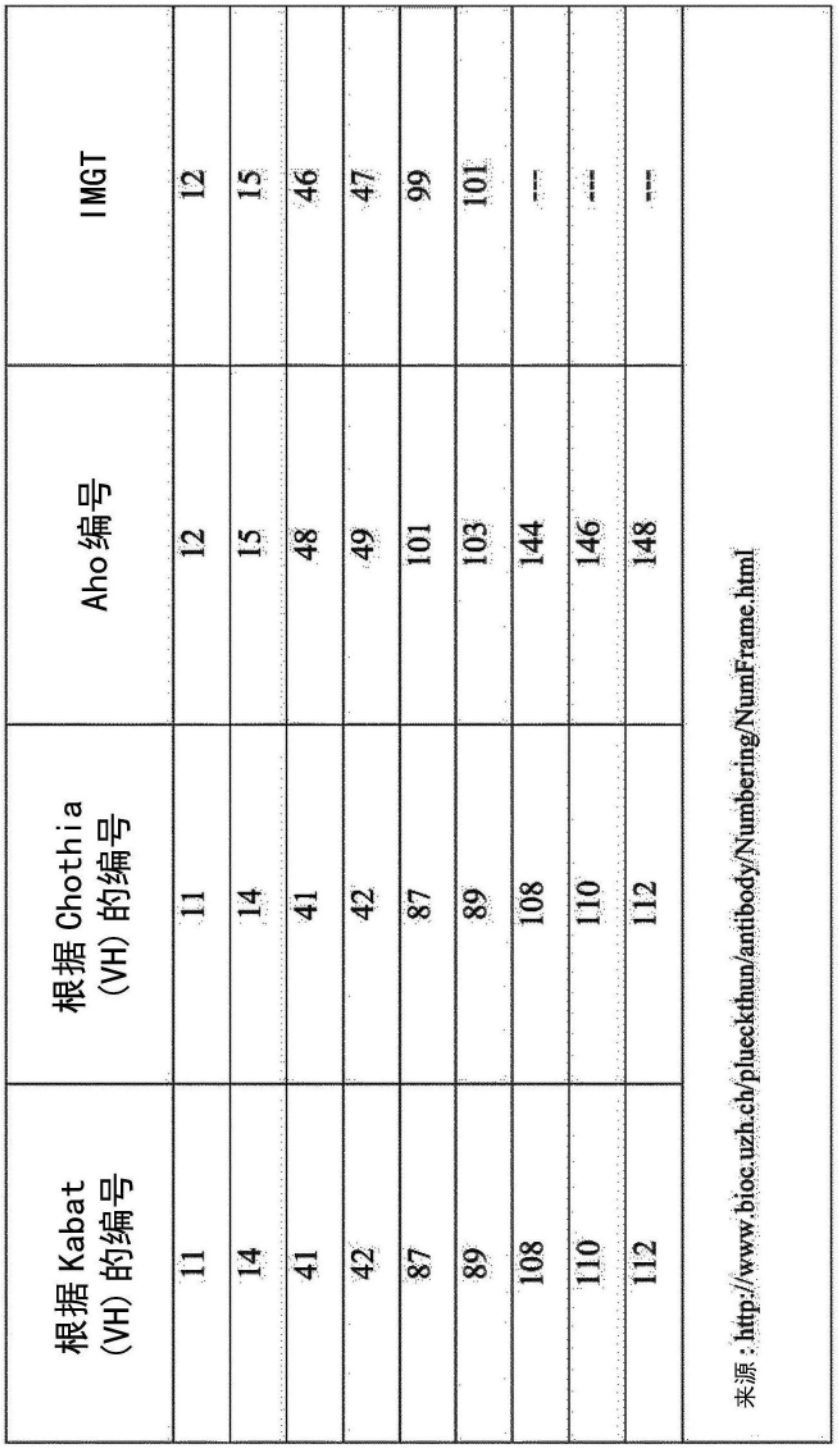
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

[0169] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115



根据 Kabat (VH) 的编号	根据 Chothia (VH) 的编号	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	描述	序列
1	ALB23-D	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
2	CDR1 (Kabat)	SFGMS
3	CDR2 (Kabat)	SISGSGSDTLYADSVKG
4	CDR3 (Kabat/Abm)	GGSLSR
5	CDR1 (Abm)	GFTFRSFGMS
6	CDR2 (Abm)	SISGSGSDTL
7	CDR3 (Kabat/Abm)	GGSLSR
8	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
9	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
10	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
11	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
12	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
13	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
14	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
15	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
16	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTANYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
17	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTANYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
18	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTASYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS

图2

SEQ ID NO	描述	序列
19	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTASYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
20	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
21	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSS
22	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSAQGTLVTVSS
23	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTARSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
24	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTHRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
25	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
26	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
27	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGGLSRSSQGTLVKVSS
28	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGGLSRSSQGTLVTVSS
29	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLDRSSQGTLVTVSS
30	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
31	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLGRSSQGTLVTVSS
32	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLHRSSQGTLVTVSS

图2(续)

SEQ ID NO	描述	序列
33	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSDSSQGTLVTVSS
34	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLDRSTQGTLVTVSS
35	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTHRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLDRSTQGTLVTVSS
36	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTHRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVTVSS
37	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVTVSS
38	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTHRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVKVSS
39	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVKVSS
40	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTHRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLDRSTQGTLVTVSS
41	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLDRSTQGTLVTVSS
42	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTHRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLDRSTQGTLVKVSS
43	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVKVSS
44	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVTVSS
45	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVKVSS
46	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVTVSS

图2(续)

SEQ ID NO	描述	序列
47	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVKVSS
48	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTHRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSGQGTLVTVSS
49	发明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSGQGTLVTVSS
50	ALB-8	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
51	CDR1	GFTARSFGMS
52	CDR1	GFTHRSFGMS
53	CDR1	GFTFTSFGMS
54	CDR1	GFTFRDFGMS
55	CDR3	GGGLSR
56	CDR3	GGSLDR
57	CDR3	GGSLER
58	CDR3	GGSLGR
59	CDR3	GGSLHR
60	CDR3	GGSLSD
61	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
62	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
63	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
64	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
65	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
66	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA

图2(续)

SEQ ID NO	描述	序列
67	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
68	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
69	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTANYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
70	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTANYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
71	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTASYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
72	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTASYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
73	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
74	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSSA
75	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSAQGTLVTVSSA
76	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTARSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
77	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTHRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
78	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
79	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
80	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGGLSRSSQGTLVKVSSA

图2(续)

SEQ ID NO	描述	序列
81	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGGLSRSSQGTLVTVSSA
82	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLDRSSQGTLVTVSSA
83	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSSA
84	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLGRSSQGTLVTVSSA
85	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLHRSSQGTLVTVSSA
86	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSDSSQGTLVTVSSA
87	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLDRSTQGTLVTVSSA
88	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTHRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLDRSTQGTLVTVSSA
89	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTHRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVTVSSA
90	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVTVSSA
91	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTHRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVKVSSA
92	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVKVSSA
93	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTHRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLDRSTQGTLVTVSSA
94	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLDRSTQGTLVTVSSA

图2(续)

SEQ ID NO	描述	序列
95	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTHRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLDRSTQGTLVKVSSA
96	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVKVSSA
97	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVTVSSA
98	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVKVSSA
99	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVTVSSA
100	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVKVSSA
101	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTHRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSGQGTLVTVSSA
102	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSGQGTLVTVSSA
103	HIS6-FLAG3 标签	HHHHHHGAADYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKGAA
104	C-端末端	VTVKS
105	C-端末端	VTVQS
106	C-端末端	VKVSS
107	C-端末端	VQVSS
108	C-端末端	VTVKSX(n)
109	C-端末端	VTVQSX(n)
110	C-端末端	VKVSSX(n)
111	C-端末端	VQVSSX(n)
112	C-端末端	VTVKSA
113	C-端末端	VTVQSA
114	C-端末端	VKVSSA
115	C-端末端	VQVSSA
116	C-端末端	VTVSS
117	C-端末端	$VTVSSX_{(n)}$
118	C-端末端	VTVSSA
119	参照 A	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
120	CDR1	GFTFSSFGMS

图2(续)

SEQ ID NO	描述	序列
121	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
122	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
123	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
124	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
125	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
126	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
127	发明（具有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
128	发明（具有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
129	发明（具有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
130	发明（具有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
131	发明（具有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
132	发明（具有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
133	发明（没有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
134	发明（没有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
135	发明（没有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
136	发明（没有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS

图2(续)

SEQ ID NO	描述	序列
137	发明（没有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
138	发明（没有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
139	发明（没有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
140	发明（没有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
141	发明（没有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
142	发明（没有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
143	发明（没有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
144	发明（没有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
145	发明（具有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
146	发明（具有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
147	发明（具有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSSA
148	发明（具有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSSA
149	发明（具有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSSA
150	发明（具有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSSA
151	发明（没有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS

图2(续)

SEQ ID NO	描述	序列
152	发明（没有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
153	发明（没有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSS
154	发明（没有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSS
155	发明（没有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSS
156	发明（没有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSS
157	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
158	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
159	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSSA
160	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSSA
161	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSSA
162	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSSA
163	发明（没有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
164	发明（没有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
165	发明（没有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSS

图2(续)

SEQ ID NO	描述	序列
166	发明（没有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSS
167	发明（没有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSS
168	发明（没有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSS
169	发明（没有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
170	发明（没有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
171	发明（具有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSSA
172	发明（具有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSSA
173	发明（具有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSSA
174	发明（具有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSSA
175	发明（没有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
176	发明（没有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
177	发明（没有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
178	发明（没有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
179	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSSA

图2(续)

SEQ ID NO	描述	序列
180	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSSA
181	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSSA
182	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSSA
183	发明（没有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
184	发明（没有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
185	发明（具有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
186	发明（具有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSSA
187	发明（没有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
188	发明（没有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSS
189	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
190	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSSA
191	发明（没有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
192	发明（没有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSS

图2(续)

SEQ ID NO	描述	序列
193	发明（具有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
194	发明（具有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSSA
195	发明（没有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
196	发明（没有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSS
197	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
198	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSSA
199	发明（没有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
200	发明（没有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSS
201	发明（具有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
202	发明（具有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSSA
203	发明（没有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
204	发明（没有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSS
205	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
206	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSSA
207	发明（没有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
208	发明（没有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSS

图2(续)

SEQ ID NO	描述	序列
209	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
210	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
211	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
212	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSSA
213	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSSA
214	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSSA
215	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
216	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
217	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
218	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSSA
219	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSSA
220	发明（具有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSSA
221	发明（没有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
222	发明（没有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS

图2(续)

SEQ ID NO	描述	序列
223	发明（没有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
224	发明（没有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
225	发明（没有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
226	发明（没有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
227	发明（没有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
228	发明（没有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
229	发明（没有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
230	发明（没有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
231	发明（没有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
232	发明（没有丙氨酸延伸）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
233	发明（没有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
234	发明（没有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
235	发明（没有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
236	发明（没有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS

图2(续)

SEQ ID NO	描述	序列
237	发明（没有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
238	发明（没有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
239	发明（没有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
240	发明（没有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
241	发明（没有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
242	发明（没有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
243	发明（没有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
244	发明（没有丙氨酸延伸）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
245	参照	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS

图2(续)

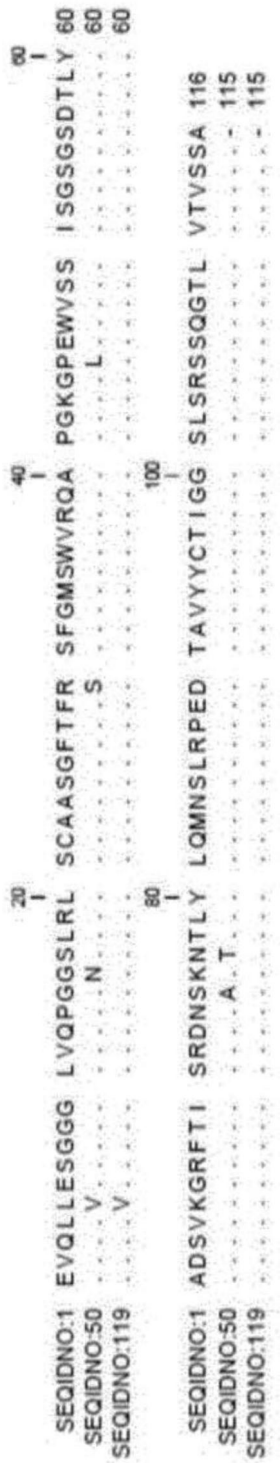

20 40 60 80 100
SEQIDNO:1 EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFR SFGMSWVRQA PGKGPEWVSS ISGSGSDTLY 60
SEQIDNO:50 .....V..... .....N..... ....S ....L 60
SEQIDNO:119 .....V..... .....N..... .....S..... ....L 60
SEQIDNO:1 ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRPED TAVYYCTIGG SLSRSSQGTL VTVSSA 116
SEQIDNO:50 .....A.T... ....S ....S ....S ..... - 115
SEQIDNO:119 .....A.T... ....S ....S ....S ..... - 115

图3A

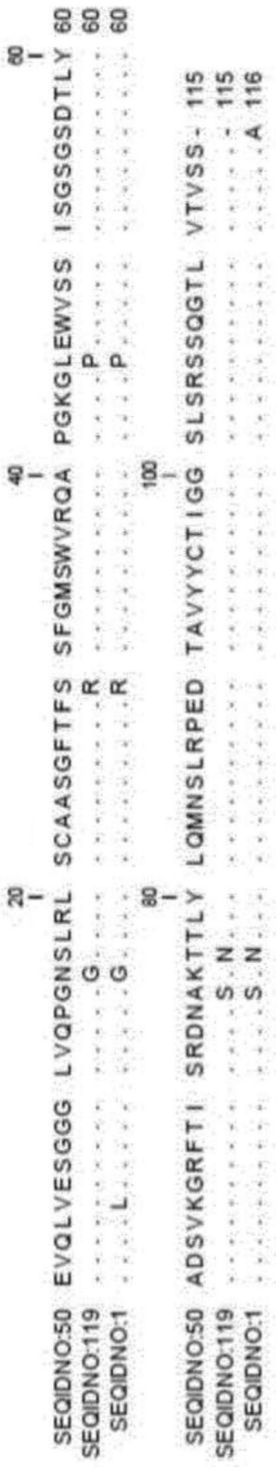
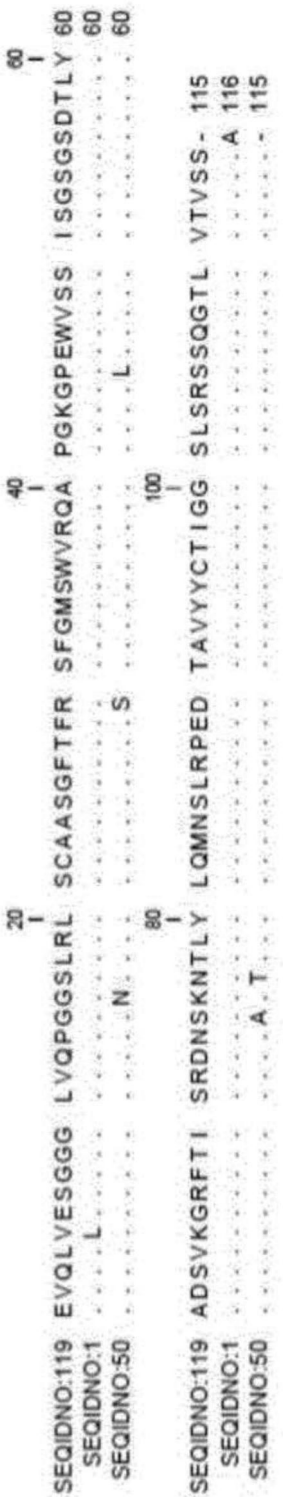

20
40
60
80
100
SEQIDNO:50 EVQLVESGGG LVQPGNSLRL SCAASGFTFS SFGMSWVRQA PGKGLEWVSS ISGSGSDTLY 60
SEQIDNO:119 . . . . . G . . . . . R . . . . . P 60
SEQIDNO:1 . . . . L . . . . . G . . . . . R . . . . . P 60
80
100
SEQIDNO:50 ADSVKGRFTI SRDNAKTTLY LQMNSLRPED TAVYYCTIGG SLSRSSQGTL VTVSS- 115
SEQIDNO:119 . . . . . S . N . . . . . - 115
SEQIDNO:1 . . . . . S . N . . . . . A 116

图3B


20
40
60
80
100
SEQIDNO:119 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFR SFGMSWVRQA PGKGPEWVSS ISGSGSDTLY 60
SEQIDNO:1 . . . . L . . . .

