(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106573982 B
(45)授权公告日 2021.11.19

(21)申请号 201580044273.9
(22)申请日 2015.06.18
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106573982 A
(43)申请公布日 2017.04.19
(30)优先权数据
NL2013661 2014.10.21 NL
62/014,023 2014.06.18 US
62/133,624 2015.03.16 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.02.17
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2015/063748 2015.06.18
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/193452 EN 2015.12.23
(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 迪亚娜·范霍里克
埃里克·德普拉
弗兰克·卡米尔·德尔菲娜·韦尔东克
维尔勒·德拉诺特 丹尼尔·詹森
弗朗西斯·德康
马克·爱德华·拉巴迪亚
安·米哈伊尔
阿莉莎·K·沃特曼
(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021
代理人 吴小明
(51)Int.Cl.
C07K 16/28(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61P 37/02(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 19/02(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
A61P 17/06(2006.01)
A61P 1/00(2006.01)
A61P 11/06(2006.01)
A61P 17/00(2006.01)
A61P 37/08(2006.01)
A61P 13/12(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 3/04(2006.01)
(56)对比文件
CN 102180950 A,2011.09.14
Alvaro Duque.Expression of Kv1.3 potassium channels regulates density of cortical interneurons.《Dev Neurobiol》.2013,第73卷(第11期),第841-855页.
审查员 张智贤
权利要求书3页 说明书173页
序列表247页 附图48页

(54)发明名称

结合KV1.3的免疫球蛋白

(57)摘要

本发明涉及特异性结合Kv1.3的免疫球蛋白,并且更特别地涉及多肽,编码此种多肽的核酸;涉及用于制备此种多肽的方法;涉及组合物并且特别涉及包含此种多肽的药物组合物,所述药物组合物用于预防、治疗或诊断目的。特别地,本发明的免疫球蛋白抑制Kv1.3的活性。

CN 106573982 B

1.特异性结合钾通道3(Kv1.3)的EL1胞外环的重链免疫球蛋白单可变结构域,其中如在膜片钳测定中确定的,所述重链免疫球蛋白单可变结构域通过减少或甚至完全抑制钾离子从T细胞的流出来调节Kv1.3的活性,

其中所述重链免疫球蛋白单可变结构域由分别为FR1至FR4的4个框架区和分别为CDR1至CDR3的3个互补决定区组成,其中:

-CDR1是SEQ ID NO:182,CDR2是SEQ ID NO:269,并且CDR3是SEQ ID NO:397;

-CDR1是SEQ ID NO:182,CDR2是SEQ ID NO:269,并且CDR3是SEQ ID NO:394;

-CDR1是SEQ ID NO:181,CDR2是SEQ ID NO:268,并且CDR3是SEQ ID NO:393;

-CDR1是SEQ ID NO:181,CDR2是SEQ ID NO:268,并且CDR3是SEQ ID NO:395;

-CDR1是SEQ ID NO:181,CDR2是SEQ ID NO:268,并且CDR3是SEQ ID NO:396;

-CDR1是SEQ ID NO:181,CDR2是SEQ ID NO:270,并且CDR3是SEQ ID NO:393;

-CDR1是SEQ ID NO:183,CDR2是SEQ ID NO:268,并且CDR3是SEQ ID NO:393;

-CDR1是SEQ ID NO:184,CDR2是SEQ ID NO:268,并且CDR3是SEQ ID NO:393;

-CDR1是SEQ ID NO:185,CDR2是SEQ ID NO:271,并且CDR3是SEQ ID NO:398;

-CDR1是SEQ ID NO:182,CDR2是SEQ ID NO:541,并且CDR3是SEQ ID NO:394;

-CDR1是SEQ ID NO:182,CDR2是SEQ ID NO:541,并且CDR3是SEQ ID NO:397;

-CDR1是SEQ ID NO:182,CDR2是SEQ ID NO:549,并且CDR3是SEQ ID NO:394;或

-CDR1是SEQ ID NO:182,CDR2是SEQ ID NO:549,并且CDR3是SEQ ID NO:397。

2.根据权利要求1所述的重链免疫球蛋白单可变结构域,其中所述重链免疫球蛋白单可变结构域选自:VHH结构域,人源化的VHH结构域,和骆驼源化的VH结构域。

3.根据权利要求1所述的重链免疫球蛋白单可变结构域,其中所述重链免疫球蛋白单可变结构域是结构域抗体。

4.根据权利要求1所述的重链免疫球蛋白单可变结构域,其中所述重链免疫球蛋白单可变结构域选自由以下组成的组:具有SEQ ID NO:1-18、22、30、35、57、58、495、498、506、523-528和532-537的免疫球蛋白或与SEQ ID NO:1-18、22、30、35、57、58、495、498、506、523-528和532-537具有超过95%的序列同一性的免疫球蛋白。

5.根据权利要求1至2中任一项所述的重链免疫球蛋白单可变结构域,其中所述重链免疫球蛋白单可变结构域选自由以下组成的组:SEQ ID NO:1-18、22、30、35、57、58、495、498、506、523-528和532-537。

6.根据权利要求1至2中任一项所述的重链免疫球蛋白单可变结构域,其中所述Kv1.3是人Kv1.3。

7.多肽,所述多肽由彼此经由接头相连的至少两个根据权利要求1至6中任一项所述的重链免疫球蛋白单可变结构域组成。

8.根据权利要求7所述的多肽,其中所述至少两个重链免疫球蛋白单可变结构域可以是相同的或不同的。

9.根据权利要求7所述的多肽,其中所述接头选自下组:具有SEQ ID NO:479至494的接头。

10.根据权利要求7至9中任一项所述的多肽,其中所述多肽选自下组:具有SEQ ID NO:452-473、496-497和514-522的多肽或与SEQ ID NO:452-473、496-497和514-522具有超过

95%的序列同一性的多肽。

11.根据权利要求7至9中任一项所述的多肽，其中所述多肽选自由以下组成的组：SEQ ID NO:452-473、496-497和514-522。

12.构建体，所述构建体包含根据权利要求1至6中任一项所述的重链免疫球蛋白单可变结构域或根据权利要求7至11中任一项所述的多肽和为所述重链免疫球蛋白单可变结构域或多肽提供与相应的根据权利要求1至6中任一项所述的重链免疫球蛋白单可变结构域或根据权利要求7至11中任一项所述的多肽相比增加的半衰期的一个或多个其他基团、残基、部分或结合单元，其中为所述重链免疫球蛋白单可变结构域或多肽提供增加的半衰期的所述一个或多个其他基团、残基、部分或结合单元选自由以下组成的组：血清蛋白、能够与血清蛋白结合的结合单元和Fc部分。

13.根据权利要求12所述的构建体，其中所述能够与血清蛋白结合的结合单元是能够与血清蛋白结合的肽。

14.根据权利要求12所述的构建体，其中所述构建体选自由以下组成的组：具有SEQ ID NO:461-473、496-497和514-522的构建体或与SEQ ID NO:461-473、496-497和514-522具有超过95%的序列同一性的构建体。

15.根据权利要求12至14中任一项所述的构建体，其中所述构建体选自由以下组成的组：SEQ ID NO:461-473、496-497和514-522。

16.核酸，其编码根据权利要求1至6中任一项所述的重链免疫球蛋白单可变结构域、根据权利要求7至11中任一项所述的多肽或根据权利要求12至15中任一项所述的构建体。

17.包含根据权利要求16所述的核酸的表达载体。

18.包含根据权利要求16所述的核酸或根据权利要求17所述的表达载体的宿主细胞。

19.根据权利要求18所述的宿主细胞，其为细菌菌株或真菌生物。

20.根据权利要求18所述的宿主细胞，其为原核生物。

21.组合物，其包含至少一种根据权利要求1至6中任一项所述的重链免疫球蛋白单可变结构域、根据权利要求7至11中任一项所述的多肽、根据权利要求12至15中任一项所述的构建体或根据权利要求16所述的核酸。

22.根据权利要求21所述的组合物，其是药物组合物。

23.根据权利要求22所述的组合物，其还包含至少一种药用载体和/或辅剂。

24.根据权利要求23所述的组合物，其还包含一种或多种另外的药物活性多肽。

25.根据权利要求23所述的组合物，其还包含一种或多种另外的药物活性化合物。

26.根据权利要求23所述的组合物，其还包含至少一种药用稀释剂或赋形剂。

27.用于制备根据权利要求1至6中任一项所述的重链免疫球蛋白单可变结构域或根据权利要求7-11中任一项所述的多肽的方法，所述方法至少包括以下步骤：

a)在合适的宿主细胞或宿主生物或在另一种合适的表达系统中表达根据权利要求16所述的核酸。

28.根据权利要求27所述的方法，其中在步骤a)后接着是以下步骤：

b)分离和/或纯化根据权利要求1至6中任一项所述的重链免疫球蛋白单可变结构域，或根据权利要求7至11中任一项所述的多肽。

29.根据权利要求1至6中任一项所述的重链免疫球蛋白单可变结构域、根据权利要求7

至11中任一项所述的多肽、根据权利要求12至15中任一项所述的构建体或根据权利要求21至26中任一项所述的组合物在制备药物组合物中的用途，所述药物组合物用于预防和/或治疗选自以下的疾病、障碍或病症：多发性硬化、类风湿性关节炎、1型糖尿病、2型糖尿病、银屑病、炎性肠病、接触介导的皮炎、银屑病性关节炎、哮喘、再狭窄、系统性硬化、硬皮病、肾小球肾炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、舍格伦综合征、阿尔茨海默病、炎性骨吸收、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、肥胖、移植物抗宿主病、移植排斥、抗嗜中性粒细胞胞质抗体(ANCA)相关性血管炎(AAV)和葡萄膜炎。

30.根据权利要求1至6中任一项所述的重链免疫球蛋白单可变结构域、根据权利要求7至11中任一项所述的多肽、根据权利要求12至15中任一项所述的构建体或根据权利要求21至26中任一项所述的组合物在制备药物组合物中的用途，所述药物组合物用于预防和/或治疗迟发型超敏反应。

结合KV1.3的免疫球蛋白

发明领域

[0001] 本发明涉及结合Kv1.3的免疫球蛋白并且更特别地涉及多肽，所述多肽包含一个或多个这样的免疫球蛋白或基本上由其组成(在本文中也分别被称为“本发明的免疫球蛋白”和“本发明的多肽”)。

[0002] 本发明还涉及编码此种多肽的核酸(在本文中也被称为“本发明的核酸”;涉及用于制备此种多肽的方法;涉及表达或能够表达此种多肽的宿主细胞;涉及包含此种多肽、核酸和/或宿主细胞的组合物，并且尤其涉及包含此种多肽、核酸和/或宿主细胞的药物组合物;并且涉及多肽、核酸、宿主细胞和/或组合物特别地用于预防和/或治疗目的(如本文中提及的预防和/或治疗目的)的用途。

[0003] 由本文中的进一步描述，本发明的其他方面、实施方案、优势和应用将变得清楚。

背景技术

[0004] 离子通道是复杂的成孔膜蛋白，其控制离子穿过膜的选择性流出，由此允许电信号转导过程期间离子的快速移动。其存在于所有活细胞的膜中并且通过门控穿过细胞膜的离子流动而对于建立静息膜电位、形成动作电位和其他电信号是关键的。

[0005] 许多通道是门控的(即离子通道孔的开放和关闭)，这使得离子流动仅在响应于特定刺激例如配体结合、机械应力、pH或膜电压的情况下才被触发。因此，离子通道被以此归类。一大类响应于用于通道门控的跨细胞膜电位差的离子通道(例如，K，Na，Ca，HCN和TRP通道)具有若干结构相似性。这些通道被认为由共同的祖先进化而来并且一起被归类为“电压门控类(VGL)离子通道chanome”(Yu等，Pharmacol Rev 57(4):387-95,2005)。其他离子通道，如Cl通道，水通道蛋白和连接蛋白是完全分开进化的并且展示与VGL通道完全不同的结构性质。

[0006] Kv1.3通道是钾选择性电压门控离子通道，其具有这些电压门控类离子通道的代表性的整体拓扑学。在结构上，Kv1.3以同源四聚构型存在，其中各单体由六个跨膜区段(S1至S6)组成，其中S5-S6区形成孔。这六个跨膜结构域由从外侧可接近的被称为EL1-EL3的三个胞外环互连。所述通道的N-末端和C-末端都位于细胞的胞内侧上并且可以与辅助亚基结合(图1)。第一胞外环EL1连接第一和第二跨膜区段(S1-S2)。由第三和第四跨膜区段(S3-S4)之间的连接环形成的电压感受器的顶部构成第二胞外可接近区域EL2。因为在门控过程期间电压感受器充分移动，所以该潜在表位的构象可能被通道的门控过程改变。最后一个胞外区EL3是孔区，其由四个构成亚基的第五和第六跨膜区段(S5-S6)描绘，其中孔螺旋在通道孔顶部内侧。各跨膜蛋白S1至S6的氨基酸位置由UniProtKB/Swiss-Prot数据库提供。胞外环EL1的氨基酸序列在跨膜区S1后开始并且在S2处终止。胞外环EL2的氨基酸序列在跨膜区S3后开始并且终止于S4处。胞外环EL3的氨基酸序列在跨膜区S5后开始并且终止于S6处。通过该离子通道运输钾离子的机制和其对钾离子的选择性的分子机制描述于Yellen等(Q Rev Biophys 31(3):239-95,1998)，Morais-Cabral等(Nature 414(6859):37,2001)，Kurata和Fedida(Prog Biophys Mol Biol 92(2):185,2006)以及Hoshi和Armstrong(J

Gen Physiol 141(2):151,2013)中。

[0007] 在生理学上,该通道最初在人胰岛细胞和T淋巴细胞中被鉴定,在所述细胞中,其与钙激活的钾通道一起支持特定亚组的T细胞的激活。特别地,激活的效应器记忆T细胞群体(TEM)中Kv1.3的上调和激活允许钙通过钙释放激活的通道持续地流入到细胞中,这导致信号转导级联和基因调节的起始。

[0008] 阻断所述通道导致膜去极化,其减弱T-细胞刺激后淋巴细胞激活所需的胞内Ca2+水平,并且抑制体内免疫反应。目前,Kv1.3与疾病的相关性已被若干动物和人研究证实,并且其作为治疗在自身免疫的情况中与T细胞相关的疾病(如MS、1型糖尿病或类风湿性关节炎)的靶标的潜力已被广泛研究(Ther Adv Neurol Disord 6(5):322-36,2013)。

[0009] Kv1.3离子通道功能的调节物典型地包括来源于植物和毒液的小分子和肽毒素。已经鉴定了若干天然毒素片段并且其被表征为结合Kv1.3的第三胞外(EL3)区,即孔区(Zhu等,Mol Cell Proteomics 10(2):M110.002832,2011;Bergeron和Bingham,Toxins 4(11):1082-1119,2012)。Kv1.3的该区域被认为是特别重要的,因为通过EL3-结合的扰动可能影响电导。毒素肽的结合在物理上将孔堵塞,由此消除K^+离子的流动。然而,因为孔区在Kv1.3家族成员之间是相对保守的,所以这些天然毒素倾向于缺乏对某一家族成员的高特异性。考虑到Kv1.3离子通道在活生物体中的广泛分布,此种对于Kv1.3的特异性的缺乏是对天然毒素用作治疗剂的主要妨碍。制药工业和学术界中的研究者已经研究了相当多的改造尝试以改善此特异性缺点,成功不定(Chi等,Toxicon 59(4):529-46,2012;Berkut等,J Biol Chem 289:14331-14340,2014;Takacs等,PNAS 106(52):22211-22216,2009)。此外,每种单个的毒素肽都需要这样的详细的改造,这是耗时且高成本的过程。Dalazatide(之前的ShK-186)是来源于海葵的毒素肽的一个实例,目前其在患有活跃性斑块状银屑病的患者中的阳性的1b期临床结果被报道(http://www.kinetabio.com/autoimmunediseases.html)。

[0010] 紧接着天然毒素肽,还制备了针对离子通道的抗体以试图阻断所述通道的自身功能。虽然抗体由于其特别的特异性而显然是理想的,但是制备功能性阻断抗体却不是容易的。关于此,示例的是缺乏FDA批准的来源于抗体的针对离子通道的治疗剂。

[0011] 目前,已经通过产生与第三胞外环结合的抗体瞄准了至少十一种离子通道(Naylor和Beech,Methods Mol Biol 998:245-56,2013)。不幸的是,这些工具抗体通常是多克隆的并且在库中分离功能性单克隆抗体的尝试导致所有活性的丧失。此外,已经注意到了在阻止离子流动方面的有限效力。因为孔区形成朝向选择性过滤器的空腔,所以全尺寸的mAb可能难以接入该区域中以使其直接阻断离子流。一种被描述的抗体似乎阻断所述通道的功能,但是其更多是通过调节通道蛋白翻转来发挥功能(Yang等,PlosOne 7(4):e36379,2012)。

[0012] 明显地仍然存在对用作治疗性免疫抑制剂的效力提高的且具有选择性的Kv1.3抑制剂的广泛认可的需要。此外,明显地仍然存在对效力提高的且具有选择性的(除此之外还不破坏保护性免疫反应)的Kv1.3抑制剂的需要。

[0013] 发明概述

[0014] 本发明提供与现有技术氨基酸序列和抗体相比具有改善的预防、治疗和/或药理学性质(并且还具有其他有利性质(如,例如,提高的易制备性,良好的稳定性,和/或降低的工具成本))的免疫球蛋白。

[0015] 基于大量筛选、表征和组合策略，本发明的发明人出人意料地观察到识别Kv1.3的第一胞外环EL1上的特定表位的免疫球蛋白展示不同的调节活性，大大改善的种间交叉反应性和精致的选择性性质。更具体地，本发明的发明人出人意料地观察到结合Kv1.3的第一胞外环(EL1)的免疫球蛋白能够调节和/或部分或完全阻断该离子通道的活性，如例如由以下证明的：电生理学(IonFluxTM，Molecular Devices)，其阻断^{125}I-玛格毒素(margatoxin)与Kv1.3结合，以及其能够抑制T-细胞激活和/或增殖。

[0016] 如上所述，Kv1.3的孔通道是由Kv1.3的胞外区EL3构成的。因此，发现结合EL1并且仍然调节、抑制和/或阻断Kv1.3活性的免疫球蛋白是出人意料的。本发明的免疫球蛋白实际上并不能在物理上阻断Kv1.3孔通道，而是对Kv1.3孔的活性发挥间接影响，这在本文中也被称为变构调节(如本文中进一步限定的)。

[0017] 因此，本发明涉及免疫球蛋白，所述免疫球蛋白针对/和或能够特异性结合(如本文中限定的)钾通道3(Kv1.3)的EL1胞外环，其中所述免疫球蛋白与所述EL1胞外环的结合调节Kv1.3(特别是人Kv1.3)的活性。更特别地，本发明提供免疫球蛋白，其中所述免疫球蛋白通过部分或完全阻断Kv1.3活性来调节Kv1.3的活性。