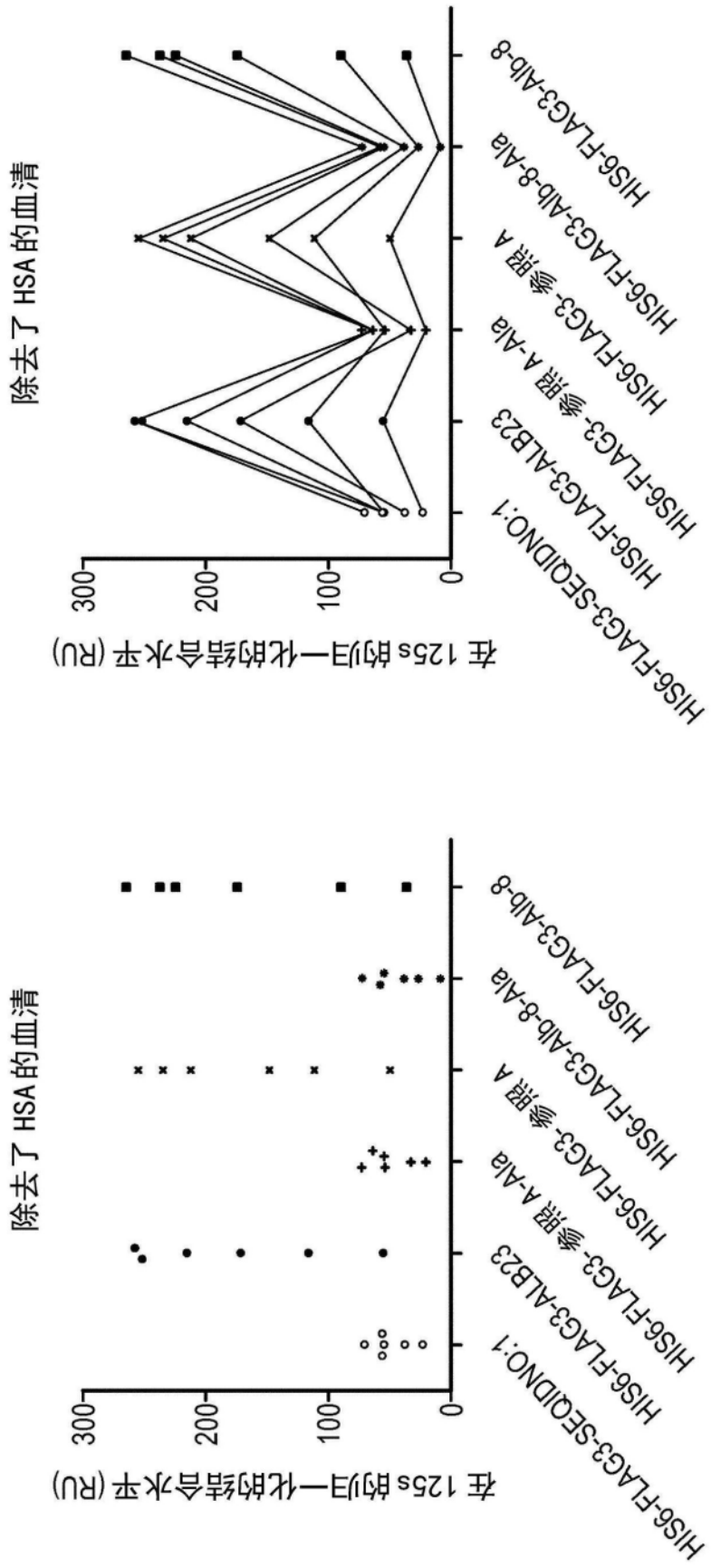

除去了 HSA的血清
在 125s的归一化的结合水平 (RU)
300
200
100
0
HIS6-FLAG3-SEQIDNO:1
HIS6-FLAG3-ALB23
HIS6-FLAG3-参照 A-Ala
HIS6-FLAG3-参照 A
HIS6-FLAG3-Alb-8-Ala
HIS6-FLAG3-Alb-8

图3D

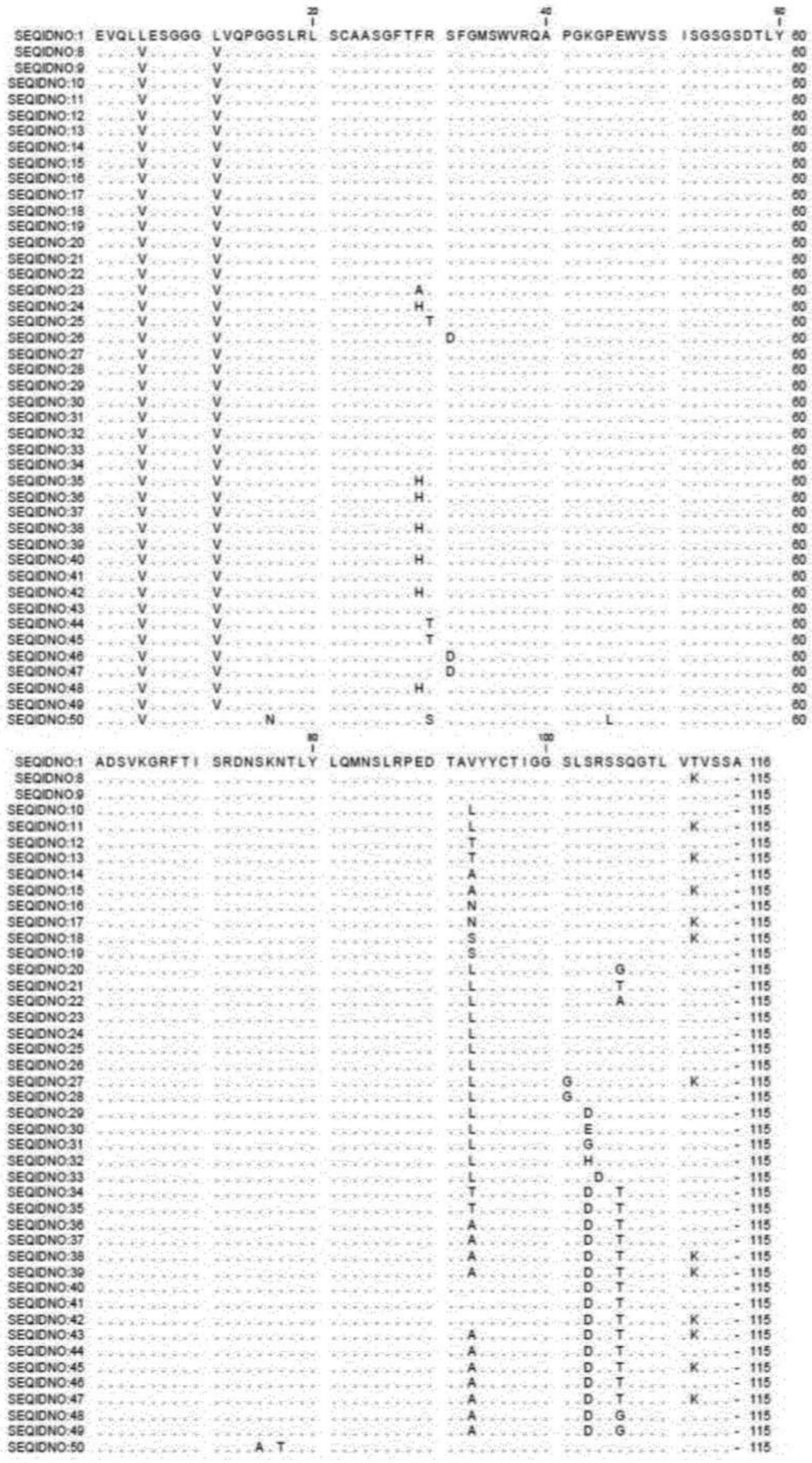

SEQIDNO:1 EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFR SFGMSWVRQA PGKGPEWVSS ISGSGSDTLY 60
SEQIDNO:8 ....V..... V..... 60
SEQIDNO:9 ....V..... V..... 60
SEQIDNO:10 ....V..... V..... 60
SEQIDNO:11 ....V..... V..... 60
SEQIDNO:12 ....V..... V..... 60
SEQIDNO:13 ....V..... V..... 60
SEQIDNO:14 ....V..... V..... 60
SEQIDNO:15 ....V..... V..... 60
SEQIDNO:16 ....V..... V..... 60
SEQIDNO:17 ....V..... V..... 60
SEQIDNO:18 ....V..... V..... 60
SEQIDNO:19 ....V..... V..... 60
SEQIDNO:20 ....V..... V..... 60
SEQIDNO:21 ....V..... V..... 60
SEQIDNO:22 ....V..... V..... 60
SEQIDNO:23 ....V..... V..... .....A... 60
SEQIDNO:24 ....V..... V..... .....H... 60
SEQIDNO:25 ....V..... V..... .....T... 60
SEQIDNO:26 ....V..... V..... .....D... 60
SEQIDNO:27 ....V..... V..... 60
SEQIDNO:28 ....V..... V..... 60
SEQIDNO:29 ....V..... V..... 60
SEQIDNO:30 ....V..... V..... 60
SEQIDNO:31 ....V..... V..... 60
SEQIDNO:32 ....V..... V..... 60
SEQIDNO:33 ....V..... V..... 60
SEQIDNO:34 ....V..... V..... 60
SEQIDNO:35 ....V..... V..... .....H... 60
SEQIDNO:36 ....V..... V..... .....H... 60
SEQIDNO:37 ....V..... V..... 60
SEQIDNO:38 ....V..... V..... .....H... 60
SEQIDNO:39 ....V..... V..... 60
SEQIDNO:40 ....V..... V..... .....H... 60
SEQIDNO:41 ....V..... V..... 60
SEQIDNO:42 ....V..... V..... .....H... 60
SEQIDNO:43 ....V..... V..... 60
SEQIDNO:44 ....V..... V..... .....T... 60
SEQIDNO:45 ....V..... V..... .....T... 60
SEQIDNO:46 ....V..... V..... .....D... 60
SEQIDNO:47 ....V..... V..... .....D... 60
SEQIDNO:48 ....V..... V..... .....H... 60
SEQIDNO:49 ....V..... V..... 60
SEQIDNO:50 ....V.....N..... .....S... .....L..... 60
SEQIDNO:1 ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRPED TAVYYCTIGG SLSRSSQGTL VTVSSA 116
SEQIDNO:8 .... .K.... - 115
SEQIDNO:9 .... - 115
SEQIDNO:10 ....L... .... - 115
SEQIDNO:11 ....L... ..... .K.... - 115
SEQIDNO:12 ....T... .... - 115
SEQIDNO:13 ....T... ..... .K.... - 115
SEQIDNO:14 ....A... .... - 115
SEQIDNO:15 ....A... ..... .K.... - 115
SEQIDNO:16 ....N... .... - 115
SEQIDNO:17 ....N... ..... .K.... - 115
SEQIDNO:18 ....S... ..... .K.... - 115
SEQIDNO:19 ....S... .... - 115
SEQIDNO:20 ....L... .....G... ..... - 115
SEQIDNO:21 ....L... .....T... ..... - 115
SEQIDNO:22 ....L... .....A... ..... - 115
SEQIDNO:23 ....L... .... - 115
SEQIDNO:24 ....L... .... - 115
SEQIDNO:25 ....L... .... - 115
SEQIDNO:26 ....L... .... - 115
SEQIDNO:27 ....L... G..... .K.... - 115
SEQIDNO:28 ....L... G..... ..... - 115
SEQIDNO:29 ....L... ..D.... ..... - 115
SEQIDNO:30 ....L... ..E.... ..... - 115
SEQIDNO:31 ....L... ..G.... ..... - 115
SEQIDNO:32 ....L... ..H.... ..... - 115
SEQIDNO:33 ....L... ...D... ..... - 115
SEQIDNO:34 ....T... ..D..T. ..... - 115
SEQIDNO:35 ....T... ..D..T. ..... - 115
SEQIDNO:36 ....A... ..D..T. ..... - 115
SEQIDNO:37 ....A... ..D..T. ..... - 115
SEQIDNO:38 ....A... ..D..T. .K.... - 115
SEQIDNO:39 ....A... ..D..T. .K.... - 115
SEQIDNO:40 ....D..T. ..... - 115
SEQIDNO:41 ....D..T. ..... - 115
SEQIDNO:42 ....D..T. .K.... - 115
SEQIDNO:43 ....A... ..D..T. .K.... - 115
SEQIDNO:44 ....A... ..D..T. ..... - 115
SEQIDNO:45 ....A... ..D..T. .K.... - 115
SEQIDNO:46 ....A... ..D..T. ..... - 115
SEQIDNO:47 ....A... ..D..T. .K.... - 115
SEQIDNO:48 ....A... ..D..G. ..... - 115
SEQIDNO:49 ....A... ..D..G. ..... - 115
SEQIDNO:50 ....A.T... .... - 115

图4A

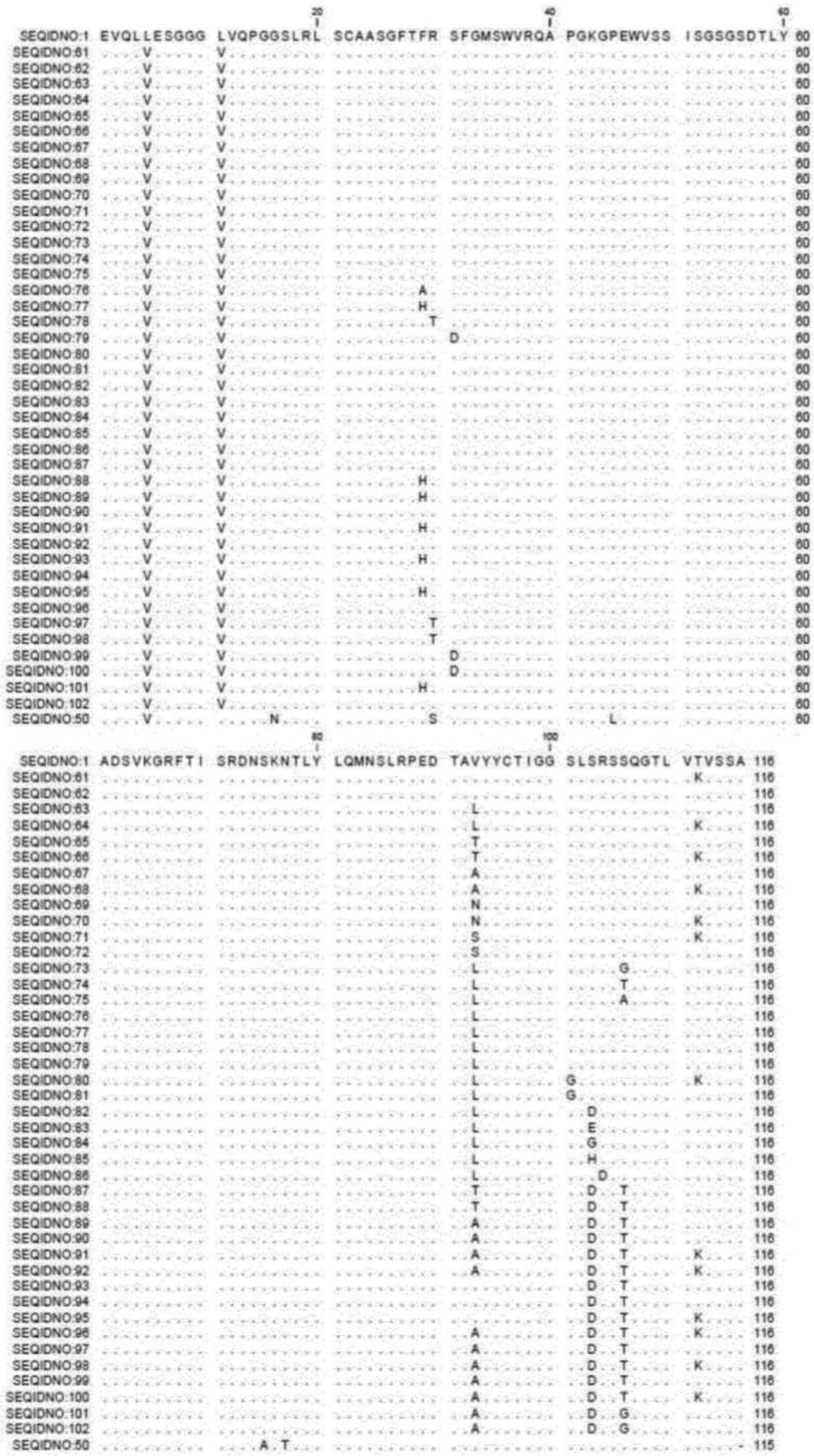

SEQIDNO:1 EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFR SFGMSWVRQA PGKGPEWVSS ISGSGSDTLY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRPED TAVYYCTIGG SLSRSSQGTL VTVSSA
SEQIDNO:61 SEQIDNO:62 SEQIDNO:63 SEQIDNO:64 SEQIDNO:65 SEQIDNO:66 SEQIDNO:67 SEQIDNO:68 SEQIDNO:69 SEQIDNO:70 SEQIDNO:71 SEQIDNO:72 SEQIDNO:73 SEQIDNO:74 SEQIDNO:75 SEQIDNO:76 SEQIDNO:77 SEQIDNO:78 SEQIDNO:79 SEQIDNO:80 SEQIDNO:81 SEQIDNO:82 SEQIDNO:83 SEQIDNO:84 SEQIDNO:85 SEQIDNO:86 SEQIDNO:87 SEQIDNO:88 SEQIDNO:89 SEQIDNO:90 SEQIDNO:91 SEQIDNO:92 SEQIDNO:93 SEQIDNO:94 SEQIDNO:95 SEQIDNO:96 SEQIDNO:97 SEQIDNO:98 SEQIDNO:99 SEQIDNO:100 SEQIDNO:101 SEQIDNO:102 SEQIDNO:50

图4B

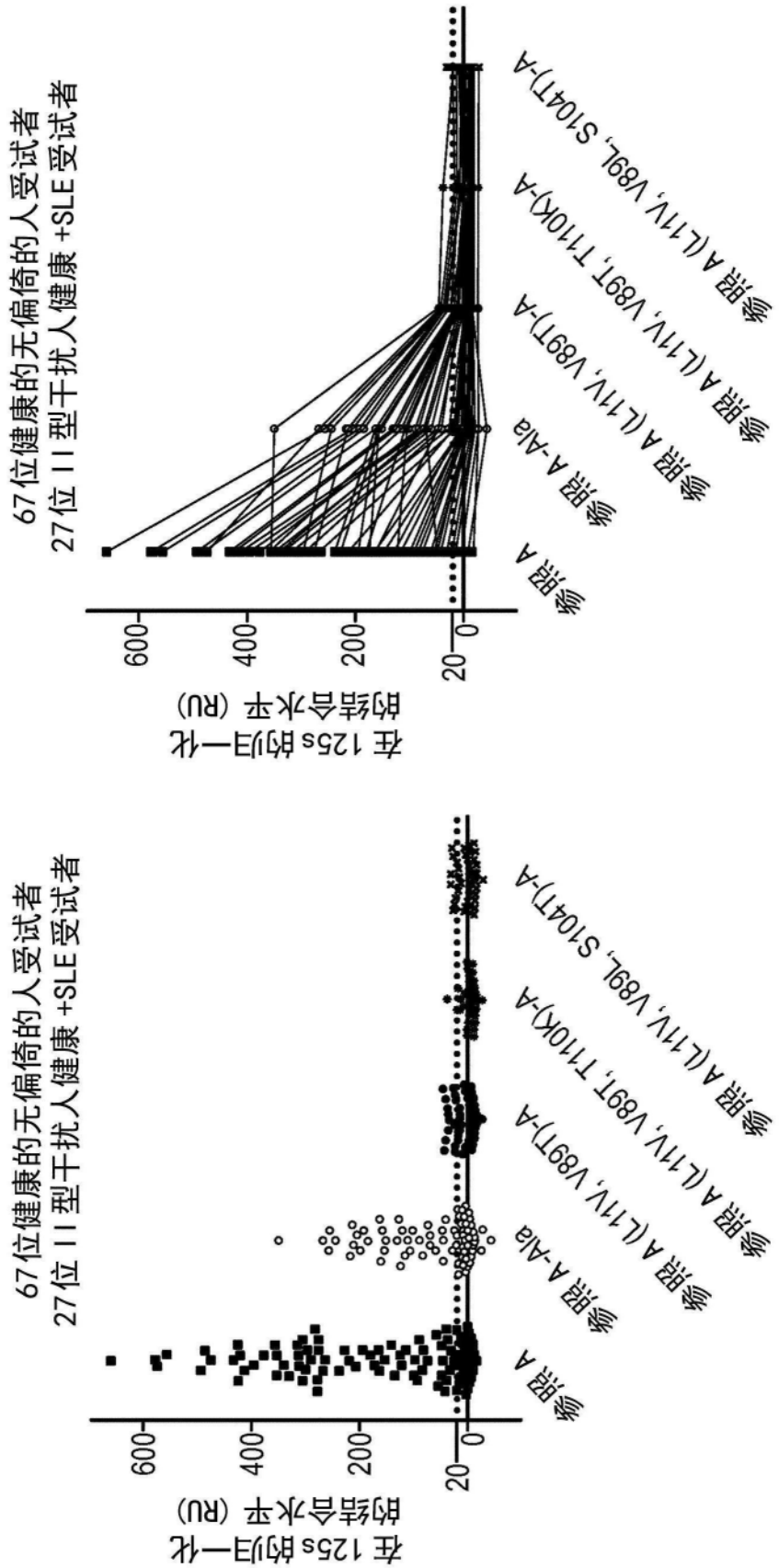

67位健康的无偏倚的人受试者
27位II型干扰人健康+SLE受试者
在125s的归一化
的结合水平（RU）
600
400
200
0
-20
缪昂A
缪昂A-Ala
缪昂A（L111V，V89T）-A
缪昂A（L111V，V89T，T110K）-A
缪昂A（L111V，V89L，S104T）-A
67位健康的无偏倚的人受试者
27位II型干扰人健康+SLE受试者
在125s的归一化
的结合水平（RU）
600
400
200
0
-20
缪昂A
缪昂A-Ala
缪昂A（L111V，V89T）-A
缪昂A（L111V，V89T，T110K）-A
缪昂A（L111V，V89L，S104T）-A

图5

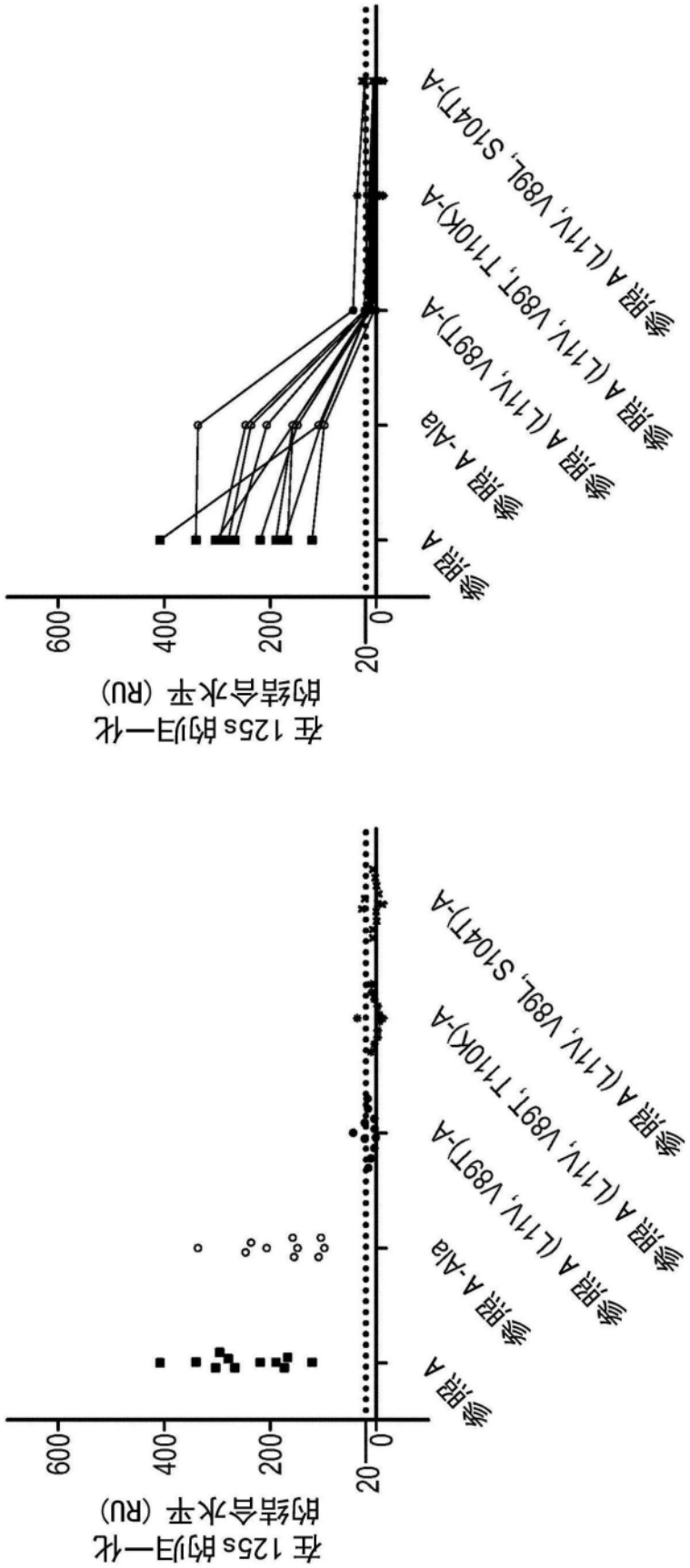

在 125s 的归一化
的结合水平 (RU)
600
400
200
0
-20
缬 胍 A
缬 胍 A -Ala
缬 胍 A (L11V, V89T)-A
缬 胍 A (L11V, V89T, T110K)-A
缬 胍 A (L11V, V89L, S104T)-A

图6

样品	在125的归一化的Pre-Ab结合水平RU				
	参照A	参照A-A	参照A(L11V,V89T)-A	参照A(L11V,V89T,T110K)-A	参照A(L11V,V89L,S104T)-A
IHuS#ABL-0042-02	0	-13	-18	-13	-15
IHuS#ABL-0088-03	236		9	-6	4
IHuS#ABL-0137-01	46	-2	-11	-12	-16
IHuS#ABL-0138-01	7	-10	-12	-10	-14
IHuS#ABL-0139-01	58	10	-4	-9	-7
IHuS#ABL-0141-01	-10	-42	-12	-9	-16
IHuS#ABL-0149-01	114	-3	-12	-12	-12
IHuS#ABL-0150-01	32	-13	-18	-14	-17
IHuS#ABL-0151-01	153	7	-8	-13	-11
IHuS#ABL-0152-01	74	-3	-11	-12	-13
IHuS#ABL-0153-01	276	122	34	3	0
IHuS#ABL-0154-01	-15	-25	-11	-11	-16
IHuS#ABL-0159-01	26	-1	-7	-8	-8
IHuS#ABL-0160-01	-3	-13	-19	-16	-18
IHuS#ABL-0161-01	0	-3	-8	-12	-13
IHuS#ABL-0162-01	-7	-2	-9	-10	-13
IHuS#ABL-0148-01	424	11	-5	-5	-12
IHuS#ABL-0163-01	395	18	15	-13	-1
IHuS#ABL-0171-01	7	-3	-5	-7	-7
IHuS#ABL-0172-01	89	16	-18	-17	-17
IHuS#ABL-0218-01	99	10	-11	-19	-14
IHuS#ABL-0040-03	433	40	11	-4	-3
IHuS#ABL-0090-02	574	217	27	-13	21
IHuS#ABL-0173-01	329	16	-8	-4	-14
IHuS#ABL-0188-01	13	0	-7	-5	-11
IHuS#ABL-0006-02	660	256	27	-8	28
IHuS#ABL-0189-01	12	-4	-9	-12	-13
IHuS#ABL-0190-01	-2	-7	-10	-9	-13
IHuS#ABL-0191-01	-7	-9	-8	-10	-11
IHuS#ABL-0192-01	5	-29	-27	-25	-29
IHuS#ABL-0198-01	24	1	-9	-10	-11
IHuS#ABL-0165-01	311	20	-10	-15	-13
IHuS#ABL-0199-01	306	46	-1	-17	1
IHuS#ABL-0200-01	19	-4	-11	-10	-13
IHuS#ABL-0201-01	42	-1	-9	-12	-10

图7

样品	参照 A	参照 A-A	参照 A(L11V, V89T)-A	参照 A(L11V, V89T, T110K)-A	参照 A(L11V, V89L, S104T)-A
IHuS#ABL-0202-01	165	-6	-12	-14	-5
IHuS#ABL-0044-02	-7	-8	-12	-10	-12
IHuS#ABL-0209-01	21	-1	-9	-6	-12
IHuS#ABL-0210-01	2	-8	-10	-13	-13
IHuS#ABL-0211-01	53	0	-11	-10	-12
IHuS#ABL-0212-01	163	47	23	14	0
IHuS#ABL-0213-01	6	-11	-10	-5	-13
IHuS#ABL-0183-01	412	131	-3	-6	-4
IHuS#ABL-0005-06	9	2	-6	-15	-11
IHuS#ABL-0219-01	15	-4	-7	-9	-12
IHuS#ABL-0221-01	36	2	-17	-17	-18
IHuS#ABL-0222-01	218	20	-1	-4	-9
IHuS#ABL-0223-01	353	151	16	-23	3
IHuS#ABL-0142-01	40	-5	-17	-18	-16
IHuS#ABL-0143-01	39	6	-2	1	-8
IHuS#ABL-0144-01	136	10	-10	-12	-10
IHuS#ABL-0145-01	140	-2	-9	-6	-11
IHuS#ABL-0146-01	97	4	-5	-9	-10
IHuS#ABL-0147-01	277	70	6	1	-5
IHuS#ABL-0031-04	*26*	*-7*	*1*	*-1*	*6*
IHuS#ABL-0047-02	49	-9	-15	-14	-17
IHuS#ABL-0155-01	84	0	-6	-10	-11
IHuS#ABL-0156-01	122	16	-8	-13	-10
IHuS#ABL-0157-01	339	60	5	2	-3
IHuS#ABL-0158-01	296	26	-4	-6	-7
IHuS#ABL-0164-01	0	-2	-6	-3	-4
IHuS#ABL-0166-01	-5	2	-8	-1	-8
IHuS#ABL-0167-01	355	193	33	-10	19
IHuS#ABL-0168-01	-8	-8	-8	-6	-12
IHuS#ABL-0169-01	31	-10	-8	-14	-13
IHuS#ABL-0170-01	268	11	5	-3	-7
IHuS#ABL-0174-01	20	3	-11	-10	-9
IHuS#ABL-0175-01	49	74	42	17	7
ABL-0039-01_C	578	211	39	0	32
ABL-0041-01_C	82	26	-3	-9	-8
ABL-0045-01_C	556	198	34	-4	30
ABL-0053-01_C	301		3	-7	-2

图7(续)

样品	参照 A	参照 A-A	参照 A(L11V, V89T)-A	参照 A(L11V, V89T, T110K)-A	参照 A(L11V, V89L, S104T)-A
ABL-0054-01_C	421	124	1	-6	6
ABL-0062-01_C	474	266	36	5	25
IHuS#29Sep2011Ind1 4F	265	70	14	-2	13
IHuS#29Sep2011Ind3 9F	206	116	14	-8	15
IHuS#29Sep2011Ind4 3M	92	5	-3	-7	-10
IHuS#29Sep2011Ind4 4F	492	184	5	-10	17
IHuS#P6012314 A20		45	-3	-5	-8
IHuS#P7012314 A06	275	83	7	2	5
IHuS#P7012314 A12	281	126	5	-4	0
IHuS#ABL-0195-01	377	205	8	-3	6
IHuS#ABL-0208-01	485	158	39	-7	30
IHuS#ABL-0184-01	312	89	23	20	-3
IHuS#04APR2012Ind 05m	180	108	15	10	-1
IHuS#04APR2012Ind 06m	226	154	18	13	5
IHuS#04APR2012Ind 07m	124	102	3	-1	-4
IHuS#04APR2012Ind 09m	195	160	6	2	-1
IHuS#04APR2012Ind 10m	172	162	5	4	2
IHuS#04APR2012Ind 03F	423	111	15	-5	7
IHuS#04APR2012Ind 04F	*215*	*-131*	*-161*	*-156*	*-84*
IHuS#04APR2012Ind 15F	304	254	22	-3	6
IHuS#04APR2012Ind 27F	352	348	45	37	21
IHuS#04APR2012Ind 29F	289	244	11	-4	-1
IHuS#04APR2012Ind 31F	276	212	22	12	28
IHuS#04APR2012Ind 40F	313		1	-6	-6

图7(续)

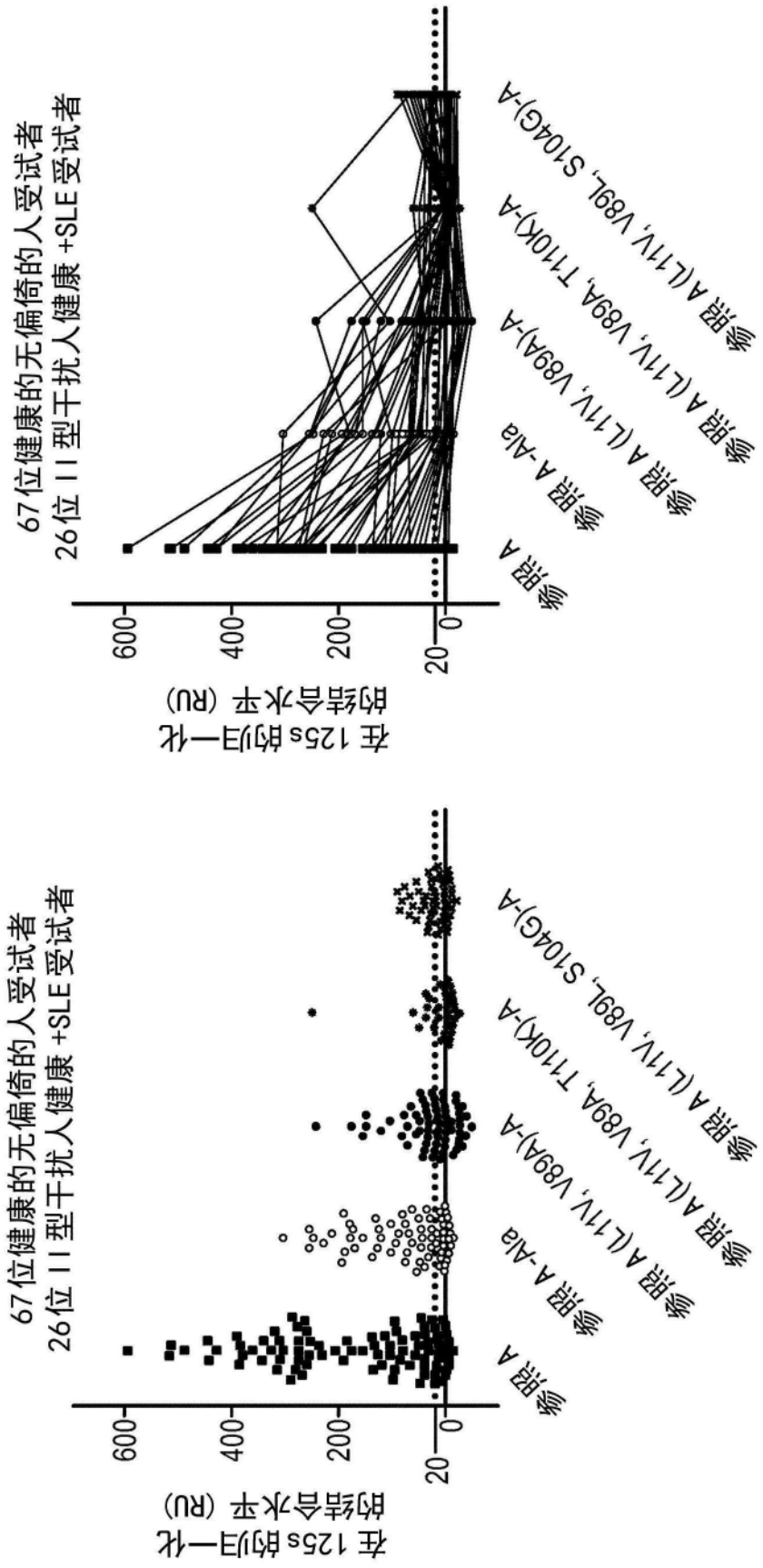

67位健康的无偏倚的人受试者
26位 II 型干扰人健康 +SLE 受试者
在 125s 的归一化
的结合水平 (RU)
600
400
200
0
20
缪 昵 A
缪 昵 A-Ala
缪 昵 A (L11V, V89A)-A
缪 昵 A (L11V, V89A, T110K)-A
缪 昵 A (L11V, V89L, S104G)-A
67位健康的无偏倚的人受试者
26位 II 型干扰人健康 +SLE 受试者
在 125s 的归一化
的结合水平 (RU)
600
400
200
0
20
缪 昵 A
缪 昵 A-Ala
缪 昵 A (L11V, V89A)-A
缪 昵 A (L11V, V89A, T110K)-A
缪 昵 A (L11V, V89L, S104G)-A