[0018] 如上所述，Kv1.3通道是钾选择性电压门控离子通道。Kv1.3活性的部分或完全阻断将导致钾离子从具有Kv1.3通道的细胞的流出的减少或甚至完全抑制。因此，本发明还涉及这样的免疫球蛋白，其特异性结合EL1胞外环Kv1.3，其中所述免疫球蛋白与所述EL1胞外环的结合通过减少或甚至完全抑制钾离子从T细胞的流出而调节Kv1.3的活性。

[0019] 在特别的方面，钾离子从T细胞的流出被抑制，其中IC50值为10^{-7}M以下，优选地10^{-8}M以下，更优选地10^{-9}M以下，或甚至10^{-10}M以下，如在膜片钳测定中确定的。

[0020] 此外，与在天然毒素(其倾向于缺乏对某一家族成员的高特异性)的情况下所观察的相反，本发明的免疫球蛋白显示对Kv1.3的高特异性，与其他相关的Kv离子家族成员相比，具有超过1000倍的选择性。因此，本发明还涉及特异性结合Kv1.3的EL1胞外环的免疫球蛋白，其中与其他相关的Kv离子通道家族成员相比，对于调节和/或抑制Kv1.3的活性而言，所述免疫球蛋白具有超过10倍，超过100倍，优选地超过1000倍，并且甚至高达10000倍以上的选择性。

[0021] 在一个方面，本发明的免疫球蛋白在其序列内具有与SEQ ID NO:1-64、495、498-513和523-540中任一相比相同数目的氨基酸并且在位置8和位置106(根据Kabat编号)之间具有的氨基酸序列与SEQ ID NO:1-64、495、498-513和523-540中任一相比具有89％以上的序列同一性。

[0022] 在另一个方面，本发明的免疫球蛋白在其序列内具有与SEQ ID NO:65-123中任一相比相同数目的氨基酸并且在位置8和位置106(根据Kabat编号)之间具有的氨基酸序列与SEQ ID NO:65-123中任一相比具有89％以上的序列同一性。

[0023] 在优选的方面，本发明的免疫球蛋白具有结构FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4，其中CDR1、CDR2和CDR3是如本文中所限定的，并且FR1、FR2、FR3和FR4是框架序列。因此，本发明涉及(基本上)由4个框架区(分别为FR1至FR4)和3个互补决定区(分别为CDR1至CDR3)组成的免疫球蛋白，其中：

[0024] i)CDR1选自由以下组成的组：

[0025] a)SEQ ID NO:181-210;或

[0026] b)与SEQ ID NO:182的氨基酸序列具有4、3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列；

[0027] 和/或

[0028] ii)CDR2选自由以下组成的组：

[0029] c)SEQ ID NO:268-289和SEQ ID NO:541-555;或

[0030] d)与SEQ ID NO:269的氨基酸序列具有3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列；

[0031] 和/或

[0032] iii)CDR3选自由以下组成的组：

[0033] e)SEQ ID NO:393-415;或

[0034] f)与SEQ ID NO:397的氨基酸序列具有3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列。

[0035] 本发明的优选的免疫球蛋白(基本上)由4个框架区(分别为FR1至FR4)和3个互补决定区(分别为CDR1至CDR3)组成,其中：

[0036] i)CDR1选自由以下组成的组：

[0037] a)SEQ ID NO:181-210;或

[0038] b)与SEQ ID NO:182的氨基酸序列具有4、3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列,其中

[0039] -位置1处的G已经变为L或R；

[0040] -位置2处的L已经变为F、P或I；

[0041] -位置3处的L已经变为P或F；

[0042] -位置4处的F已经变为S、L或I；

[0043] -位置5处的S已经变为I或R；

[0044] -位置6处的R已经变为C、A、P、V或L；

[0045] -位置7处的N已经变为H、P、I、M、Y、T或D:

[0046] -位置8处的S已经变为T、R或I；

[0047] -位置9处的A已经变为V或T;和/或

[0048] -位置10处的G已经变为S、R或V；

[0049] 和/或

[0050] ii)CDR2选自由以下组成的组：

[0051] c)SEQ ID NO:268-289和SEQ ID NO:541-555;或

[0052] d)与SEQ ID NO:269的氨基酸序列具有4、3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列,其中

[0053] -位置1处的R已经变为G或C；

[0054] -位置2处的I已经变为V、T、S或L；

[0055] -位置3处的R已经变为G或L；

[0056] -位置4处的M已经变为S、R、A、E、F、G、H、K、L、P、Q、V、W、Y、I或T；

[0057] -位置5处的G已经变为V、S或T；

[0058] -位置7处的S已经变为G、C、D或E;和/或

[0059] -位置8处的I已经变为T、M或R；

[0060] 和/或

[0061] iii)CDR3选自由以下组成的组：

[0062] e)SEQ ID NO:393-415;或

[0063] f)与SEQ ID NO:397的氨基酸序列具有3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列,其中

[0064] -位置1处的W已经变为G;

[0065] -位置3处的E已经变为T、K、G、A或I;

[0066] -位置4处的G已经变为E或D;

[0067] -位置5处的F已经变为A、L、V、Y、T或S;

[0068] -位置6处的Y已经变为F或D;

[0069] -位置7处的E已经变为G或K;

[0070] -位置8处的Y已经变为S或H;和/或

[0071] -位置9处的W已经变为S、G或C。

[0072] 特别地,本发明的免疫球蛋白(基本上)由4个框架区(分别为FR1至FR4)和3个互补决定区(分别为CDR1至CDR3)组成,其中:

[0073] i)CDR1选自由以下组成的组:

[0074] a)SEQ ID NO:181-185;或

[0075] b)与SEQ ID NO:182的氨基酸序列具有2或1个氨基酸差异的氨基酸序列,其中

[0076] -位置6处的R已经变为A或V;和/或

[0077] -位置9处的A已经变为V;

[0078] 和/或

[0079] ii)CDR2选自由以下组成的组:

[0080] c)SEQ ID NO:268-271、541和549;或

[0081] d)与SEQ ID NO:269的氨基酸序列具有4、3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列,其中

[0082] -位置2处的I已经变为L;

[0083] -位置4处的M已经变为S、Q、A或T;

[0084] -位置5处的G已经变为S或T;和/或

[0085] -位置8处的I已经变为T;

[0086] 和/或

[0087] iii)CDR3选自由以下组成的组:

[0088] e)SEQ ID NO:393-398;或

[0089] f)与SEQ ID NO:397的氨基酸序列具有4、3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列,其中

[0090] -位置3处的E已经变为T或I;

[0091] -位置4处的G已经变为E;

[0092] -位置5处的F已经变为A;和/或

[0093] -位置8处的Y已经变为H。

[0094] 在另一个方面,本发明涉及(基本上)由4个框架区(分别为FR1至FR4)和3个互补决定区(分别为CDR1至CDR3)组成的免疫球蛋白,其中:

[0095] i)CDR1选自由以下组成的组:

[0096] a)SEQ ID NO:211-226;或

[0097] b)与SEQ ID NO:214的氨基酸序列具有3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列；

[0098] 和/或

[0099] ii)CDR2选自由以下组成的组：

[0100] c)SEQ ID NO:290-309;或

[0101] d)与SEQ ID NO:303的氨基酸序列具有4、3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列；

[0102] 和/或

[0103] iii)CDR3选自由以下组成的组：

[0104] e)SEQ ID NO:416-435;或

[0105] f)与SEQ ID NO:422的氨基酸序列具有4、3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列。

[0106] 优选的免疫球蛋白(基本上)由4个框架区(分别为FR1至FR4)和3个互补决定区(分别为CDR1至CDR3)组成,其中：

[0107] i)CDR1选自由以下组成的组：

[0108] a)SEQ ID NO:211-226;或

[0109] b)与SEQ ID NO:214的氨基酸序列具有3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列,其中

[0110] -位置1处的G已经变为R、A、V、S或K；

[0111] -位置3处的T已经变为N；

[0112] -位置4处的F已经变为L；

[0113] -位置6处的N已经变为S；

[0114] -位置7处的F已经变为Y；

[0115] -位置8处的G已经变为A;和/或

[0116] -位置9处的M已经变为V；

[0117] 和/或

[0118] ii)CDR2选自由以下组成的组：

[0119] c)SEQ ID NO:290-309;或

[0120] d)与SEQ ID NO:303的氨基酸序列具有4、3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列,其中

[0121] -位置1处的A已经变为T；

[0122] -位置2处的I已经变为V；

[0123] -位置5处的T已经变为S或A；

[0124] -位置6处的G已经变为N或A；

[0125] -位置7处的G已经变为S或R；

[0126] -位置8处的H已经变为R或Y；

[0127] -位置9处的T已经变为I或K;和/或

[0128] -位置10处的Y已经变为F；

[0129] 和/或

[0130] iii)CDR3选自由以下组成的组：

[0131] e)SEQ ID NO:416-435;或

[0132] f)与SEQ ID NO:422的氨基酸序列具有4、3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列,其中

[0133] -位置4处的F已经变为Y或S；

[0134] -位置5处的G已经变为D；

[0135] -位置6处的D已经变为G；

[0136] -位置7处的G已经变为D；

[0137] -位置8处的T已经变为A:

[0138] -位置9处的Y已经变为S；

[0139] -位置10处的Y已经变为F；

[0140] -位置12处的Q已经变为E；

[0141] -位置14处的A已经变为N、T、I或R；

[0142] -位置17处的D已经变为N或G;和/或

[0143] -位置18处的F已经变为L。

[0144] 在优选的方面,本发明的免疫球蛋白选自多肽的组,其中：

[0145] -CDR1是SEQ ID NO:182,CDR2是SEQ ID NO:269,并且CDR3是SEQ ID NO:397；

[0146] -CDR1是SEQ ID NO:182,CDR2是SEQ ID NO:269,并且CDR3是SEQ ID NO:394；

[0147] -CDR1是SEQ ID NO:181,CDR2是SEQ ID NO:268,并且CDR3是SEQ ID NO:393；

[0148] -CDR1是SEQ ID NO:181,CDR2是SEQ ID NO:268,并且CDR3是SEQ ID NO:395；

[0149] -CDR1是SEQ ID NO:181,CDR2是SEQ ID NO:268,并且CDR3是SEQ ID NO:396；

[0150] -CDR1是SEQ ID NO:181,CDR2是SEQ ID NO:270,并且CDR3是SEQ ID NO:393；

[0151] -CDR1是SEQ ID NO:183,CDR2是SEQ ID NO:268,并且CDR3是SEQ ID NO:393；

[0152] -CDR1是SEQ ID NO:184,CDR2是SEQ ID NO:268,并且CDR3是SEQ ID NO:393；

[0153] -CDR1是SEQ ID NO:185,CDR2是SEQ ID NO:271,并且CDR3是SEQ ID NO:398；

[0154] -CDR1是SEQ ID NO:182,CDR2是SEQ ID NO:541,并且CDR3是SEQ ID NO:394；

[0155] -CDR1是SEQ ID NO:182,CDR2是SEQ ID NO:541,并且CDR3是SEQ ID NO:397；

[0156] -CDR1是SEQ ID NO:182,CDR2是SEQ ID NO:549,并且CDR3是SEQ ID NO:394；

[0157] -CDR1是SEQ ID NO:182,CDR2是SEQ ID NO:549,并且CDR3是SEQ ID NO:397；

[0158] -CDR1是SEQ ID NO:214,CDR2是SEQ ID NO:303,并且CDR3是SEQ ID NO:422；

[0159] -CDR1是SEQ ID NO:211,CDR2是SEQ ID NO:290,并且CDR3是SEQ ID NO:416；

[0160] -CDR1是SEQ ID NO:212,CDR2是SEQ ID NO:291,并且CDR3是SEQ ID NO:417；

[0161] -CDR1是SEQ ID NO:213,CDR2是SEQ ID NO:292,并且CDR3是SEQ ID NO:418；

[0162] -CDR1是SEQ ID NO:213,CDR2是SEQ ID NO:293,并且CDR3是SEQ ID NO:418；

[0163] -CDR1是SEQ ID NO:214,CDR2是SEQ ID NO:294,并且CDR3是SEQ ID NO:418；

[0164] -CDR1是SEQ ID NO:215,CDR2是SEQ ID NO:295,并且CDR3是SEQ ID NO:417；

[0165] -CDR1是SEQ ID NO:216,CDR2是SEQ ID NO:296,并且CDR3是SEQ ID NO:419；

[0166] -CDR1是SEQ ID NO:213,CDR2是SEQ ID NO:295,并且CDR3是SEQ ID NO:418；

[0167] -CDR1是SEQ ID NO:214,CDR2是SEQ ID NO:295,并且CDR3是SEQ ID NO:418；

[0168] -CDR1是SEQ ID NO:211,CDR2是SEQ ID NO:297,并且CDR3是SEQ ID NO:420；

[0169] -CDR1是SEQ ID NO:215,CDR2是SEQ ID NO:298,并且CDR3是SEQ ID NO:421；

[0170] -CDR1是SEQ ID NO:217,CDR2是SEQ ID NO:299,并且CDR3是SEQ ID NO:422；

[0171] -CDR1是SEQ ID NO:211,CDR2是SEQ ID NO:298,并且CDR3是SEQ ID NO:418；

[0172] -CDR1是SEQ ID NO:212,CDR2是SEQ ID NO:291,并且CDR3是SEQ ID NO:423;

[0173] -CDR1是SEQ ID NO:212,CDR2是SEQ ID NO:300,并且CDR3是SEQ ID NO:418;

[0174] -CDR1是SEQ ID NO:214,CDR2是SEQ ID NO:301,并且CDR3是SEQ ID NO:418;

[0175] -CDR1是SEQ ID NO:215,CDR2是SEQ ID NO:300,并且CDR3是SEQ ID NO:424;

[0176] -CDR1是SEQ ID NO:211,CDR2是SEQ ID NO:302,并且CDR3是SEQ ID NO:416;

[0177] -CDR1是SEQ ID NO:218,CDR2是SEQ ID NO:291,并且CDR3是SEQ ID NO:425;

[0178] -CDR1是SEQ ID NO:218,CDR2是SEQ ID NO:291,并且CDR3是SEQ ID NO:426;

[0179] -CDR1是SEQ ID NO:213,CDR2是SEQ ID NO:303,并且CDR3是SEQ ID NO:422;

[0180] -CDR1是SEQ ID NO:218,CDR2是SEQ ID NO:291,并且CDR3是SEQ ID NO:417;

[0181] -CDR1是SEQ ID NO:219,CDR2是SEQ ID NO:296,并且CDR3是SEQ ID NO:427;

[0182] -CDR1是SEQ ID NO:213,CDR2是SEQ ID NO:304,并且CDR3是SEQ ID NO:428;

[0183] -CDR1是SEQ ID NO:220,CDR2是SEQ ID NO:305,并且CDR3是SEQ ID NO:416;

[0184] -CDR1是SEQ ID NO:213,CDR2是SEQ ID NO:303,并且CDR3是SEQ ID NO:421;

[0185] -CDR1是SEQ ID NO:220,CDR2是SEQ ID NO:296,并且CDR3是SEQ ID NO:429;

[0186] -CDR1是SEQ ID NO:221,CDR2是SEQ ID NO:305,并且CDR3是SEQ ID NO:416;

[0187] -CDR1是SEQ ID NO:222,CDR2是SEQ ID NO:305,并且CDR3是SEQ ID NO:430;

[0188] -CDR1是SEQ ID NO:213,CDR2是SEQ ID NO:306,并且CDR3是SEQ ID NO:418;

[0189] -CDR1是SEQ ID NO:223,CDR2是SEQ ID NO:303,并且CDR3是SEQ ID NO:422;

[0190] -CDR1是SEQ ID NO:215,CDR2是SEQ ID NO:298,并且CDR3是SEQ ID NO:431;

[0191] -CDR1是SEQ ID NO:220,CDR2是SEQ ID NO:296,并且CDR3是SEQ ID NO:432;

[0192] -CDR1是SEQ ID NO:224,CDR2是SEQ ID NO:300,并且CDR3是SEQ ID NO:418;

[0193] -CDR1是SEQ ID NO:220,CDR2是SEQ ID NO:307,并且CDR3是SEQ ID NO:433;

[0194] -CDR1是SEQ ID NO:225,CDR2是SEQ ID NO:300,并且CDR3是SEQ ID NO:418;

[0195] -CDR1是SEQ ID NO:226,CDR2是SEQ ID NO:308,并且CDR3是SEQ ID NO:434;

[0196] -CDR1是SEQ ID NO:212,CDR2是SEQ ID NO:295,并且CDR3是SEQ ID NO:417;

[0197] -CDR1是SEQ ID NO:213,CDR2是SEQ ID NO:301,并且CDR3是SEQ ID NO:426;

[0198] -CDR1是SEQ ID NO:212,CDR2是SEQ ID NO:305,并且CDR3是SEQ ID NO:417;

[0199] -CDR1是SEQ ID NO:217,CDR2是SEQ ID NO:305,并且CDR3是SEQ ID NO:422;

[0200] -CDR1是SEQ ID NO:215,CDR2是SEQ ID NO:298,并且CDR3是SEQ ID NO:435;并且

[0201] -CDR1是SEQ ID NO:213,CDR2是SEQ ID NO:309,并且CDR3是SEQ ID NO:418。

[0202] 本发明的免疫球蛋白可以(基本上)由选自轻链可变结构域序列(例如,V_L-序列)和重链可变结构域序列(例如,V_H-序列)的免疫球蛋白单可变结构域组成。本发明的免疫球蛋白可以(基本上)由选自来源于常规四链抗体的重链可变结构域序列和来源于重链抗体的重链可变结构域序列的免疫球蛋白单可变结构域组成。本发明的免疫球蛋白可以(基本上)由选自结构域抗体(或适合用作结构域抗体的氨基酸),单结构域抗体(或适合用作单结构域抗体的氨基酸),“dAb”(或适合用作dAb的氨基酸),纳米抗体,VHH序列,骆驼源化的VH序列,或通过亲和力成熟获得的VHH序列的免疫球蛋白单可变结构域组成。在优选的方面,本发明的免疫球蛋白(基本上)由部分或完全人源化的纳米抗体,如部分或完全人源化的VHH组成。

[0203] 本发明的优选的免疫球蛋白选自SEQ ID NO:1-123、495、498-513和523-540中任一或与SEQ ID NO:1-123、495、498-513和523-540中任一具有超过80％的序列同一性，优选地超过90％，更优选地超过95％，如99％以上的序列同一性(如本文中限定的)的免疫球蛋白。

[0204] 本发明还涉及针对Kv1.3的免疫球蛋白，其交叉阻断具有SEQ ID NO:1-123、495、498-513和523-540的免疫球蛋白单可变结构域中的至少一种与Kv1.3结合和/或具有SEQ ID NO:1-123、495、498-513和523-540的免疫球蛋白单可变结构域中的至少一种交叉阻断所述免疫球蛋白与Kv1.3的结合。

[0205] 本发明提供的免疫球蛋白优选地基本上处于分离形式(如本文中限定的)，或形成多肽(也被称为“本发明的多肽”)的部分，所述多肽可以包含一个或多个本发明的免疫球蛋白或(基本上)由其组成，并且其可以任选地进一步包含一个或多个另外的免疫球蛋白(全部任选地经由一个或多个合适的接头连接)。