图8

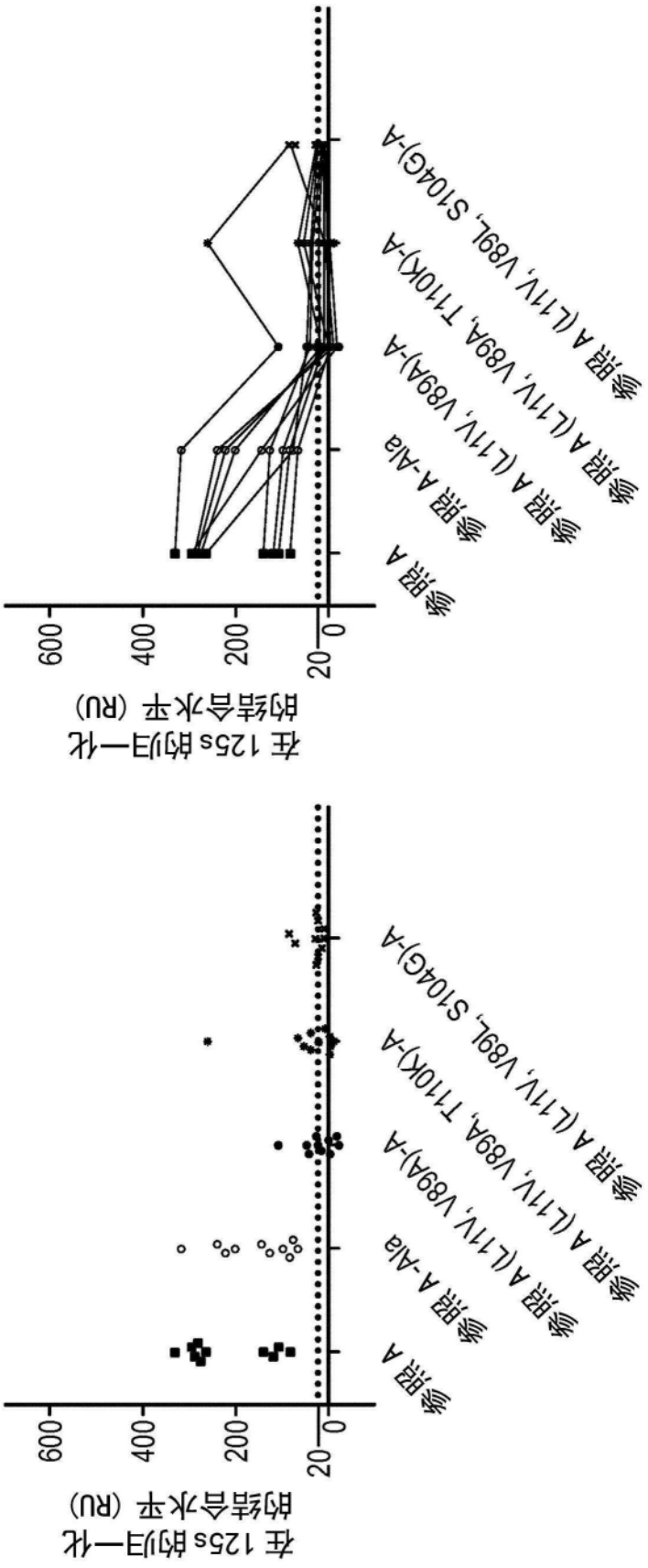

在 125s 的归一化
的结合水平 (RU)
600
400
200
0
-20
参照 A
参照 A-Ala
参照 A (L111V, V89A)-A
参照 A (L111V, V89A, T110K)-A
参照 A (L111V, V89L, S104G)-A
在 125s 的归一化
的结合水平 (RU)
600
400
200
0
-20
参照 A
参照 A-Ala
参照 A (L111V, V89A)-A
参照 A (L111V, V89A, T110K)-A
参照 A (L111V, V89L, S104G)-A

图9

样品	在125的归一化的Pre-Ab结合水平RU				
	参照A	参照A-A	参照A(L11V,V89A)-A	参照A(L11V,V89A,T110K)-A	参照A(L11V,V89L,S104G)-A
IHuS#ABL-0042-02	1	-10	2	-9	-5
IHuS#ABL-0088-03	243	65	40	-2	35
IHuS#ABL-0137-01	49	8	-12	-5	-2
IHuS#ABL-0138-01	10	-8	-7	-13	-9
IHuS#ABL-0139-01	59	-3	-41	-17	-9
IHuS#ABL-0141-01	4	-5	-28	-1	5
IHuS#ABL-0149-01	101	-10	-51	-21	-16
IHuS#ABL-0150-01	40	-6	-32	-13	-9
IHuS#ABL-0151-01	145	5	-42	-19	-11
IHuS#ABL-0152-01	70	-3	-33	-20	-12
IHuS#ABL-0153-01	250	107	33	-7	6
IHuS#ABL-0154-01	-5	-9	-28	-5	0
IHuS#ABL-0159-01	14	-10	-26	-14	-5
IHuS#ABL-0160-01	-2	-7	-24	-9	-2
IHuS#ABL-0161-01	0	2	-16	-6	4
IHuS#ABL-0162-01	-7	0	-3	-14	-8
IHuS#ABL-0148-01	405	2	-14	-13	-14
IHuS#ABL-0163-01	381	35	5	-8	32
IHuS#ABL-0171-01	-4	-8	-24	-9	-1
IHuS#ABL-0172-01	109	26	-31	-8	-1
IHuS#ABL-0218-01	96	12	-26	-13	-2
IHuS#ABL-0040-03	401	40	9	4	17
IHuS#ABL-0090-02	515	268	73	-9	69
IHuS#ABL-0173-01	322	33	30	8	6
IHuS#ABL-0188-01	16	1	21	3	-5
IHuS#ABL-0006-02	626	269	185	8	88
IHuS#ABL-0189-01	19	0	14	-7	0
IHuS#ABL-0190-01	-3	-6	1	-12	-5
IHuS#ABL-0191-01	-9	-14	15	-15	-7
IHuS#ABL-0192-01	12	-3	8	-7	3
IHuS#ABL-0198-01	32	4	14	-2	9
IHuS#ABL-0165-01	327	27	0	-2	10
IHuS#ABL-0199-01	302	47	28	-9	27
IHuS#ABL-0200-01	18	-4	2	-14	0
IHuS#ABL-0201-01	41	0	6	-12	6
IHuS#ABL-0202-01	162	11	37	-15	31

图10

样品	参照 A	参照 A-A	参照 A (L11V, V89A)-A	参照 A (L11V, V89A, T110K)-A	参照 A (L11V, V89L, S104G)-A
IHuS#ABL-0044-02	-4	-5	16	1	8
IHuS#ABL-0209-01	25	6	17	7	13
IHuS#ABL-0210-01	4	-4	4	-3	6
IHuS#ABL-0211-01	60	5	6	-4	11
IHuS#ABL-0212-01	186	57	56	34	45
IHuS#ABL-0213-01	10	3	0	3	13
IHuS#ABL-0183-01	405	130	40	-5	1
IHuS#ABL-0005-06	13	9	37	-9	0
IHuS#ABL-0219-01	17	-9	6	-13	-12
IHuS#ABL-0221-01	34	-3	-23	-28	-23
IHuS#ABL-0222-01	218	7	32	-6	-11
IHuS#ABL-0223-01	361	182	127	-13	30
IHuS#ABL-0142-01	40	-10	-28	-22	-13
IHuS#ABL-0143-01	40	10	26	2	3
IHuS#ABL-0144-01	140	13	22	-8	-5
IHuS#ABL-0145-01	133	-2	20	-5	-7
IHuS#ABL-0146-01	102	3	35	-5	-1
IHuS#ABL-0147-01	273	79	67	6	10
IHuS#ABL-0031-04	*-24*	*-33*	*-331*	*-52*	*-13*
IHuS#ABL-0047-02	54	-2	13	-3	7
IHuS#ABL-0155-01	85	2	19	-4	1
IHuS#ABL-0156-01	124	19	39	-12	10
IHuS#ABL-0157-01	336	51	35	4	11
IHuS#ABL-0158-01	289	30	14	-2	11
IHuS#ABL-0164-01	-4	-5	36	-5	-1
IHuS#ABL-0166-01	0	5	19	8	8
IHuS#ABL-0167-01	342	188	255	-1	79
IHuS#ABL-0168-01	1	3	20	-4	-2
IHuS#ABL-0169-01	40	1	22	0	8
IHuS#ABL-0170-01	273	19	23	13	17
IHuS#ABL-0174-01	19	1	12	-9	1
IHuS#ABL-0175-01	47	50	44	12	38
ABL-0039-01_C	545	197	80	1	64
ABL-0041-01_C	90	28	17	-11	-4
ABL-0045-01_C	541	179	86	0	56
ABL-0053-01_C	326	46	19	-7	7
ABL-0054-01_C	411	138	58	-5	15
ABL-0062-01_C	451	261	156	3	57

图10(续)

样品	参照 A	参照 A-A	参照 A(L11V, V89A)-A	参照 A(L11V, V89A, T110K)-A	参照 A(L11V, V89L, S104G)-A
IHuS#29Sep2011Ind14F	269	72	36	1	42
IHuS#29Sep2011Ind39F	193	107	161	0	52
IHuS#29Sep2011Ind43M	99	5	27	1	1
IHuS#29Sep2011Ind44F	469	187	76	1	39
IHuS#P6012314 A20	200	47	16	-5	-2
IHuS#P7012314 A06	288	78	43	1	25
IHuS#P7012314 A12	289	134	15	-7	-5
IHuS#ABL-0195-01	358	200	50	4	28
IHuS#ABL-0208-01	466	163	158	2	95
IHuS#ABL-0184-01	304	92	51	31	31
IHuS#04APR2012Ind05m	*108*	*68*	*143*	*73*	*1*
IHuS#04APR2012Ind06m	119	98	24	64	22
IHuS#04APR2012Ind07m	83	67	-1	51	23
IHuS#04APR2012Ind09m	109	84	13	37	9
IHuS#04APR2012Ind10m	141	126	41	38	27
IHuS#04APR2012Ind03F	266	77	47	20	28
IHuS#04APR2012Ind04F	*38*	*-215*	*-850*	*-271*	*-276*
IHuS#04APR2012Ind15F	288	241	-21	-4	22
IHuS#04APR2012Ind27F	332	319	109	261	71
IHuS#04APR2012Ind29F	277	224	-4	-6	14
IHuS#04APR2012Ind31F	284	203	22	7	85
IHuS#04APR2012Ind40F	295	144	-22	-1	8

图10(续)

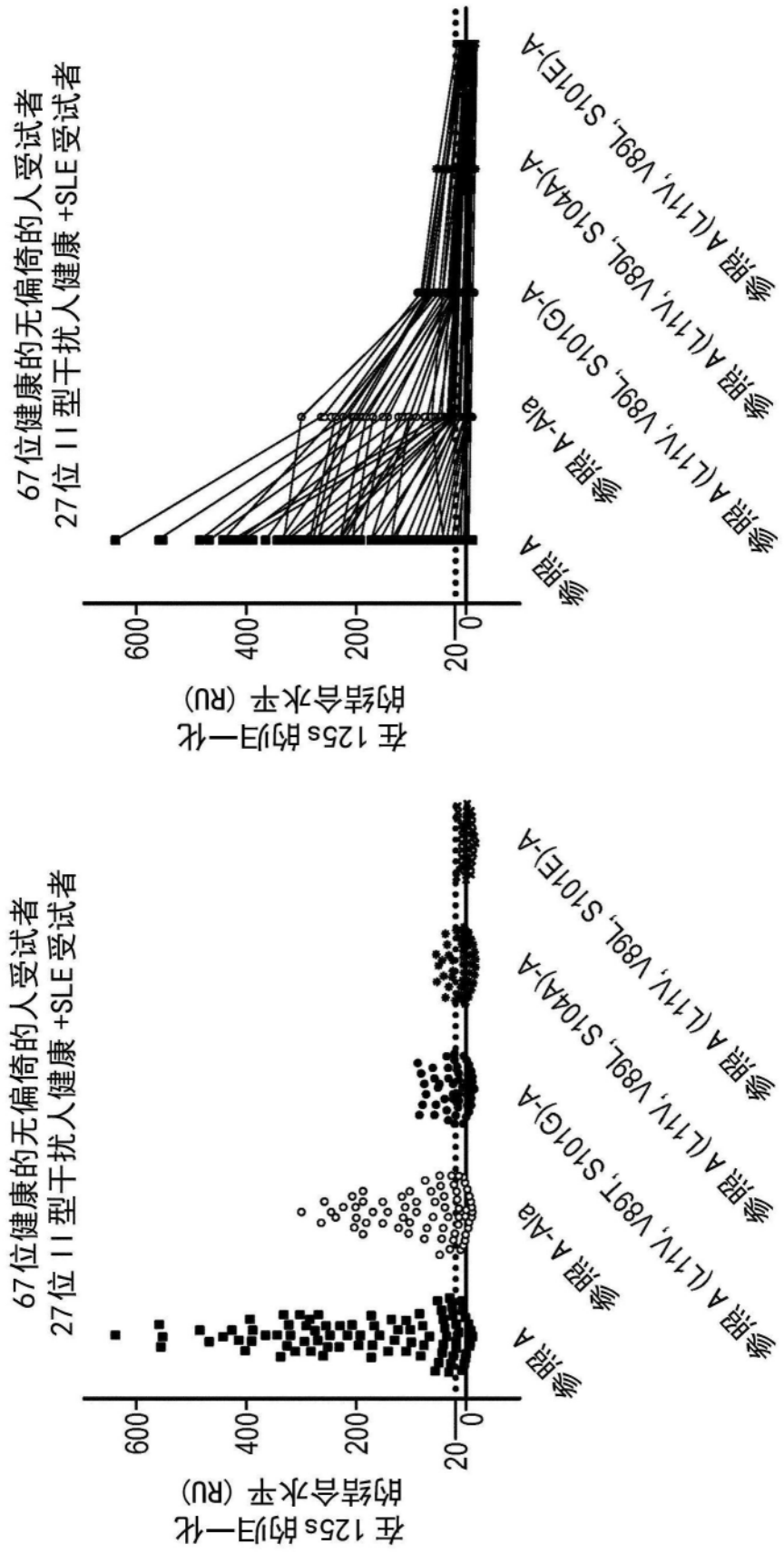

67位健康的无偏倚的人受试者
27位II型干扰人健康+SLE受试者
在125s的归一化的结合水平（RU）
600
400
200
0
20
缪昂A
缪昂A-Ala
缪昂A(L111V, V89T, S101G)-A
缪昂A(L111V, V89L, S104A)-A
缪昂A(L111V, V89L, S101E)-A

图11

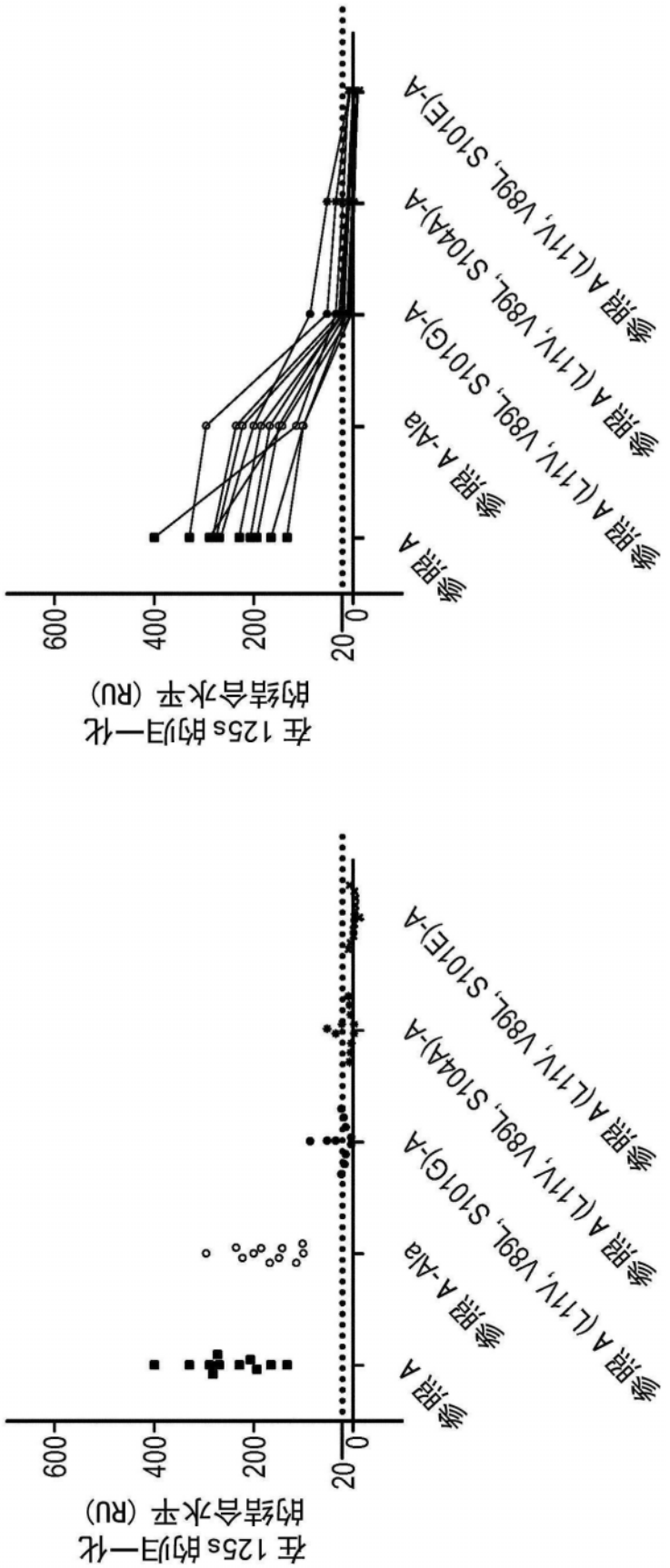

在 125s 的归一化
的结合水平 (RU)
600
400
200
0
20
缬 胺 A
缬 胺 A -Ala
缬 胺 A (L11V, V89L, S101G)-A
缬 胺 A (L11V, V89L, S104A)-A
缬 胺 A (L11V, V89L, S101E)-A

图12

样品	在125的归一化的Pre-Ab结合水平RU				
	参照A	参照A-A	参照A(L11V,V89L,S101G)-A	参照A(L11V,V89L,S104A)-A	参照A(L11V,V89L,S101E)-A
IHuS#ABL-0042-02	2	-6	-9	-12	-9
IHuS#ABL-0088-03	213	60	36	17	-4
IHuS#ABL-0137-01	45	10	-8	-10	-10
IHuS#ABL-0138-01	11	-8	-10	-11	-10
IHuS#ABL-0139-01	50	5	-4	-7	-4
IHuS#ABL-0141-01	7	-1	-4	-3	-3
IHuS#ABL-0149-01	108	-2	-12	-15	-13
IHuS#ABL-0150-01	42	0	-8	-13	-12
IHuS#ABL-0151-01	139	10	-8	-10	-9
IHuS#ABL-0152-01	65	-6	-9	-13	-11
IHuS#ABL-0153-01	228	91	21	4	-2
IHuS#ABL-0154-01	-1	-4	-7	-7	-5
IHuS#ABL-0159-01	18	-4	-9	-11	-10
IHuS#ABL-0160-01	5	-4	-8	-11	-10
IHuS#ABL-0161-01	3	0	-9	-12	-11
IHuS#ABL-0162-01	-5	-5	-9	-13	-10
IHuS#ABL-0148-01	411	14	-1	-6	-5
IHuS#ABL-0163-01	386	41	25	16	5
IHuS#ABL-0171-01	2	-4	-10	-14	-12
IHuS#ABL-0172-01	98	27	-2	-8	-8
IHuS#ABL-0218-01	99	17	-8	-10	-8
IHuS#ABL-0040-03	422	39	15	3	-4
IHuS#ABL-0090-02	545	255	78	44	11
IHuS#ABL-0173-01	335	41	4	-1	-1
IHuS#ABL-0188-01	12	0	-9	-12	-10
IHuS#ABL-0006-02	630	261	83	52	14
IHuS#ABL-0189-01	17	1	-8	-8	-8
IHuS#ABL-0190-01	2	-7	-11	-13	-10
IHuS#ABL-0191-01	-7	-7	-10	-10	-11
IHuS#ABL-0192-01	14	-2	-7	-6	-4
IHuS#ABL-0198-01	25	2	-6	-12	-10
IHuS#ABL-0165-01	306	29	0	-7	-7
IHuS#ABL-0199-01	291	48	15	6	-2
IHuS#ABL-0200-01	23	-3	-9	-11	-9

图13

样品	参照 A	参照 A-A	参照 A(L11V, V89L, S101G)-A	参照 A(L11V, V89L, S104A)-A	参照 A(L11V, V89L, S101E)-A
IHuS#ABL-0201-01	42	1	-1	-6	-9
IHuS#ABL-0202-01	171	21	34	16	0
IHuS#ABL-0044-02	-4	-8	-12	-14	-11
IHuS#ABL-0209-01	26	4	-5	-10	-8
IHuS#ABL-0210-01	8	-4	-12	-12	-8
IHuS#ABL-0211-01	54	3	-8	-11	-9
IHuS#ABL-0212-01	155	47	21	6	-5
IHuS#ABL-0213-01	6	0	-7	-4	-4
IHuS#ABL-0183-01	385	115	7	-2	-4
IHuS#ABL-0005-06	10	12	0	-7	-8
IHuS#ABL-0219-01	30	11	-1	-10	1
IHuS#ABL-0221-01	39	6	-7	-14	-13
IHuS#ABL-0222-01	171	20	3	-4	-5
IHuS#ABL-0223-01	340	180	48	27	9
IHuS#ABL-0142-01	37	-7	-10	-11	-14
IHuS#ABL-0143-01	30	7	-2	-9	-8
IHuS#ABL-0144-01	127	15	-6	-11	-6
IHuS#ABL-0145-01	122	-1	-7	-9	-7
IHuS#ABL-0146-01	82	4	-4	-8	-7
IHuS#ABL-0147-01	265	74	12	2	-1
IHuS#ABL-0031-04	*37*	*-20*	*20*	*32*	*13*
IHuS#ABL-0047-02	50	0	-7	-13	-8
IHuS#ABL-0155-01	75	4	-8	-12	-7
IHuS#ABL-0156-01	109	13	-3	-9	-7
IHuS#ABL-0157-01	319	56	12	2	-3
IHuS#ABL-0158-01	283	32	4	2	0
IHuS#ABL-0164-01	-6	-7	-12	-15	-12
IHuS#ABL-0166-01	0	4	-3	-10	-8
IHuS#ABL-0167-01	323	186	72	36	7
IHuS#ABL-0168-01	-5	-7	-9	-12	-9
IHuS#ABL-0169-01	23	-7	-8	-11	-8
IHuS#ABL-0170-01	258	11	1	-3	-4
IHuS#ABL-0174-01	17	4	-8	-11	-9
IHuS#ABL-0175-01	43	63	40	5	-4
ABL-0039-01_C	551	205	57	38	16
ABL-0041-01_C	77	24	0	-6	-8
ABL-0045-01_C	551	202	57	39	15

图13(续)

样品	参照 A	参照 A-A	参照 A(L11V, V89L, S101G)-A	参照 A(L11V, V89L, S104A)-A	参照 A(L11V, V89L, S101E)-A
ABL-0053-01_C	317	48	8	4	-1
ABL-0054-01_C	390	120	17	6	0
ABL-0062-01_C	437	242	59	30	10
IHuS#29Sep2011Ind14F	251	70	34	23	4
IHuS#29Sep2011Ind39F	191	104	51	23	4
IHuS#29Sep2011Ind43M	83	4	-3	-6	-6
IHuS#29Sep2011Ind44F	479	186	75	32	7
IHuS#P6012314 A20	170	42	-1	-6	-5
IHuS#P7012314 A06	254	75	29	11	2
IHuS#P7012314 A12	246	109	1	-1	-2
IHuS#ABL-0195-01	361	196	32	13	3
IHuS#ABL-0208-01	462	151	81	51	16
IHuS#ABL-0184-01	299	89	24	7	-2
IHuS#04APR2012Ind05m	165	101	13	2	-7
IHuS#04APR2012Ind06m	205	168	22	7	-2
IHuS#04APR2012Ind07m	134	101	4	-2	-4
IHuS#04APR2012Ind09m	193	149	14	3	-2
IHuS#04APR2012Ind10m	227	186	15	5	0
IHuS#04APR2012Ind03F	399	113	34	20	7
IHuS#04APR2012Ind04F	*90*	*-207*	*-184*	*-175*	*-104*
IHuS#04APR2012Ind15F	281	236	22	10	-2
IHuS#04APR2012Ind27F	329	296	55	33	6
IHuS#04APR2012Ind29F	273	222	19	3	-2
IHuS#04APR2012Ind31F	268	198	86	49	10
IHuS#04APR2012Ind40F	288	141	4	-1	-4

图13(续)

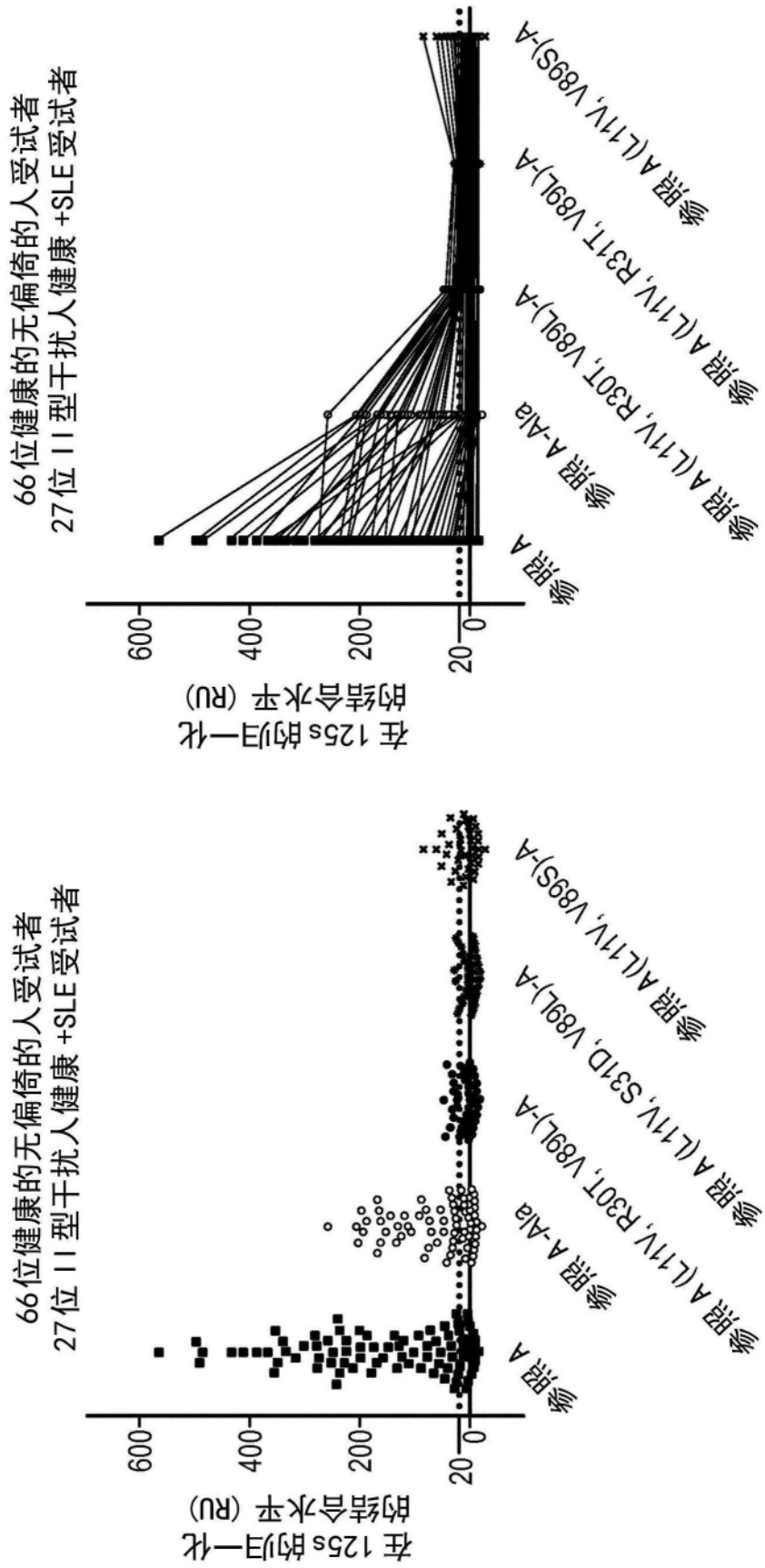

66位健康的无偏倚的人受试者
27位II型干扰人健康+SLE受试者
在125s的归一化的结合水平（RU）
600
400
200
20
0
缪昔A
缪昔A-Ala
缪昔A(L111V, R30T, V89L)-A
缪昔A(L111V, S31D, V89L)-A
缪昔A(L111V, V89S)-A
66位健康的无偏倚的人受试者
27位II型干扰人健康+SLE受试者
在125s的归一化的结合水平（RU）
600
400
200
20
0
缪昔A
缪昔A-Ala
缪昔A(L111V, R30T, V89L)-A
缪昔A(L111V, R31T, V89L)-A
缪昔A(L111V, V89S)-A

图14

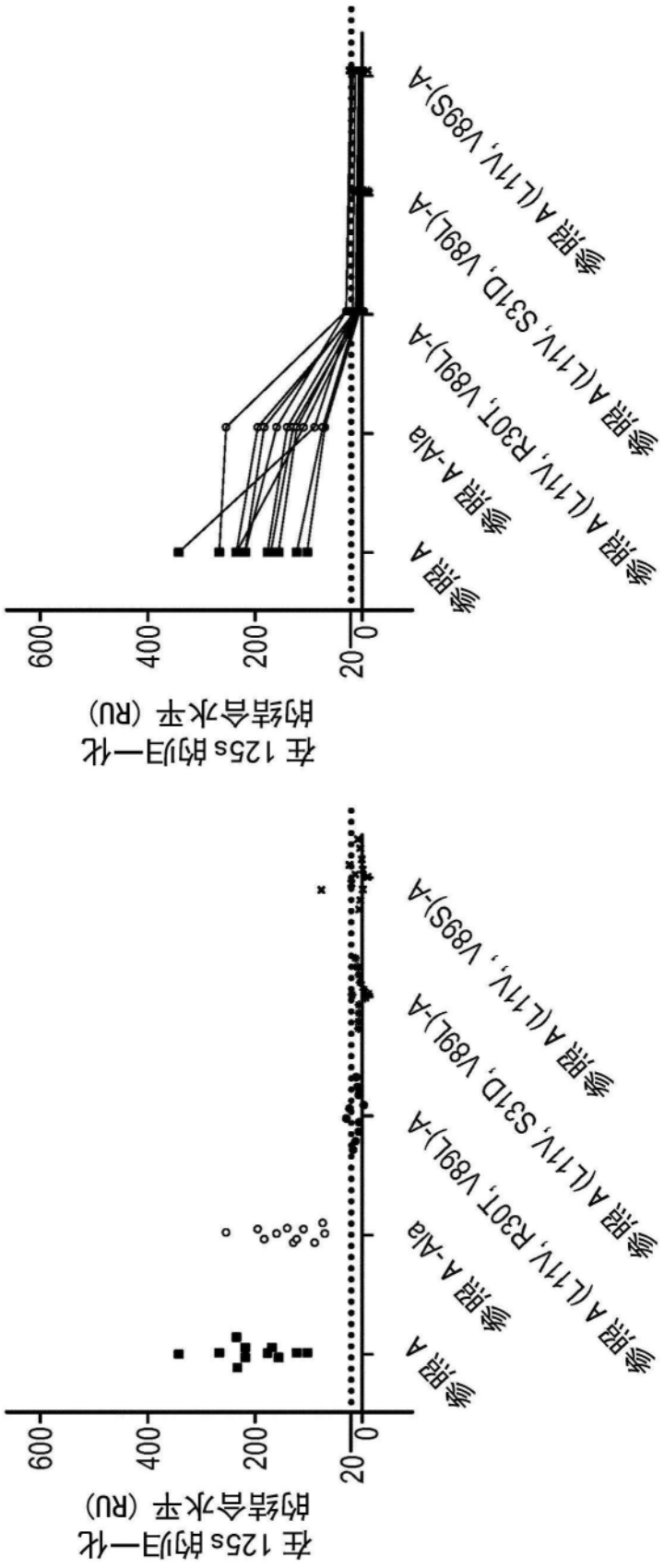

在 125s 的归一化
的结合水平 (RU)
600
400
200
0
-20
参照 A
参照 A-Ala
参照 A (L11V, R30T, V89L)-A
参照 A (L11V, S31D, V89L)-A
参照 A (L11V, V89S)-A
在 125s 的归一化
的结合水平 (RU)
600
400
200
0
-20
参照 A
参照 A-Ala
参照 A (L11V, R30T, V89L)-A
参照 A (L11V, S31D, V89L)-A
参照 A (L11V, V89S)-A