[0206] 更特别地，本发明提供多价多肽，其包含至少两个本发明的免疫球蛋白或(基本上)由其组成，其中所述至少两个免疫球蛋白可以是相同的或不同的并且其中所述至少两个免疫球蛋白彼此直接相连或经由接头彼此相连。不受限制地，合适的接头可以选自具有SEQ ID NO:479-494的接头的组。

[0207] 在优选的方面，本发明涉及如以上所限定的多价多肽，其选自SEQ ID NO:451-473、496-497和514-522中任一或与SEQ ID NO:451-473、496-497和514-522中任一具有超过80％的序列同一性的多肽(见表A-3)。

[0208] 在另一个方面，本发明涉及化合物或构建体(在本文中也分别被称为“本发明的化合物”或“本发明的构建体”)，其包含一个或多个本发明的免疫球蛋白或多肽(或其合适的片段)或(基本上)由其组成，并且任选地还包含一个或多个其他基团、残基、部分或结合单元，其任选地经由一个或多个肽接头相连。如由本文中的进一步公开对于技术人员来说将变得清楚的，此种另外的基团、残基、部分或结合单元可以为或可以不为本发明的免疫球蛋白(和/或本发明的免疫球蛋白存在于其中的化合物、构建体或多肽)提供进一步的功能并且可以改变或可以不改变本发明的免疫球蛋白的性质。

[0209] 在本发明的一个具体方面，与相应的本发明的免疫球蛋白或多肽相比，本发明的化合物或本发明的构建体可以具有增加的半衰期。基于本文中的进一步公开，对技术人员来说，此种化合物或构建体的一些优选的而非限制性的实例将变得清楚，并且例如包含已经被化学修饰而使其半衰期增加(例如，通过PEG化)的本发明的免疫球蛋白或多肽；包含至少一个另外的用于结合血清蛋白(如血清白蛋白)的结合位点的本发明的免疫球蛋白或多肽；或包含与使本发明的免疫球蛋白或多肽的半衰期增加的至少一个部分相连的至少一个本发明的免疫球蛋白或多肽的本发明的免疫球蛋白或多肽。

[0210] 基于本文中的进一步公开，对技术人员来说，包含此种使半衰期延长的部分的本发明的免疫球蛋白或多肽的实例将变得清楚；并且例如包括但不限于这样的多肽，其中一个或多个本发明的免疫球蛋白或多肽被合适地连接至一个或多个血清蛋白或其片段(如(人)血清白蛋白或其合适的片段)或连接至一个或多个能够与血清蛋白结合的结合单元(如，例如，能够结合血清白蛋白(如人血清白蛋白)或血清免疫球蛋白(如IgG)的结构域抗体，适合用作结构域抗体的氨基酸，单结构域抗体，适合用作单结构域抗体的氨基酸，″

dAb″,适合用作dAb的氨基酸,纳米抗体,VHH序列,人源化的VHH序列,或骆驼源化的VH序列;参考本文中的进一步描述和提及的参考文献);这样的多肽,其中本发明的免疫球蛋白或多肽被连接至Fc部分(如人Fc)或其合适的部分或片段;或这样的多肽,其中一个或多个本发明的免疫球蛋白或多肽被合适地连接至一个或多个能够与血清蛋白结合的小蛋白或肽(如,不限于,WO 91/01743,WO 01/45746,WO 02/076489中描述的蛋白和肽)。

[0211] 通常,具有增加的半衰期的本发明的化合物或构建体优选地具有的半衰期是相应的本发明的免疫球蛋白或多肽本身的半衰期的至少1.5倍,优选地至少2倍,如至少5倍,例如至少10倍或超过20倍。

[0212] 在优选的而非限制性的方面,与相应的本发明的免疫球蛋白或多肽本身相比,此种本发明的化合物或构建体具有的血清半衰期增加了超过1小时,优选地超过2小时,更优选地超过6小时,如超过12小时,或甚至超过24,48或72小时。

[0213] 在另一个优选的而非限制性的方面,此种本发明的化合物或构建体展现的在人中的血清半衰期为至少约12小时,优选地至少24小时,更优选地至少48小时,甚至更优选地至少72小时以上。例如,本发明的化合物或多肽可以具有的半衰期为至少5天(如约5至10天),优选地至少9天(如约9至14天),更优选地至少约10天(如约10至15天),或至少约11天(如约11至16天),更优选地至少约12天(如约12至18天以上),或超过14天(如约14至19天)。

[0214] 在优选的方面,本发明涉及如以上所限定的化合物或构建体,其选自SEQ ID NO:461-473、496-497和514-522中任一或与SEQ ID NO:461-473、496-497和514-522中任一具有超过80%的序列同一性的化合物或构建体(见表A-3)。

[0215] 本发明还涉及编码本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体的核酸或核苷酸序列。此种核酸在本文中也被称为"本发明的核酸"并且可以例如是遗传构建体的形式,如本文中进一步描述的。因此,本发明还涉及遗传构建体形式的核酸或核苷酸序列。

[0216] 编码本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体的核酸可以被连接以获得编码本发明的多价多肽的核酸。因此,本发明还涉及编码本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体的核酸或核苷酸序列用于制备编码本发明的多价多肽的遗传构建体的用途。

[0217] 本发明还涉及表达(或在合适的情况下能够表达)本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体;和/或包含本发明的核酸的宿主或宿主细胞。由本文中的进一步描述,此种宿主或宿主细胞的一些优选的而非限制性的实例将变得清楚。

[0218] 本发明还涉及组合物,所述组合物含有或包含至少一种本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体和/或至少一种本发明的核酸,和任选地此种组合物的本身已知的一种或多种另外的组分(即取决于组合物的目的用途)。此种组合物可以例如是药物组合物(如本文中所述的)或兽医组合物。由本文中的进一步描述,此种组合物的一些优选的而非限制性的实例将变得清楚。

[0219] 本发明还涉及用于制备本文中所述的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体、核酸、宿主细胞和组合物的方法。用于制备本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体、核酸、宿主细胞和组合物的方法可以包括以下步骤:

[0220] a)在合适的宿主细胞或宿主生物体中或在另一种合适的表达系统中表达本发明的核酸或核苷酸序列,或本发明的遗传构建体;

[0221] 任选地接着:

[0222] b)分离和/或纯化由此获得的本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体。

[0223] 本发明还涉及本文中所述的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体、核酸、宿主细胞和组合物的应用和用途，并且涉及用于预防和/或治疗Kv1.3相关疾病、障碍或病症的方法。由本文中的进一步描述，一些优选的而非限制性的应用和用途将变得清楚。

[0224] 本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体和组合物可以用于减少和/或抑制钾离子从T细胞的流出。

[0225] 本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体和组合物可以用于抑制和/或阻断T-细胞激活和/或增殖。

[0226] 本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体和组合物可以用于抑制和/或阻断激活的T-细胞。

[0227] 本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体和组合物可以用于预防和/或治疗T细胞介导的疾病。

[0228] 本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体和组合物可以用于预防和/或治疗自身免疫病。

[0229] 因此，本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体和组合物可以用于预防和/或治疗Kv1.3相关疾病、障碍或病症。易患Kv1.3相关疾病、障碍或病症的患者组对于技术人员来说将是清楚的并且例如包括(不限于)多发性硬化(multiple sclerosis)、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis)、1型糖尿病(type-1 diabetes mellitus)、2型糖尿病(type-2 diabetes mellitus)、银屑病(psoriasis)、炎性肠病(inflammatory bowel disease)、接触介导的皮炎(contact-mediated dermatitis)、银屑病性关节炎(psoriatic arthritis)、哮喘(asthma)、变态反应(allergy)、再狭窄(restenosis)、系统性硬化(systemic sclerosis)、纤维化(fibrosis)、硬皮病(scleroderma)、肾小球肾炎(glomerulonephritis)、慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease，COPD)、舍格伦综合征(Sjogren's syndrome)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、炎性骨吸收(inflammatory bone resorption)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus)、溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)、肥胖(obesity)、移植物抗宿主病(graft-versus host disease)、移植排斥(transplant rejection)、血管炎(vasculitis)、抗嗜中性粒细胞胞质抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody，ANCA)相关性血管炎(AAV)、葡萄膜炎(uveitis)和迟发型超敏反应(delayed type hypersensitivity)。

[0230] 因此，本发明还涉及用于预防和/或治疗在以下中至少之一的Kv1.3相关疾病、障碍或病症的方法：多发性硬化、类风湿性关节炎、1型糖尿病、2型糖尿病、银屑病、炎性肠病、接触介导的皮炎、银屑病性关节炎、哮喘、变态反应、再狭窄、系统性硬化、纤维化、硬皮病、肾小球肾炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、舍格伦综合征、阿尔茨海默病、炎性骨吸收、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、肥胖、移植物抗宿主病、移植排斥、血管炎、抗嗜中性粒细胞胞质抗体(ANCA)相关性血管炎(AAV)、葡萄膜炎和迟发型超敏反应，所述方法包括向有此需要的受试者施用药物活性量的至少一种本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体或本发明的组合物。

[0231] 本发明还涉及本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体或本发明的组合物

用于制备药物组合物的用途，所述药物组合物用于预防和/或治疗在以下中至少之一的Kv1.3相关疾病、障碍或病症：多发性硬化、类风湿性关节炎、1型糖尿病、2型糖尿病、银屑病、炎性肠病、接触介导的皮炎、银屑病性关节炎、哮喘、变态反应、再狭窄、系统性硬化、纤维化、硬皮病、肾小球肾炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、舍格伦综合征、阿尔茨海默病、炎性骨吸收、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、肥胖、移植物抗宿主病、移植排斥、血管炎、抗嗜中性粒细胞胞质抗体(ANCA)相关性血管炎(AAV)、葡萄膜炎和迟发型超敏反应；和/或用于本文中所述的一种或多种方法的用途。

[0232] 本发明还涉及本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体或本发明的组合物，其用于预防和/或治疗在以下中至少之一的Kv1.3相关疾病、障碍或病症：多发性硬化、类风湿性关节炎、1型糖尿病、2型糖尿病、银屑病、炎性肠病、接触介导的皮炎、银屑病性关节炎、哮喘、变态反应、再狭窄、系统性硬化、纤维化、硬皮病、肾小球肾炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、舍格伦综合征、阿尔茨海默病、炎性骨吸收、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、肥胖、移植物抗宿主病、移植排斥、血管炎、抗嗜中性粒细胞胞质抗体(ANCA)相关性血管炎(AAV)、葡萄膜炎和迟发型超敏反应。

[0233] 由本文中的进一步公开内容，所述多肽和组合物的其他方面、优点、应用和用途将变得清楚。本说明书的全文中引用了若干文献。本文中引用的各篇文献(包括所有专利、专利申请、科学出版物、生产商说明、说明书等)，不论是上文还是下文，通过引用完整地结合于此。本文中无一处应被视为承认本发明没有资格在在先发明的此种公开之前。

附图说明

[0234] 图1：Kv1.3蛋白的单个钾通道亚基的平面膜拓扑学。在结构上，Kv1.3通道作为四个相同亚基的四聚体存在。每个亚基由六个跨膜结构域S1-S6构成，其中S5-S6区形成K^+孔。这六个跨膜结构域通过被称为EL1-EL3的三个胞外环互连。N-末端和C-末端都在细胞膜的细胞质侧上。

[0235] 图2A-2B：以群体或单个细胞模式在自动化膜片钳IonFlux™系统上应用的电压方案的示意图。通过每30s从-80mV的V_H到+40mV的去极化脉冲引发Kv1.3钾电流(A)。分析中使用的数据点代表由指定的指针之间的面积获得的标准化的平均持续电流振幅($I_{持续}$)(B)。

[0236] 图3A-3F：单价抗-Kv1.3纳米抗体(A：A019400003；B：A0194009G09)对在CHO细胞(实心三角形)和亲本CHO细胞(实心圆形)上表达的人Kv1.3的滴定。抗Kv1.3纳米抗体(C和E：A019400003；D和F：A0194009G09)的稀释系列与食蟹猴Kv1.3(C&D；亲本CHO细胞被绘制为实心圆形；食蟹猴Kv1.3CHO细胞被显示为实心正方形)和大鼠Kv1.3(E和F；亲本CHO细胞被绘制为实心正方形；食蟹猴Kv1.3CHO细胞被显示为实心圆形)的跨物种结合。将MCF值(平均通道荧光)对纳米抗体的浓度作图。

[0237] 图4A-4C：单价抗-Kv1.3纳米抗体(A：A019400003；B：不相关的纳米抗体(正方形)和A0194009G09(实心圆形))或肽毒素ShK(C)对放射性标记的玛格毒素与在CHO细胞上表达的食蟹猴Kv1.3的结合的作用。将每分钟计数(cpm)值对纳米抗体的浓度作图。两种抗-Kv1.3纳米抗体都完全阻断150pM I125玛格毒素与食蟹猴Kv1.3的结合。背景(BG)是其中不添加I125玛格毒素的对照条件。

[0238] 图5A-5B：单价纳米抗体A0194009G09对在HEK293H中稳定表达的人Kv1.3通道的剂

量依赖性作用。通过自动化群体(population)膜片钳、使用时间间隔为30s的去极化电压方案(如图2A中所示),使用IonFlux™系统记录Kv1.3电流。随后将A0194009G09通过连续注入各浓度达120s施用于相同的细胞群体。代表性Kv1.3电流迹线(A)显示明显的剂量依赖性抑制作用并且作为标准化的平均$I_{持续}$测量的人Kv1.3通道的抑制的相关性浓度-响应曲线在(B)中呈现。

[0239] 图6A-6B:单价纳米抗体A01940020A06对在HEK293H中稳定表达的人Kv1.3通道的剂量依赖性作用。通过自动化群体膜片钳、使用时间间隔为30s的去极化电压方案(如图2A中所示)、使用IonFlux™系统记录Kv1.3电流。随后将A01940020A06通过连续注入各浓度达120s施用于相同的细胞群体。代表性Kv1.3电流迹线(A)显示明显的剂量依赖性抑制作用,并且作为标准化的平均$I_{持续}$测量的人Kv1.3通道的抑制的相关性浓度-响应曲线在(B)中呈现。

[0240] 图7A-7B:所选单价纳米抗体的清除(washout)期间的电流恢复。用高的单剂量的纳米抗体(300nM)灌注稳定表达Kv1.3的HEK293H细胞达120s以实现稳态抑制并且随后用胞外缓冲液灌注达至少5min。通过自动化群体膜片钳,使用时间间隔为30s的去极化电压方案使用IonFlux™系统记录Kv1.3电流。将洗涤所述细胞后记录的Kv1.3电流置于对照Kv1.3之上。可以观察到自抑制的几乎完全恢复(A)。为了稳定性原因和比较,也通过自动化单细胞膜片钳记录Kv1.3电流。如预期的,对于单价纳米抗体A0194009G09,抑制作用可以被逆转(B)。

[0241] 图8A-8B:在自动化膜片钳IonWorks系统上施用测试化合物之前和之后应用于各个孔的电压方案的示意图。通过重复的门控电压命令方案引起Kv1.3钾电流。通过以3Hz施用15次(P1至P15)的从-80mV的保持电势开始、从-70mV到+50mV的一连串100ms去极化步骤引起K^+电流(A)。在每串之前,电压箝位在-80mV的保持电势。分析中使用的数据点代表由P1中指定的指针之间的面积获得的标准化的平均持续电流振幅($I_{持续}$)(B)。

[0242] 图9A-9C:示例浓度412pM(A)和100nM(B)的A0194009G09对在CHL细胞中稳定表达的人Kv1.3通道的剂量依赖性作用。通过自动化群体膜片钳,使用重复的门控电压命令方案在IonWorks系统上记录Kv1.3电流,如实施例4中所述。在对照条件下进行记录(在添加化合物之前)。然后在使用相同的脉冲串进行第二次测量前将A0194009G09温育6至7min。作为标准化的平均$I_{持续}$测量的人Kv1.3通道抑制的相关性浓度-响应曲线在(C)中呈现。

[0243] 图10A-10C:低浓度(A)和高(B)浓度的A019400003的Kv1.3电流迹线。作为标准化的平均$I_{持续}$测量的人Kv1.3通道抑制的相关性浓度-响应曲线在(C)中呈现。

[0244] 图11A-11D:单价抗-Kv1.3纳米抗体和ShK[A:A019400003(空心圆形)和A0194009G09(实心圆形);B:A0194020A06(实心圆形);C:A0194009G09(实心圆形)和ShK(空心正方形);D:A0194020A06(实心圆形)]抑制$CCR7^-CD45RA^-$T-细胞在用OKT3刺激后的IFNγ生产(A和B)和CD25表达(C和D)。对于IFNγ读数,将IFNγ浓度(pg/ml)对纳米抗体的浓度作图。为了测量CD25表达,将MCF值(平均通道荧光)对纳米抗体的浓度作图。'无刺激'指示其中不对细胞进行刺激的对照条件。

[0245] 图12A-12D:多价纳米抗体的一系列稀释液与在CHO细胞上表达的人、食蟹猴(cyno)和大鼠Kv1.3的结合。A:A019400004;B:A019400013;C:A019400014;D:A019400015;实心圆形:与亲本CHO细胞结合;实心正方形:与食蟹猴Kv1.3CHO细胞结合;向上的实心三角

形:与大鼠Kv1.3结合,向下的实心三角形:与人Kv1.3CHO细胞结合。将MCF值(平均通道荧光)对纳米抗体的浓度作图。

[0246] 图13A-13E:多价抗-Kv1.3纳米抗体对放射性标记的玛格毒素与表达食蟹猴Kv1.3的CHO的结合的作用。A:A019400013(实心三角形)和未标记的玛格毒素(实心正方形);B:A019400004(实心正方形);C:A019400012(实心正方形)和A019400014(实心三角形);D:A019400015(实心圆形)和未标记的玛格毒素(实心正方形);E:A019400032(实心正方形)。将每分钟计数(cpm)值对纳米抗体的浓度作图。

[0247] 图14A-14C:二价A019400009对HEK293H中稳定表达的人Kv1.3通道的剂量依赖性作用。通过自动化群体膜片钳,使用时间间隔为30s的去极化电压方案在IonFlux™系统上记录Kv1.3电流,如图2A中所述的。随后将A019400009通过连续注入各浓度达120s施用于相同的细胞群体。A019400009的Kv1.3电流迹线描绘在(A)中。作为标准化的平均$I_{持续}$测量的人Kv1.3通道的抑制的相关性浓度-响应曲线显示在(B)中。A019400009清除期间的电流恢复显示在(C)中。

[0248] 图15A-15C:双互补位的A019400012对HEK293H中稳定表达的人Kv1.3通道的剂量依赖性作用。通过自动化群体膜片钳,使用时间间隔为30s的去极化电压方案在IonFlux™系统上记录Kv1.3电流,如图2A中所述的。随后将A019400012通过连续注入各浓度达120s施用于相同的细胞群体。A019400012的Kv1.3电流迹线描绘在(A)中。作为标准化的平均$I_{持续}$测量的人Kv1.3通道的抑制的相关性浓度-响应曲线显示在(B)中。A019400010(=A019400012)清除期间的电流恢复显示在(C)中。