图15

样品	在125的归一化的Pre-Ab结合水平RU				
	参照A	参照A-A	参照A(L11V, R30T, V89L)-A	参照A(L11V, S31D, V89L)-A	参照A(L11V, V89S)-A
IHuS#ABL-0042-02	77	-4	-9	-7	-13
IHuS#ABL-0088-03	172	38	14	9	27
IHuS#ABL-0137-01	24	-4	-6	-9	-13
IHuS#ABL-0138-01	1	-8	-10	-7	-12
IHuS#ABL-0139-01	39	2	-11	-7	-15
IHuS#ABL-0141-01	4	-3	-10	-12	-11
IHuS#ABL-0149-01	4	-1	0	0	-3
IHuS#ABL-0150-01	29	-9	0	-1	-4
IHuS#ABL-0151-01	111	0	-3	-6	-10
IHuS#ABL-0152-01	48	-4	-7	-6	-12
IHuS#ABL-0153-01	186	72	1	-1	9
IHuS#ABL-0154-01	-2	-3	-9	-12	-13
IHuS#ABL-0159-01	9	-6	-8	-5	-9
IHuS#ABL-0160-01	0	-14	-5	-5	-6
IHuS#ABL-0161-01	-4	-12	-8	-9	-11
IHuS#ABL-0162-01	-7	-4	-11	-8	-13
IHuS#ABL-0148-01	360	6	-8	-7	-13
IHuS#ABL-0163-01	333	30	6	-1	8
IHuS#ABL-0171-01	-4	-6	-9	-6	-9
IHuS#ABL-0172-01	71	9	-1	-3	-2
IHuS#ABL-0218-01	65	-2	-8	-9	-12
IHuS#ABL-0040-03	347	28	4	0	3
IHuS#ABL-0090-02	478	200	31	16	42
IHuS#ABL-0173-01	277	28	-2	-7	-6
IHuS#ABL-0188-01	3	-1	-7	-5	-7
IHuS#ABL-0006-02	554	203	46	29	61
IHuS#ABL-0189-01	5	-11	-8	-9	-15
IHuS#ABL-0190-01	-2	-6	-11	-8	-12
IHuS#ABL-0191-01	-6	-8	-12	-9	-15
IHuS#ABL-0192-01	9	-3	-10	-12	-14
IHuS#ABL-0198-01	13	-1	-3	-2	-3
IHuS#ABL-0165-01	249	9	1	-2	-4
IHuS#ABL-0199-01	234	25	4	-2	-3
IHuS#ABL-0200-01	13	-4	-10	-8	-12
IHuS#ABL-0201-01	33	-2	-8	-7	-13

图16

样品	参照 A	参照 A-A	参照 A(L11V, R30T, V89L)-A	参照 A(L11V, S31D, V89L)-A	参照 A(L11V, V89S)-A
IHuS#ABL-0202-01	126	13	5	-3	0
IHuS#ABL-0044-02	-9	-7	-7	-4	-8
IHuS#ABL-0209-01	15	-9	-2	-2	3
IHuS#ABL-0210-01	-5	-18	-13	-13	-17
IHuS#ABL-0211-01	41	2	-8	-7	-12
IHuS#ABL-0212-01	119	30	-1	-2	8
IHuS#ABL-0213-01	4	-3	-9	-12	-13
IHuS#ABL-0183-01	348	107	6	3	1
IHuS#ABL-0005-06	8	-3	-2	-3	1
IHuS#ABL-0219-01	5	-16	-12	-14	-16
IHuS#ABL-0221-01	21	-3	-14	-12	-22
IHuS#ABL-0222-01	131	10	-7	-7	-11
IHuS#ABL-0223-01	298	131	15	3	38
IHuS#ABL-0142-01	22	-8	-10	-10	-12
IHuS#ABL-0143-01	21	0	-1	-4	-3
IHuS#ABL-0144-01	89	5	-4	-8	-12
IHuS#ABL-0145-01	93	-2	-7	-6	-12
IHuS#ABL-0146-01	62	-2	-10	-9	-12
IHuS#ABL-0147-01	197	47	-3	-6	4
IHuS#ABL-0031-04	*15*	*7*	*9*	*3*	*24*
IHuS#ABL-0047-02	34	-11	-4	-5	-5
IHuS#ABL-0155-01	46	-12	-10	-12	-17
IHuS#ABL-0156-01	76	11	-4	-4	-3
IHuS#ABL-0157-01	273	42	-1	-1	0
IHuS#ABL-0158-01	244	23	-2	-7	-6
IHuS#ABL-0164-01	-8	-7	-7	-5	-8
IHuS#ABL-0166-01	-5	-1	0	-2	0
IHuS#ABL-0167-01	273	158	33	17	84
IHuS#ABL-0168-01	-6	-3	-7	-6	-9
IHuS#ABL-0169-01	19	-9	-12	-10	-16
IHuS#ABL-0170-01	238	10	-6	-9	-7
IHuS#ABL-0174-01	7	0	-7	-5	-9
IHuS#ABL-0175-01	23	35	11	2	33
ABL-0039-01_C	481	162	44	25	33
ABL-0041-01_C	53	17	-3	-5	-5
ABL-0045-01_C	486	164	31	19	25

图16(续)

样品	参照 A	参照 A-A	参照 A(L11V, R30T, V89L)-A	参照 A(L11V, S31D, V89L)-A	参照 A(L11V, V89S)-A
ABL-0053-01_C	255	33	0	-4	-3
ABL-0054-01_C	329	91	10	6	6
ABL-0062-01_C	380	189	42	21	51
IHuS#29Sep2011Ind14F	196	47	24	10	3
IHuS#29Sep2011Ind39F	146	79	19	12	18
IHuS#29Sep2011Ind43M	56	-2	-8	-7	-8
IHuS#29Sep2011Ind44F	424	152	31	15	17
IHuS#P6012314 A20	134	31	-1	0	0
IHuS#P7012314 A06	209	53	20	8	13
IHuS#P7012314 A12	195	82	7	-2	-2
IHuS#ABL-0195-01	311	166	18	11	11
IHuS#ABL-0208-01	404	118	36	24	52
IHuS#ABL-0184-01	224	59	2	-6	7
IHuS#04APR2012Ind05m	121	74	5	4	7
IHuS#04APR2012Ind06m	168	130	11	6	12
IHuS#04APR2012Ind07m	101	71	-1	-4	-6
IHuS#04APR2012Ind09m	155	123	6	2	3
IHuS#04APR2012Ind10m	177	142	3	2	-2
IHuS#04APR2012Ind03F	343	88	16	7	19
IHuS#04APR2012Ind04F	*0*	*-225*	*-148*	*-142*	*-286*
IHuS#04APR2012Ind15F	233	195	11	5	8
IHuS#04APR2012Ind27F	268	254	25	11	22
IHuS#04APR2012Ind29F	220	183	7	3	1
IHuS#04APR2012Ind31F	220	160	29	18	2
IHuS#04APR2012Ind40F	236	110	-3	-8	-11

图16(续)

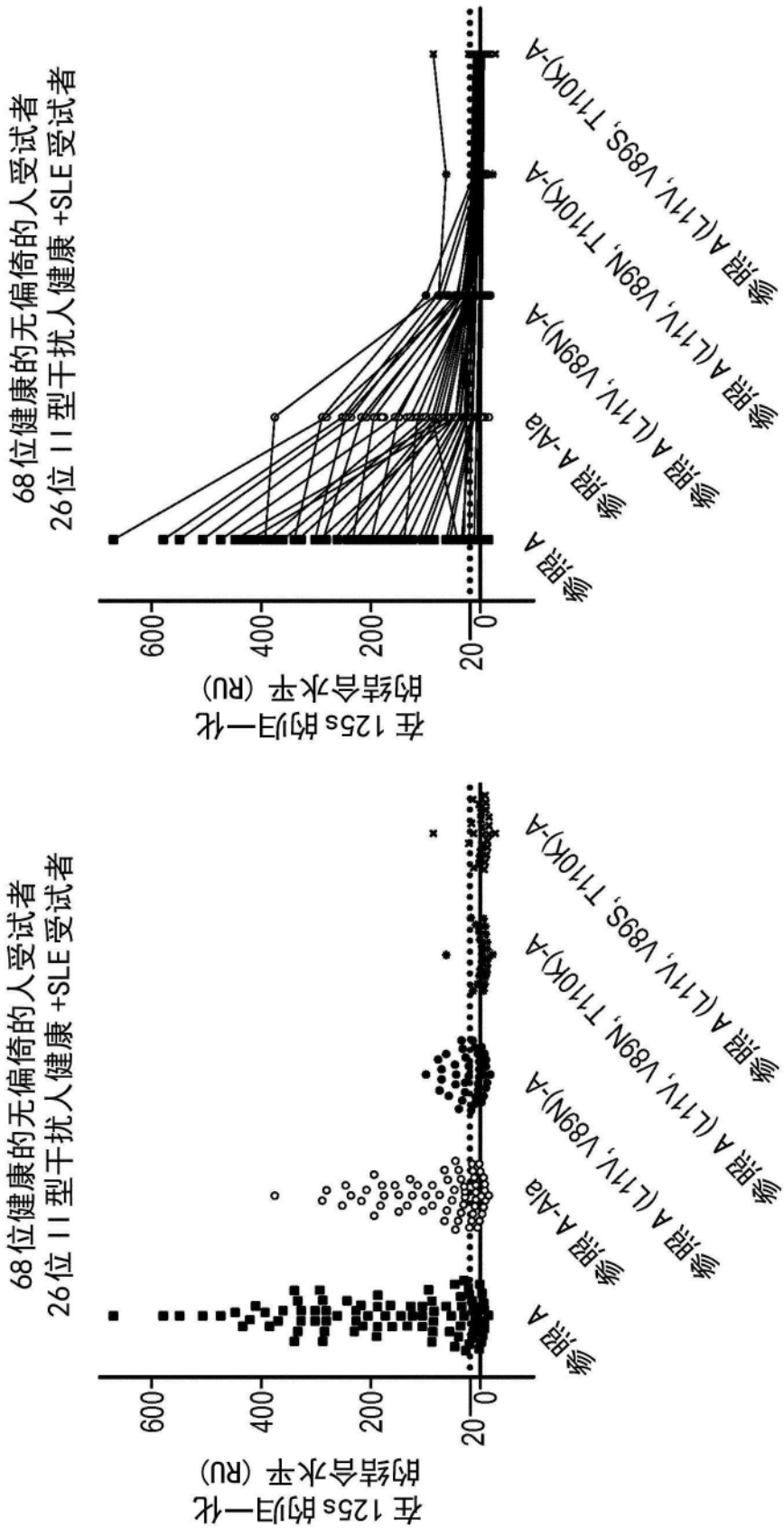

68位健康的无偏倚的人受试者
26位II型干扰人健康+SLE受试者
在125s的归一化
的结合水平（RU）
600
400
200
0
20
缪勒A
缪勒A-Ala
缪勒A(L11V, V89N)-A
缪勒A(L11V, V89N, T110K)-A
缪勒A(L11V, V89S, T110K)-A
68位健康的无偏倚的人受试者
26位II型干扰人健康+SLE受试者
在125s的归一化
的结合水平（RU）
600
400
200
0
20
缪勒A
缪勒A-Ala
缪勒A(L11V, V89N)-A
缪勒A(L11V, V89N, T110K)-A
缪勒A(L11V, V89S, T110K)-A

图17

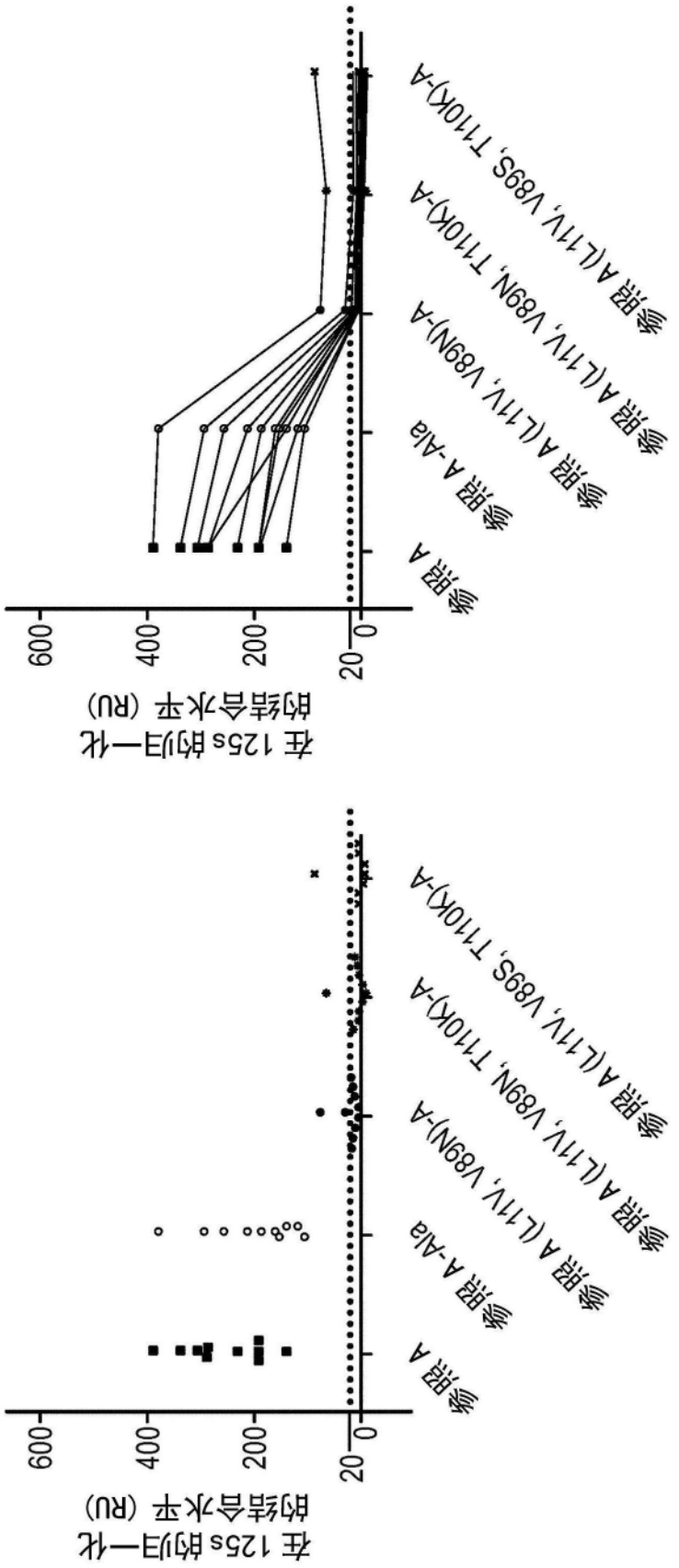

在 125s 的归一化
的结合水平 (RU)
600
400
200
0
-20
缬 跟 A
缬 跟 A-Ala
缬 跟 A (L111V, V89N)-A
缬 跟 A (L111V, V89N, T110K)-A
缬 跟 A (L111V, V89S, T110K)-A

图18

样品	在125的归一化的Pre-Ab结合水平RU				
	参照A	参照A-A	参照A(L11V,V89N)-A	参照A(L11V,V89N,T110K)-A	参照A(L11V,V89S,T110k)-A
IHuS#ABL-0042-02	-1	-10	-11	-12	-11
IHuS#ABL-0088-03	221	70	50	-2	-3
IHuS#ABL-0137-01	50	13	-2	-5	-5
IHuS#ABL-0138-01	13	-7	-8	-9	-9
IHuS#ABL-0139-01	59	9	-3	-3	-7
IHuS#ABL-0141-01	4	-3	-2	1	-1
IHuS#ABL-0149-01	110	-2	-11	-11	-12
IHuS#ABL-0150-01	38	5	-5	-9	-7
IHuS#ABL-0151-01	150	18	-1	-9	-9
IHuS#ABL-0152-01	65	-3	-8	-13	-15
IHuS#ABL-0153-01	248	103	29	4	3
IHuS#ABL-0154-01	-1	-4	-4	-4	-5
IHuS#ABL-0159-01	24	-5	-6	-10	-10
IHuS#ABL-0160-01	4	3	-2	-8	-6
IHuS#ABL-0161-01	6	8	-2	-7	-7
IHuS#ABL-0162-01	-6	-1	-8	-11	-12
IHuS#ABL-0148-01	440	14	1	1	-1
IHuS#ABL-0163-01	417	44	31	-1	-6
IHuS#ABL-0171-01	1	-6	-11	-11	-11
IHuS#ABL-0172-01	92	31	-2	-9	-8
IHuS#ABL-0218-01	99	19	-5	-9	-9
IHuS#ABL-0040-03	427	41	18	-2	-4
IHuS#ABL-0090-02	558	252	79	-2	-8
IHuS#ABL-0173-01	333	39	7	3	4
IHuS#ABL-0188-01	12	0	-9	-6	-3
IHuS#ABL-0006-02	678	286	103	2	-3
IHuS#ABL-0189-01	17	2	-6	-7	-7
IHuS#ABL-0190-01	2	-4	-8	-9	-11
IHuS#ABL-0191-01	-7	-7	-9	-9	-10
IHuS#ABL-0192-01	16	-3	-7	-8	-8
IHuS#ABL-0198-01	24	1	-3	-5	-6
IHuS#ABL-0165-01	298	34	4	-3	-4
IHuS#ABL-0199-01	287	50	9	-9	-11
IHuS#ABL-0200-01	19	-2	-8	-10	-11
IHuS#ABL-0201-01	43	3	-1	-5	-6