[0249] 图16A-16C:双互补位的A019400014对HEK293H中稳定表达的人Kv1.3通道的剂量依赖性作用。通过自动化群体膜片钳,使用时间间隔为30s的去极化电压方案在IonFlux™系统上记录Kv1.3电流,如图2A中所述的。随后将A019400014通过连续注入各浓度达120s施用于相同的细胞群体。A019400014的Kv1.3电流迹线描绘在(A)中。作为标准化的平均$I_{持续}$测量的人Kv1.3通道的抑制的相关性浓度-响应曲线显示在(B)中。A019400014清除期间的电流恢复显示在显示在(C)中。

[0250] 图17A-17C至图22A-22C:多价纳米抗体对在CHL细胞中稳定表达的人Kv1.3通道的剂量依赖性作用。通过自动化群体膜片钳,使用重复的门控电压命令方案在IonWorks系统上记录Kv1.3电流,如图8中所述。在对照条件下(在添加化合物之前)进行记录。然后将纳米抗体温育6至7min,之后使用相同的脉冲串进行第二次测量。多价纳米抗体A019400004、A019400009、A019400012、A019400014、A019400015和A019400032的代表性Kv1.3电流迹线被分别描绘在图17A-17B至22A-22B中。作为标准化的平均$I_{持续}$测量的人Kv1.3通道的抑制的相关性浓度-响应曲线分别显示在图17C至22C中。

[0251] 图23A至23F:多价抗-Kv1.3纳米抗体和Shk(A和D:A019400013(空心圆形)和ShK(实心正方形);B和E:A019400012(空心圆形)和A019400014(实心正方形);C和F:A019400015(实心正方形))抑制用抗-CD3刺激后的$CCR7^{-}CD45RA^{-}$ T-细胞的IFNγ生产(A、B和C)和CD25表达(D、E和F)。为了IFNγ读数,将IFNγ浓度(pg/ml)对纳米抗体的浓度作图。为了测量CD25表达,将MCF值(平均通道荧光)对纳米抗体的浓度作图。'无刺激'指示不对细胞进行刺激的对照条件。

[0252] 图24A-24B:评估蝎毒素-TAMRA与在HEK293H细胞上表达的WT Kv1.3(B)及Kv1.3

EL1突变体(A)的结合的柱状图。将在FACS结合实验中获得的计数对蝎毒素-TAMRA的荧光强度作图。柱状图显示两种构建体都被蝎毒素结合,指示其功能性。

[0253] 图25:单价纳米抗体(A019400003(实心圆形);A0194009G09(实心三角形),不相关的纳米抗体(空心圆形))和ShK化合物(实心方格)与饱和浓度的FAM标记的ShK竞争结合在HEK293H细胞上表达的人Kv1.3。将MCF值(平均通道荧光)对纳米抗体的浓度作图。

[0254] 图26A至26D:具有在不同位置处的结合白蛋白的纳米抗体(Alb11)的半衰期延长的二价构建体与在CHO细胞上表达的食蟹猴Kv1.3的结合。在不存在人血清白蛋白(HSA)的情况下,A019400028(A和C;Alb11在中间)和A019400024(B和D;Alb11在C-末端)都类似地与CHO细胞上表达的食蟹猴Kv1.3结合(A和B);在存在HSA的情况下(C和D),效价稍有增加。将MCF值(平均通道荧光)对纳米抗体的浓度作图。

[0255] 图27A-27C:三价A019400029对HEK293H中稳定表达的人Kv1.3通道的剂量依赖性作用。通过自动化群体膜片钳,使用时间间隔为30s的去极化电压方案,在IonFlux™系统上记录Kv1.3电流,如图2A中所述的。随后将A019400029通过连续注入各浓度达120s施用于相同的细胞群体。A019400029的Kv1.3电流迹线被描绘在(A)中。作为标准化的平均$I_{持续}$测量的人Kv1.3通道的抑制的相关性浓度-响应曲线显示在(B)中。A019400029清除期间的电流恢复显示在(C)中。

[0256] 图28:在不存在(实心正方形)和存在(实心圆形)HSA的情况下,半衰期延长的二价A019400029纳米抗体构建体与I125玛格毒素的竞争。在CHO细胞上表达食蟹猴Kv1.3。将每分钟计数(cpm)值对纳米抗体的浓度作图。背景(BG)是不添加I125玛格毒素的对照条件并且在存在(向上的实心三角形)和不存在HSA(向下的实心三角形)的情况下进行评估。

[0257] 图29A-29B:在存在A019400024纳米抗体构建体的连续稀释液的情况下,在不存在(实心圆形)和存在(实心正方形)HSA的情况下,在用抗-CD3(OKT3)刺激后,$CCR7^{-}CD45RA^{-}$ T-细胞的IFNγ生产(A)和CD25表达(B)。为了IFNγ读数,将IFNγ浓度(pg/ml)对纳米抗体的浓度作图。为了测量CD25表达,将MCF值(平均通道荧光)对纳米抗体的浓度作图。'无刺激'指示其中不对细胞进行刺激的对照条件。

[0258] 图30A-30B:A019400029纳米抗体构建体(实心圆形)和ShK毒素(实心正方形)的连续稀释液抑制抗-CD3刺激的人PBMC中的IFNγ生产(A)。相同的纳米抗体和毒素不抑制用抗-CD3和抗-CD28共刺激的人PBMC中的IFNγ生产(B)。将IFNγ浓度(pg/ml)对纳米抗体或毒素的浓度作图。'无刺激'指示其中不对细胞进行刺激的对照条件。

[0259] 图31A-31D:A019400029对在CHL细胞中稳定表达的人Kv1.3通道上的激活的电压依赖性的作用。通过常规平面膜片钳记录Kv1.3电流。在不存在(B)和存在(C)10nM A019400029的情况下,通过以30s为间隔、10mV为步幅的从-80mV的保持电势到+50mV的500ms去极化脉冲引发叠加的电流迹线。电压方案的示意图在图31A中给出。分析中使用的数据点代表峰电流振幅($I_{峰}$),如B中指示的(箭头)。如实施例10中所述计算电导,利用其相应的最大电导(Gmax)进行标准化并且将其对施加的去极化电压(D)作图。使用玻尔兹曼方程来拟合曲线(如实施例10中所述)。

[0260] 图32A-32B:A019400029对在CHL细胞中稳定表达的人Kv1.3通道上的Kv1.3电流的结合和清除的作用。通过常规平面膜片钳使用重复的门控电压命令方案记录Kv1.3电流。通过每15s一次的从-80mV至+40mV的测试脉冲激发电流。测试脉冲持续时间为20ms(A)或

200ms(B)。在对照条件下(在添加化合物之前)并且在3至5min的10nM A019400029的温育期间进行记录,之后清除化合物。然后将峰和持续电流振幅对不同的时间点作图。

[0261] 图33A-33B:A019400029对在CHL细胞中稳定表达的人Kv1.3通道上的Kv1.3电流的结合和清除的作用。通过常规平面膜片钳使用重复的门控电压命令方案记录Kv1.3电流。通过每15s一次的从-80mV至+40mV的200ms测试脉冲激发电流。在对照条件下(在添加化合物之前)并且在3至5min的10nM A019400029的温育期间进行记录,之后清除化合物。在纳米抗体温育的这段时间期间,将细胞保持在-80mV(A)或-40mV(B)的保持电势。然后将峰和持续电流振幅对不同的时间点作图。

[0262] 图34A-34C:A019400029对从在CHL细胞中稳定表达的人Kv1.3通道上的Kv1.3电流的失活的恢复的作用。通过常规平面膜片钳记录Kv1.3电流。使用标准可变间隔脉冲方案(如A中所示)测量从两种脉冲间电势(-80mV和-50mV;C)的失活的恢复。初始是1s自-80mV至+40mV的脉冲(P1),之后是0.5至30s的间隔后的达150ms的从-80mV至+40mV的第二脉冲(P2)。不存在和存在10nM A019400029的情况下的代表性迹线在B中给出。

[0263] 计算恢复百分比(见下)并且将其对脉冲间隔作图以显示失活的恢复(C)。

[0264] $$\%\text{恢复} = \frac{(P2_{峰} - P1_{持续})}{(P1_{峰} - P1_{持续})} * 100$$

[0265] 图35A-35D:在自动化膜片钳IonWorks系统上施用测试化合物之前和之后应用于各孔的电压方案的示意图。通过重复的门控电压命令方案引发Kv1.5和Kv1.6钾电流。通过一串从-80mV的保持电势开始、从-70mV至+50mV的100ms去极化步骤(以3Hz施加15次(P1至P15))引起K^+电流(A)。在每串之前,电压箝位在-80mV的保持电势。分析中使用的数据点代表由P1中的指定的指针之间的面积获得的标准化的平均持续电流振幅($I_{持续}$)(B)。通过以下03Hz的脉冲串引起hERG电流:达1秒的从-70mV的V_H至+40mV的五个脉冲,然后至-30mV达1s,并且回到-70mV的V_H(C)。分析中使用的数据点代表由脉冲P5的末尾步骤中的指定的指针之间的面积获得的标准化的平均峰电流振幅($I_{峰}$)(D)。

[0266] 图36A-36D:选择的纳米抗体对人Kv1.3、Kv1.5、Kv1.6和hERG K^+通道的比较药理学。使用重复的门控电压命令方案,在IonWorks系统上,通过自动化群体膜片钳(PPC)记录Kv1.3和Kv1.5电流并且在单膜片钳模式(HT)中记录Kv1.6和hERG K^+电流,如图35中所述。在对照条件下(在添加化合物之前)进行记录。然后将纳米抗体温育6至7min,之后使用相同的脉冲方案进行第二次测量。获得的Kv1.5、Kv1.6、hERG和Kv1.3的浓度-响应关系分别显示在A、B、C和D中。相比于测试的其他K^+通道,所有选择的纳米抗体都对Kv1.3显示强烈的(即超过1.000倍)的选择性。在所有其他通道中,最高测试浓度(即1μM)时的最大抑制为<50%。