图19

样品	参照 A	参照 A-A	参照 A(L11V, V89N)-A	参照 A(L11V, V89N, T110K)-A	参照 A(L11V, V89S, T110k)-A
IHuS#ABL-0202-01	178	19	37	-3	-6
IHuS#ABL-0044-02	-5	-6	-8	-6	-7
IHuS#ABL-0209-01	26	4	-2	-2	3
IHuS#ABL-0210-01	3	-6	-8	-10	-11
IHuS#ABL-0211-01	51	4	-6	-10	-13
IHuS#ABL-0212-01	169	51	24	16	15
IHuS#ABL-0213-01	10	-4	-6	-3	-4
IHuS#ABL-0183-01	400	131	8	-1	-4
IHuS#ABL-0005-06	17	21	3	-5	-4
IHuS#ABL-0219-01	15	0	-12	-12	-12
IHuS#ABL-0221-01	35	2	-16	-19	-21
IHuS#ABL-0222-01	209	23	4	1	0
IHuS#ABL-0223-01	376	181	82	-3	-9
IHuS#ABL-0142-01	40	-6	-14	-17	-23
IHuS#ABL-0143-01	32	9	5	-3	-1
IHuS#ABL-0144-01	128	15	1	-6	-9
IHuS#ABL-0145-01	133	-1	-8	-6	-9
IHuS#ABL-0146-01	88	5	-5	-7	-7
IHuS#ABL-0147-01	267	68	20	1	2
IHuS#ABL-0031-04	*42*	*11*	*-27*	*-57*	*-90*
IHuS#ABL-0047-02	56	7	-2	-7	-6
IHuS#ABL-0155-01	88	11	-2	-9	-10
IHuS#ABL-0156-01	111	16	-1	-11	-12
IHuS#ABL-0157-01	347	64	12	4	6
IHuS#ABL-0158-01	294	29	8	-3	-6
IHuS#ABL-0164-01	-7	-8	-10	-9	-9
IHuS#ABL-0166-01	-1	11	2	0	2
IHuS#ABL-0167-01	333	185	39	-7	-8
IHuS#ABL-0168-01	-6	-5	-8	-8	-8
IHuS#ABL-0169-01	29	-6	-6	-7	-8
IHuS#ABL-0170-01	294	13	7	0	-1
IHuS#ABL-0174-01	16	1	-10	-11	-12
IHuS#ABL-0175-01	40	80	49	10	16
ABL-0039-01_C	108	30	3	-6	-6
ABL-0041-01_C	91	33	4	-8	-11

图19(续)

样品	参照 A	参照 A-A	参照 A(L11V, V89N)-A	参照 A(L11V, V89N, T110K)-A	参照 A(L11V, V89S, T110k)-A
ABL-0045-01_C	586	223	61	5	1
ABL-0053-01_C	341	49	12	-3	-6
ABL-0054-01_C	346	91	11	-5	-7
ABL-0062-01_C	454	242	64	2	3
IHuS#29Sep2011Ind14F	230	65	13	0	-1
IHuS#29Sep2011Ind39F	223	127	48	-9	-11
IHuS#29Sep2011Ind43M	92	7	-3	-4	-6
IHuS#29Sep2011Ind44F	514	199	42	-5	-8
IHuS#P6012314 A20	166	39	-1	-5	-5
IHuS#P7012314 A06	192	56	20	-2	-2
IHuS#P7012314 A12	234		9	-6	-9
IHuS#ABL-0195-01	367	200	35	-2	-4
IHuS#ABL-0208-01	481	153	76	0	-3
IHuS#ABL-0184-01	307	91	25	20	24
IHuS#04APR2012Ind05m	192	118	19	14	17
IHuS#04APR2012Ind06m	194	161	17	12	17
IHuS#04APR2012Ind07m	138	108	5	3	4
IHuS#04APR2012Ind09m	192	153	12	6	7
IHuS#04APR2012Ind10m	232	188	10	4	6
IHuS#ABL-0176-01	13	-3	-4	-4	-5
IHuS#04APR2012Ind04F	*26*	*-262*	*-220*	*-248*	*-292*
IHuS#04APR2012Ind15F	339	295	29	-4	-4
IHuS#04APR2012Ind27F	390	381	74	65	87
IHuS#04APR2012Ind29F	307	257	14	-2	-5
IHuS#04APR2012Ind31F	287	213	16	1	2
IHuS#04APR2012Ind40F	291	139	2	-4	-7

图19(续)

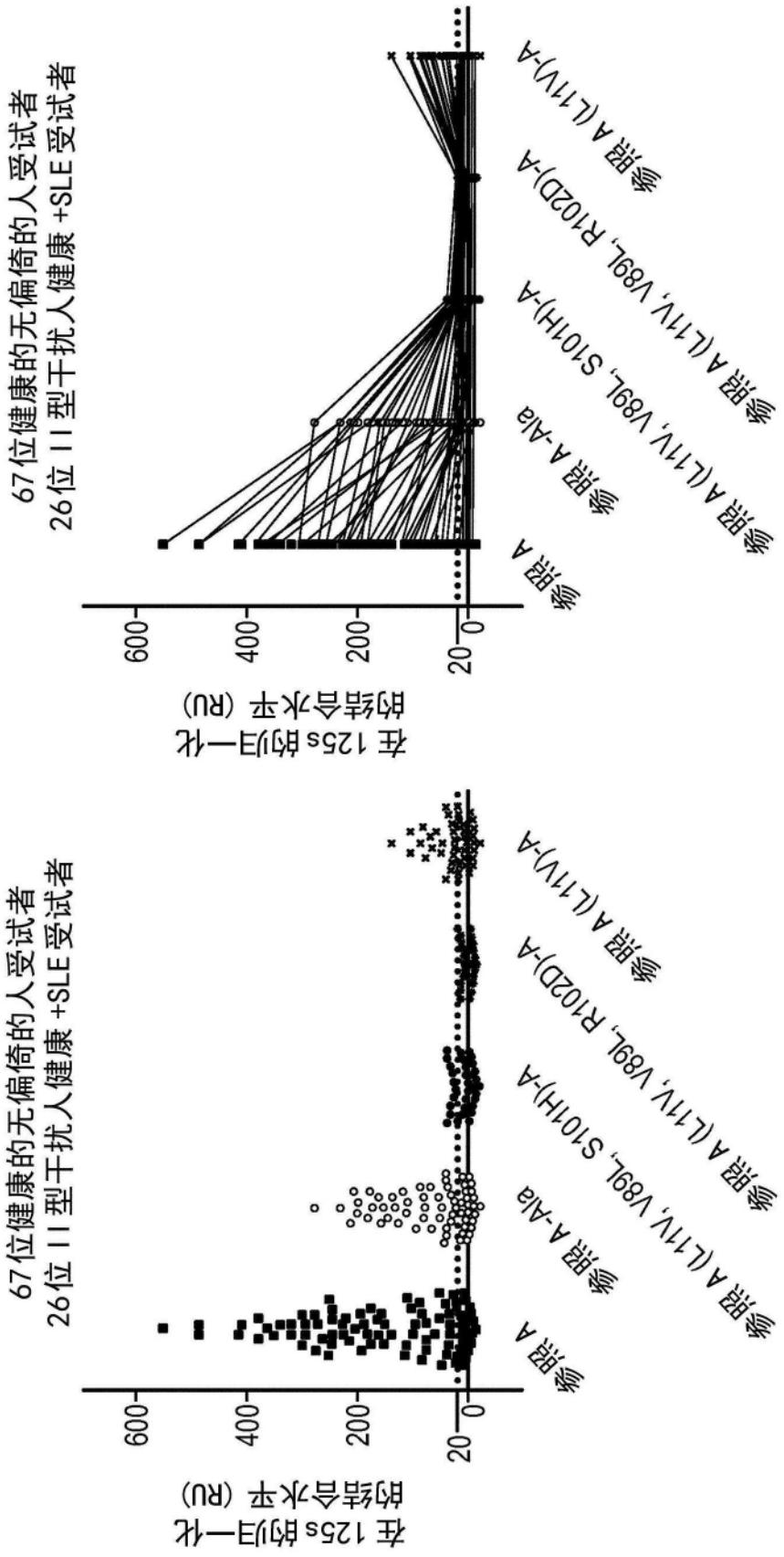

67位健康的无偏倚的人受试者
26位II型干扰人健康+SLE受试者
在125s的归一化的结合水平（RU）
600
400
200
0
20
豚鼠A
豚鼠A-Ala
豚鼠A(L111V, V89L, S101H)-A
豚鼠A(L111V, V89L, R102D)-A
豚鼠A(L111V)-A
67位健康的无偏倚的人受试者
26位II型干扰人健康+SLE受试者
在125s的归一化的结合水平（RU）
600
400
200
0
20
豚鼠A
豚鼠A-Ala
豚鼠A(L111V, V89L, S101H)-A
豚鼠A(L111V, V89L, R102D)-A
豚鼠A(L111V)-A

图20

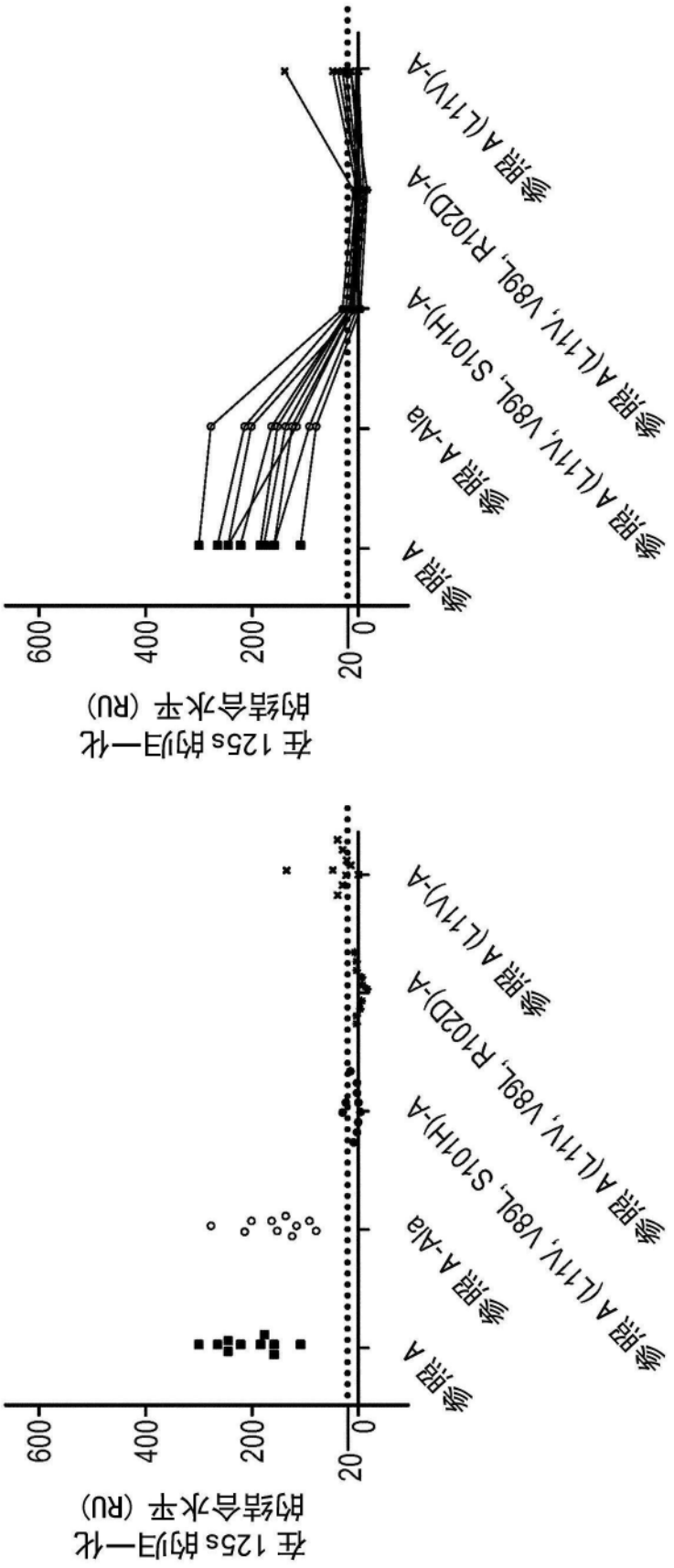

在 125s 的归一化
的结合水平 (RU)
600
400
200
0
20
多照 A
多照 A-Ala
多照 A (L11V, V89L, S101H)-A
多照 A (L11V, V89L, R102D)-A
多照 A (L11V)-A

图21

样品	在125的归一化的Pre-Ab结合水平RU				
	参照A	参照A-A	参照A(L11V, V89L, S101H)-A	参照A(L11V, V89L, R102D)-A	参照A(L11V)-A
IHuS#ABL-0042-02	-4	-10	-15	-13	-16
IHuS#ABL-0088-03	194	50	10	-2	34
IHuS#ABL-0137-01	40	7	-7	-7	-10
IHuS#ABL-0138-01	10	-9	-11	-7	-10
IHuS#ABL-0139-01	51	3	-12	-12	-9
IHuS#ABL-0141-01	-2	-7	-13	-12	-10
IHuS#ABL-0149-01	83	-6	-16	-8	-16
IHuS#ABL-0150-01	33	-16	-14	-12	-14
IHuS#ABL-0151-01	139	-1	-9	-4	-10
IHuS#ABL-0152-01	60	-5	-14	-12	-13
IHuS#ABL-0153-01	221	77	-10	-13	13
IHuS#ABL-0154-01	-10	-12	-13	-14	-13
IHuS#ABL-0159-01	20	-7	-14	-7	-9
IHuS#ABL-0160-01	-2	-20	-14	-11	-16
IHuS#ABL-0161-01	2	-12	-12	-9	-8
IHuS#ABL-0162-01	-4	-6	-12	-8	-11
IHuS#ABL-0148-01	366	7	-8	-10	-10
IHuS#ABL-0163-01	344	30	8	0	16
IHuS#ABL-0171-01	2	-8	-15	-10	-13
IHuS#ABL-0172-01	82	10	-4	-11	-14
IHuS#ABL-0218-01	90	7	-5	-7	-6
IHuS#ABL-0040-03	382	40	6	2	10
IHuS#ABL-0090-02	492	231	37	14	82
IHuS#ABL-0173-01	295	26	-3	-6	-5
IHuS#ABL-0188-01	10	-5	-17	-9	-12
IHuS#ABL-0006-02	556	207	36	18	85
IHuS#ABL-0189-01	9	-12	-12	-6	-8
IHuS#ABL-0190-01	4	-7	-14	-7	-11
IHuS#ABL-0191-01	-10	-13	-17	-16	-15
IHuS#ABL-0192-01	11	-9	-12	-10	-12
IHuS#ABL-0198-01	19	-7	-17	-9	-10
IHuS#ABL-0165-01	280	5	-7	-4	-10
IHuS#ABL-0199-01	252	29	-15	3	6
IHuS#ABL-0200-01	18	-6	-12	-9	-13
IHuS#ABL-0201-01	38	-2	-9	-11	-2

图22

样品	参照 A	参照 A-A	参照 A(L11V, V89L, S101H)-A	参照 A(L11V, V89L, R102D)-A	参照 A(L11V)-A
IHuS#ABL-0202-01	153	11	6	-7	16
IHuS#ABL-0044-02	-9	-14	-17	-11	-15
IHuS#ABL-0209-01	*17*	*76*	*63*	*29*	*43*
IHuS#ABL-0210-01	-1	-20	-19	-3	-11
IHuS#ABL-0211-01	50	-1	-13	-7	-12
IHuS#ABL-0212-01	151	38	-2	-11	18
IHuS#ABL-0213-01	3	-10	-12	-12	-12
IHuS#ABL-0183-01	352	109	-2	1	3
IHuS#ABL-0005-06	12	-3	-9	-6	-3
IHuS#ABL-0219-01	10	-13	-15	-1	-9
IHuS#ABL-0221-01	33	-1	-16	-11	-16
IHuS#ABL-0222-01	179	13	-8	-11	-7
IHuS#ABL-0223-01	320	158	18	-4	24
IHuS#ABL-0142-01	31	-10	-21	-14	-21
IHuS#ABL-0143-01	25	-7	-6	-6	-6
IHuS#ABL-0144-01	111	3	-9	-2	-7
IHuS#ABL-0145-01	113	-2	-9	-5	-11
IHuS#ABL-0146-01	76	2	-9	-10	-9
IHuS#ABL-0147-01	230	64	4	-3	12
IHuS#ABL-0031-04	*-15*	*-4*	*-40*	*-33*	*-33*
IHuS#ABL-0047-02	47	-12	-5	-5	-9
IHuS#ABL-0155-01	74	-8	-6	-3	-4
IHuS#ABL-0156-01	99	12	-7	-6	-3
IHuS#ABL-0157-01	304	53	1	-5	3
IHuS#ABL-0158-01	250	23	0	-2	-1
IHuS#ABL-0164-01	-9	-12	-16	-12	-12
IHuS#ABL-0166-01	-5	-10	-7	-6	-7
IHuS#ABL-0167-01	274	146	25	14	103
IHuS#ABL-0168-01	-6	-7	-11	-8	-10
IHuS#ABL-0169-01	21	-11	-12	-11	-11
IHuS#ABL-0170-01	248	6	-5	-4	-4
IHuS#ABL-0174-01	13	-7	-16	-11	-11
IHuS#ABL-0175-01	34	37	-2	-5	44
ABL-0039-01_C	100	13	-8	0	-6
ABL-0041-01_C	95	28	-7	-6	-3
ABL-0045-01_C	489	178	38	11	67
ABL-0053-01_C	277	40	3	-8	4

图22(续)

样品	参照 A	参照 A-A	参照 A(L11V, V89L, S101H)-A	参照 A(L11V, V89L, R102D)-A	参照 A(L11V)-A
ABL-0054-01_C	297	80	0	-1	5
ABL-0062-01_C	381	201	28	13	57
IHuS#29Sep2011Ind14F	206	47	15	8	25
IHuS#29Sep2011Ind39F	196	112	22	11	103
IHuS#29Sep2011Ind43M	75	1	-6	-8	-3
IHuS#29Sep2011Ind44F	419	181	31	8	65
IHuS#P6012314 A20	158	40	0	0	-2
IHuS#P7012314 A06	183	42	8	1	15
IHuS#P7012314 A12	215	86	3	6	3
IHuS#ABL-0195-01	324	173	13	3	27
IHuS#ABL-0208-01	412	132	31	9	76
IHuS#ABL-0184-01	257	66	-3	-8	13
IHuS#04APR2012Ind05m	162	94	-2	-4	28
IHuS#04APR2012Ind06m	178	137	10	3	48
IHuS#04APR2012Ind07m	111	79	3	2	22
IHuS#04APR2012Ind09m	162	127	0	-4	30
IHuS#04APR2012Ind10m	188	154	1	-5	22
IHuS#ABL-0176-01	4	-11	-12	-11	-14
IHuS#04APR2012Ind04F	*151*	*-142*	*-54*	*-11*	*-155*
IHuS#04APR2012Ind15F	265	214	15	3	39
IHuS#04APR2012Ind27F	302	280	32	7	138
IHuS#04APR2012Ind29F	248	202	3	-4	17
IHuS#04APR2012Ind31F	225	163	23	1	38
IHuS#04APR2012Ind40F	245	118	2	-1	2

图22(续)

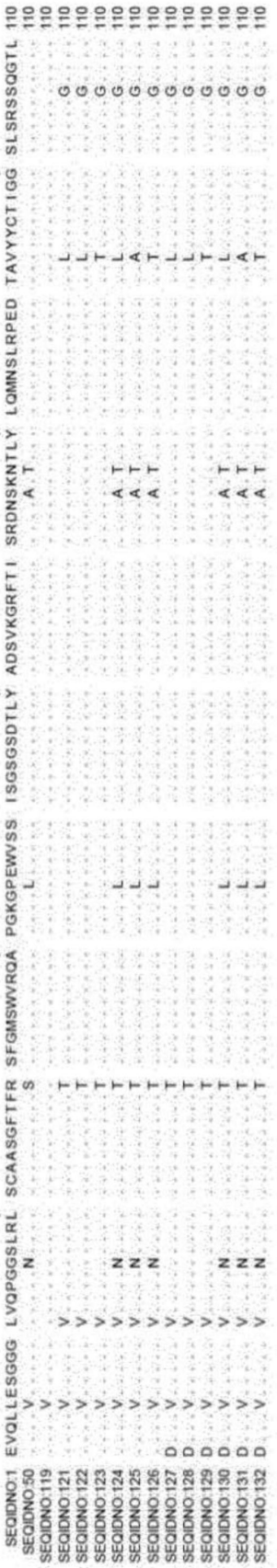

SEQIDNO:1 EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFR SFGMSWVRQA PGKGPEWVSS ISGSGSDTLY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRPED TAVYYCTIGG SLSRSSQGTL 110
SEQIDNO:50 V N S L A T 110
SEQIDNO:119 V V L A T G 110
SEQIDNO:121 V V T L L G 110
SEQIDNO:122 V V T L L G 110
SEQIDNO:123 V V T T G 110
SEQIDNO:124 V N T L A T L G 110
SEQIDNO:125 V N T L A T A G 110
SEQIDNO:126 V N T L A T T G 110
SEQIDNO:127 D V T L L G 110
SEQIDNO:128 D V T L L G 110
SEQIDNO:129 D V T T G 110
SEQIDNO:130 D V N T L A T L G 110
SEQIDNO:131 D V N T L A T A G 110
SEQIDNO:132 D V N T L A T T G 110
SEQIDNO:1 VTVSSA 116
SEQIDNO:50 - 115
SEQIDNO:119 - 115
SEQIDNO:121 116
SEQIDNO:122 116
SEQIDNO:123 116
SEQIDNO:124 116
SEQIDNO:125 116
SEQIDNO:126 116
SEQIDNO:127 116
SEQIDNO:128 116
SEQIDNO:129 116
SEQIDNO:130 116
SEQIDNO:131 116
SEQIDNO:132 116

图23

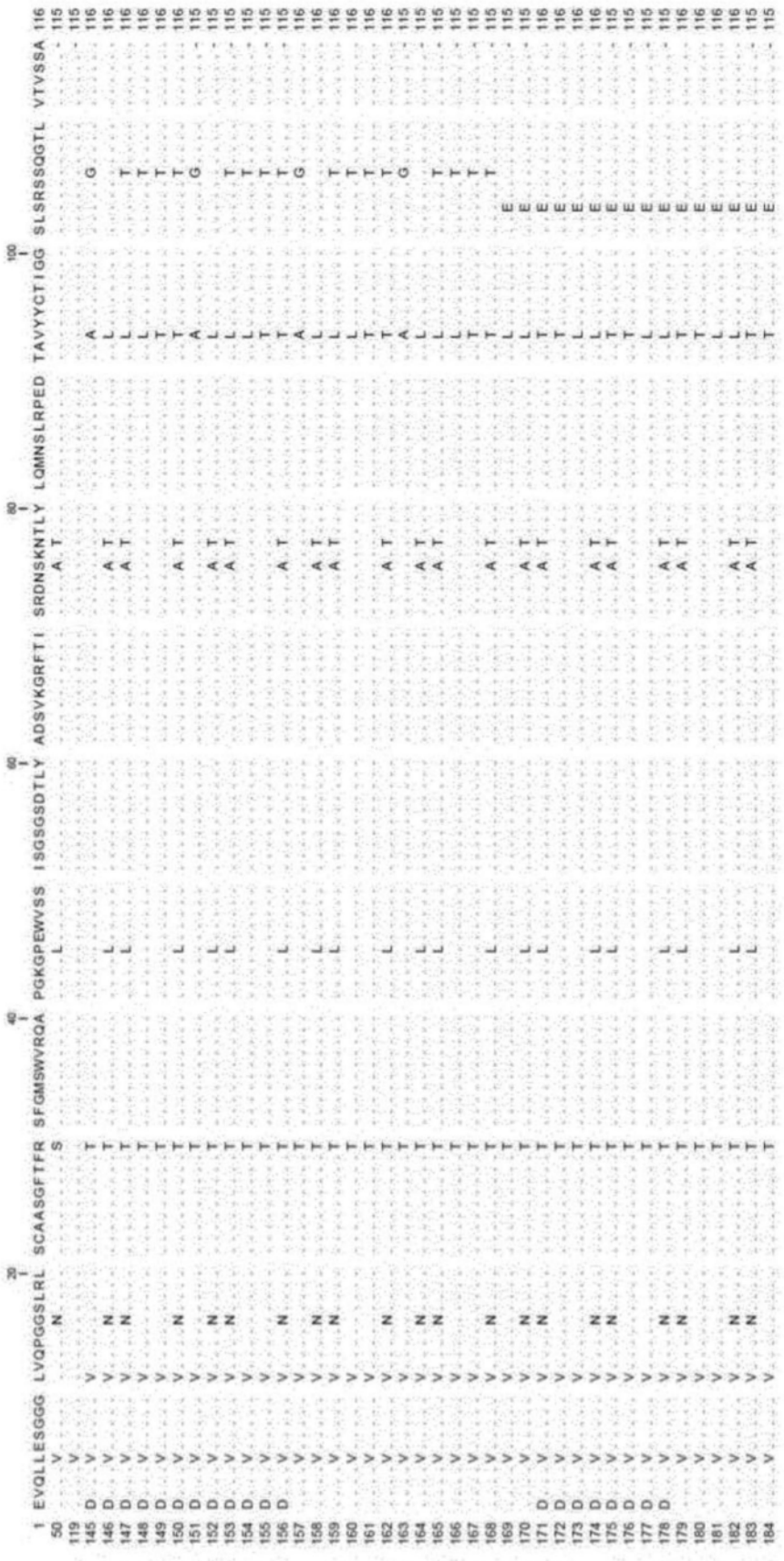

1 EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFR SFGMSWVRQA PGKGPEWVSS ISGSGSDTLY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRPED TAVYYCTIGG SLSRSSQGTL VTVSSA 116
50 V N S L A T - 115
119 V T - 115
145 D V T G - 116
146 D V N T L A T L T - 116
147 D V N T L A T L T T - 116
148 D V T L T T - 116
149 D V T T T - 116
150 D V N T L A T T T - 116
151 D V T A G - 115
152 D V N T L A T L T - 115
153 D V N T L A T L T T - 115
154 D V T L T T - 115
155 D V T T T - 115
156 D V N T L A T T T - 116
157 D V T G - 116
158 D V N T L A T L T - 116
159 D V N T L A T L T T - 116
160 D V T L T T - 116
161 D V N T L A T T T - 116
162 D V T T T - 116
163 D V N T L A T L T - 115
164 D V N T L A T L T T - 115
165 D V N T L A T L T T - 115
166 D V T L T T - 115
167 D V T T T - 115
168 D V T T T - 115
169 D V N T L A T L T E - 115
170 D V N T L A T L T E - 115
171 D V N T L A T L T E - 116
172 D V T L T E - 116
173 D V T T E - 116
174 D V N T L A T L T E - 116
175 D V N T L A T L T E - 115
176 D V T T E - 115
177 D V T T E - 115
178 D V N T L A T L T E - 115
179 D V N T L A T T E - 116
180 D V T T E - 116
181 D V T T E - 116
182 D V N T L A T L T E - 116
183 D V N T L A T T E - 115
184 D V T T E - 115

图24A

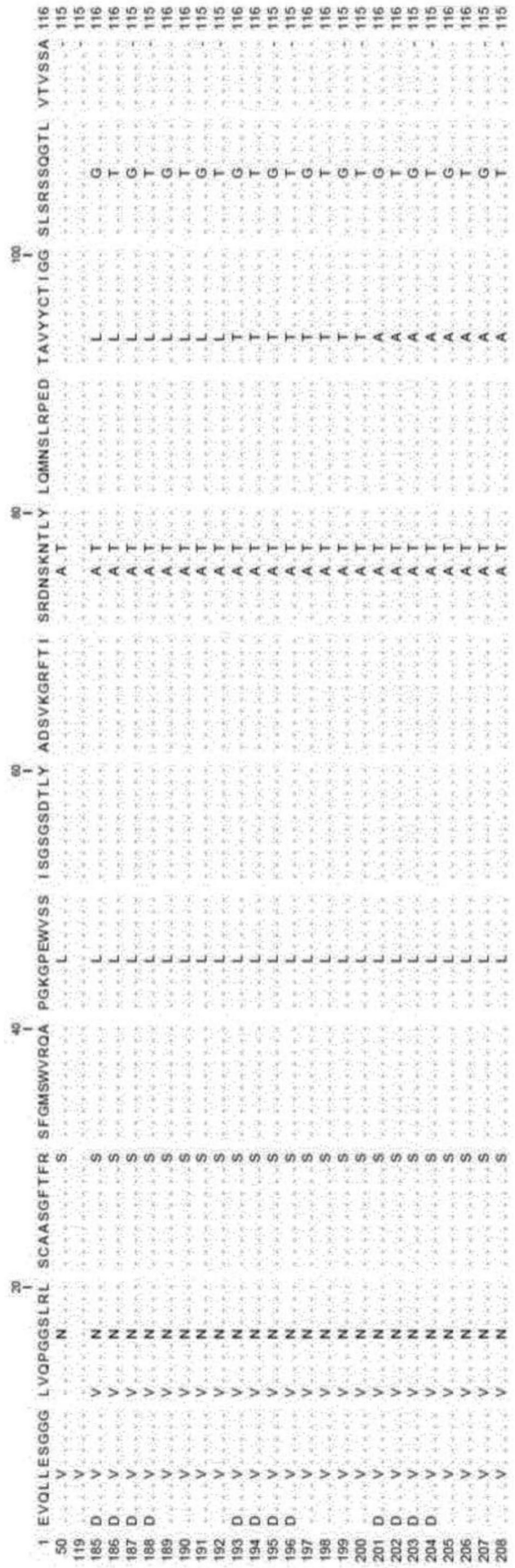


图24B

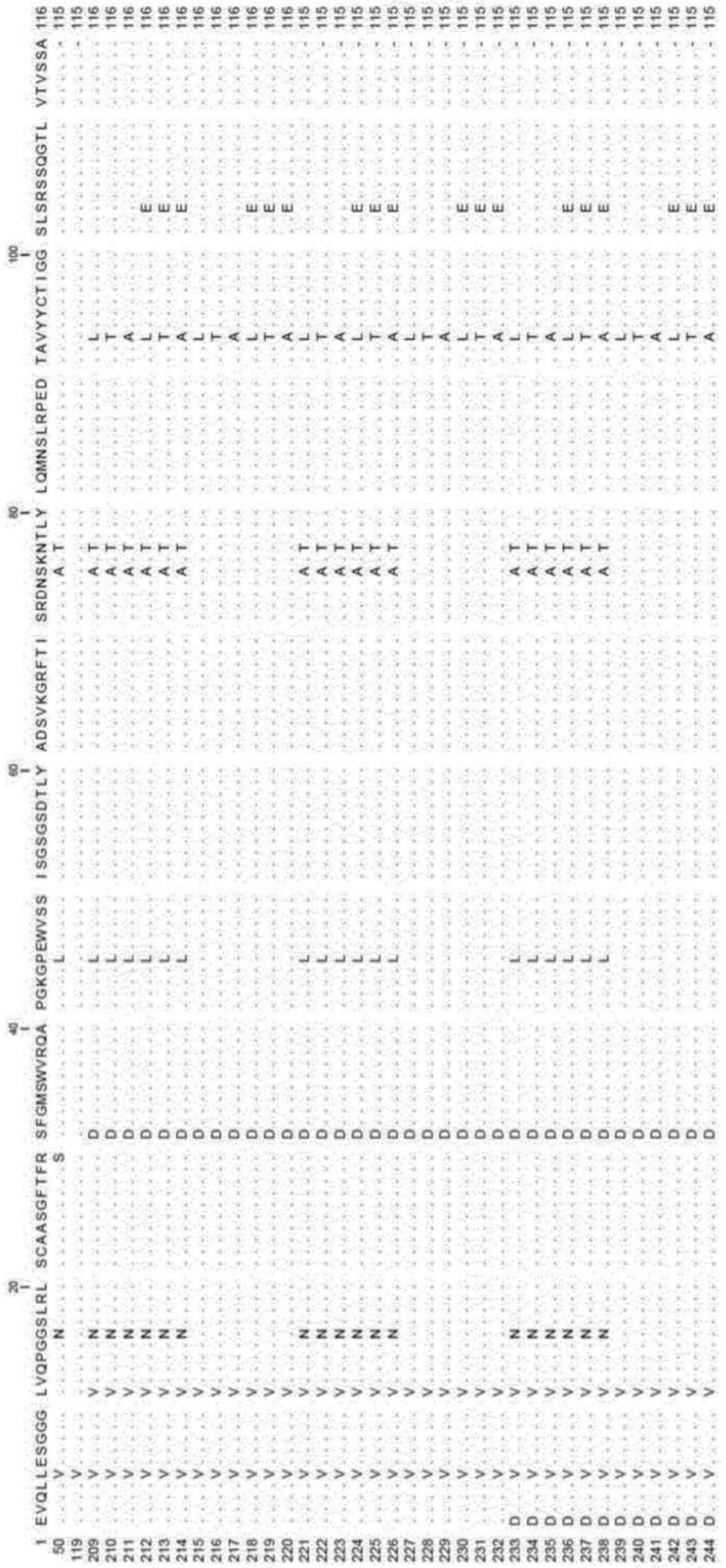


图24C

SEQ ID NO	在位置30处的氨基酸	L2豚鼠 SA			L3大鼠 SA			L4小鼠 SA			L5食蟹猴 SA			L6人 SA		
		ka [1/Ms]	kd [1/s]	KD [M]	ka [1/Ms]	kd [1/s]	KD [M]	ka [1/Ms]	kd [1/s]	KD [M]	ka [1/Ms]	kd [1/s]	KD [M]	ka [1/Ms]	kd [1/s]	KD [M]
245	S	7,1E+05	1,8E-02	2,6E-08	3,0E+05	3,6E-01	1,2E-06	6,7E+05	2,6E-02	3,8E-08	6,0E+05	1,8E-03	2,9E-09	6,3E+05	1,8E-03	2,9E-09
130	T	7,2E+05	2,7E-02	3,8E-08	3,8E+05	4,3E-01	1,1E-06	7,0E+05	5,6E-02	8,0E-08	5,8E+05	4,6E-03	7,8E-09	6,3E+05	4,5E-03	7,0E-09
131	T	7,3E+05	3,1E-02	4,2E-08	2,1E+05	4,9E-01	2,4E-06	7,2E+05	5,5E-02	7,6E-08	6,2E+05	3,7E-03	5,9E-09	7,1E+05	3,6E-03	5,1E-09
132	T	7,7E+05	3,4E-02	4,4E-08	1,4E+05	>5.0E-01	>3.6E-06	7,5E+05	6,2E-02	8,3E-08	6,0E+05	4,0E-03	6,6E-09	6,7E+05	3,9E-03	5,9E-09
10	R	1,2E+06	6,3E-03	5,1E-09	7,1E+05	1,3E-01	1,8E-07	1,1E+06	7,3E-03	6,8E-09	9,1E+05	8,1E-04	8,9E-10	1,0E+06	8,4E-04	8,3E-10
127	T	8,7E+05	7,5E-03	8,6E-09	4,5E+05	2,2E-01	4,9E-07	8,2E+05	1,7E-02	2,1E-08	6,9E+05	1,4E-03	2,1E-09	7,3E+05	1,4E-03	2,0E-09
145	T	7,9E+05	1,0E-02	1,3E-08	4,2E+05	2,3E-01	5,4E-07	7,5E+05	2,0E-02	2,7E-08	6,4E+05	1,5E-03	2,3E-09	6,9E+05	1,4E-03	2,1E-09
129	T	7,9E+05	9,8E-03	1,3E-08	4,3E+05	2,1E-01	4,9E-07	7,7E+05	2,1E-02	2,7E-08	6,4E+05	1,5E-03	2,4E-09	7,1E+05	1,5E-03	2,1E-09

图25