[0267] 图37:在2,4-二硝基氟苯(DNFB)诱发的延迟型超敏反应(DTH)的大鼠模型中测试抗-Kv1.3纳米抗体效力的研究设计。

[0268] 图38:在2,4-二硝基氟苯(DNFB)诱发的延迟型超敏反应的大鼠模型中不同治疗组(n=10只大鼠/组)的耳肿胀反应。动物在激发前12小时和1小时接受任一载体、参比化合物ShK(10μg/kg)、半衰期延长的抗-Kv1.3纳米抗体A019400029(105μg/kg)或非半衰期延长的抗-Kv1.3纳米抗体A019400032(69.3μg/kg)的两次皮下注射,或在激发前1小时接受A019400029(105μg/kg)的一次皮下注射。在激发后1小时和6小时局部施用地塞米松(Dexamethasone,Dex)(0.75mg/耳)作为阳性对照组。数据表示为平均值±标准差。#p<

0.05vs.载体组。

[0269] 图39:在2,4-二硝基氟苯(DNFB)诱发的延迟型超敏反应的大鼠模型中不同治疗组(n=10只大鼠/组)的耳肿胀反应。动物在激发前12小时和1小时接受任一载体、参比化合物ShK(100μg/kg)或半衰期延长的抗-Kv1.3纳米抗体A019400029(1.05mg/kg或5.25mg/kg)的两次皮下注射。在激发后1小时和6小时局部施用地塞米松(Dex)(0.75mg/耳)作为阳性对照组。数据表示为平均值±标准差。a:p<0.05vs.载体组;b:不比ShK组差;c:比ShK组好。

[0270] 图40:在用DNFB激发后的不同时间点,个体动物中的A019400029的血浆药物动力学曲线。

[0271] 图41:用于产量评估的A019400071、A019400072、A019400073、A019400074和A019400031的SDS-PAGE分析。制备在基因组中含有1个拷贝(低)或超过1个拷贝数(高)的纳米抗体表达盒的毕赤酵母克隆。在12%SDS-PAGE凝胶上使用瞬蓝(Instant blue)染色比较来自不同克隆的等体积的上清。

[0272] 发明详述

[0273] 定义

[0274] 除非另外指出或限定,使用的所有术语具有其在本领域中的通常含义,这对技术人员是清楚的。参见例如标准手册,如Sambrook等(Molecular Cloning:A Laboratory Manual(2nd.Ed.)Vols.1-3,Cold Spring Harbor Laboratory Press,1989),F.Ausubel等(Current protocols in molecular biology,Green Publishing&Wiley Interscience,New York,1987),Lewin(Genes II,John Wiley&Sons,New York,N.Y.,1985),Old等(Principles of Gene Manipulation:An Introduction to Genetic Engineering(第2版)University of California Press,Berkeley,CA,1981);Roitt等(Immunology(6th.Ed.)Mosby/Elsevier,Edinburgh,2001),Roitt等(Roitt's Essential Immunology(10th Ed.)Blackwell Publishing,UK,2001)和Janeway等(Immunobiology(6th Ed.)Garland Science Publishing/Churchill Livingstone,New York,2005),并且参见本文中引用的一般背景技术。

[0275] 除非另外指出,未被特别详细的描述的所有方法、步骤、技术和操作可以并且已经以本身已知的方式进行,如对技术人员是清楚的。参见例如标准手册和本文中提及的一般背景技术并且进一步参见其中引用的文献;并且参见例如以下综述:Presta(Adv.Drug Deliv.Rev.58(5-6):640-56,2006),Levin和Weiss(Mol.Biosyst.2(1):49-57,2006),Irving等(J.Immunol.Methods 248(1-2):31-45,2001),Schmitz等(Placenta 21Suppl.A:S106-12,2000),Gonzales等(Tumour Biol.26(1):31-43,2005),其描述了用于蛋白工程的技术如亲和力成熟和用于提高蛋白如免疫球蛋白的特异性和其他所需性质的其他技术。

[0276] 在本文中使用时,术语"序列"(例如在术语如"免疫球蛋白序列","抗体序列","可变结构域序列","V_{HH}序列"或"蛋白序列"中),一般应当被理解为包括相关的氨基酸序列以及编码其的核酸或核苷酸序列,除非上下文需要更限制性的解释。

[0277] 将根据标准三字母或一字母氨基酸代码指示氨基酸残基。参考WO 08/020079的第48页上的表A-2。

[0278] 当核酸或氨基酸已经与在所述来源或介质中与其通常相结合的至少另一种组分(如另一种核酸、另一种蛋白/多肽、另一种生物组分或大分子或至少一种污染物、杂质或微

量组分)分离时,认为所述核酸或氨基酸“(处于)(基本上)分离的(形式)”-例如,与获得其的反应介质或培养基相比。特别地,当核酸或氨基酸已经被纯化至少2倍、特别地至少10倍,更特别地至少100倍,并且多至1000倍以上时,认为所述核酸或氨基酸是“(基本上)分离的”。“处于(基本上)分离的形式”的核酸或氨基酸优选地是基本上均质的,如使用合适的技术,如合适的色谱技术,如聚丙烯酰胺凝胶电泳确定的。

[0279] 当核苷酸序列或氨基酸序列被描述为分别“包含”另一个核苷酸序列或氨基酸序列,或“基本上由”另一个核苷酸序列或氨基酸序列“组成”时,这可以表示,后面的核苷酸序列或氨基酸序列分别已经被结合到首先提及的核苷酸序列或氨基酸序列中,但是更通常地,这一般表示首先提及的核苷酸序列或氨基酸序列分别在其序列内包含分别与后面的序列具有相同的核苷酸序列或氨基酸序列的一段核苷酸或氨基酸残基,而不管首先提及的序列实际上是如何制备或获得的(其可以例如是通过本文中所述的任何合适的方法)。通过非限制性实例,当将本发明的多肽描述为包含免疫球蛋白单可变结构域时,这可以表示所述免疫球蛋白单可变结构域序列已被结合到本发明的多肽序列中,但是更通常地,这一般表示本发明的多肽在其序列内含有免疫球蛋白单可变结构域的序列,而不管所述本发明的多肽实际上是如何制备或获得的。此外,当将核酸或核苷酸序列描述为包含另一个核苷酸序列时,首先提及的核酸或核苷酸序列优选地是这样的,以致当其被表达成表达产物(例如多肽)时,由后面的核苷酸序列编码的氨基酸序列形成所述表达产物的部分(换言之,后面的核苷酸序列是在与首先提及的较大的核酸或核苷酸序列在相同的阅读框中)。

[0280] “基本上由……组成”是指,本发明的方法中使用的免疫球蛋白单可变结构域与本发明的多肽完全相同或对应于本发明的多肽,所述多肽在免疫球蛋白单可变结构域的氨基端、羧基端或在氨基端和羧基端添加有限定数目的氨基酸残基,如1-20个氨基酸残基,例如1-10个氨基酸残基和优选地1-6个氨基酸残基,如1、2、3、4、5或6个氨基酸残基。

[0281] 为了比较两个以上的核苷酸序列,第一核苷酸序列和第二核苷酸序列之间的“序列同一性”百分比可以通过以下方式计算:将[第一核苷酸序列中与第二核苷酸序列中的相应位置处的核苷酸相同的核苷酸的数目]除以[第一核苷酸序列中核苷酸的总数]并且乘以[100%],其中与第一核苷酸序列相比的第二核苷酸序列中的核苷酸的各缺失、插入、置换或添加被认为是单个核苷酸(位置)处的差异。备选地,两个以上核苷酸序列之间的序列同一性程度可以使用已知的用于序列比对的计算机算法如NCBI Blast v2.0使用标准设定计算。用于确定序列同一性程度的一些其他技术、计算机算法和设定被例如描述于WO 04/037999、EP 0967284、EP 1085089、WO 00/55318、WO 00/78972、WO 98/49185和GB 2357768中。通常,为了根据前文所述的计算方法确定两个核苷酸序列之间的“序列同一性”百分比,具有最大数目的核苷酸的核苷酸序列将被用作“第一”核苷酸序列,并且另一个核苷酸序列将被用作“第二”核苷酸序列。

[0282] 为了比较两个以上氨基酸序列,第一氨基酸序列和第二氨基酸序列之间的”序列同一性”百分比(在本文中也被称为“氨基酸同一性”)可以通过以下方式计算:将[第一氨基酸序列中与第二氨基酸序列中的相应位置处的氨基酸残基相同的氨基酸残基的数目]除以[第一氨基酸序列中氨基酸残基的总数]并且乘以[100%],其中与第一氨基酸序列相比的第二氨基酸序列中的氨基酸残基的各缺失、插入、置换或添加被认为是单个氨基酸残基(位置)处的差异,即,作为本文中所限定的“氨基酸差异”。备选地,两个氨基酸序列之间的序列

同一性程度可以使用已知的计算机算法(如以上提及的用于确定核苷酸序列的序列同一性程度的那些算法,同样使用标准设定)确定。通常,为了根据前文所述的计算方法确定两个氨基酸序列之间的“序列同一性”百分比,将具有最大数目的氨基酸残基的氨基酸序列作为“第一”氨基酸序列,并将另一个氨基酸序列作为“第二”氨基酸序列。

[0283] 同样,在确定两个氨基酸序列之间的序列同一性程度中,技术人员可以考虑所谓的“保守”氨基酸置换,其通常可以被描述为这样的氨基酸置换,其中一个氨基酸残基被具有类似化学结构并且对多肽的功能、活性或其他生物学性质几乎没有或基本上没有影响的另一种氨基酸残基代替。此种保守氨基酸置换是本领域中已知的,例如由WO 04/037999、GB 335768、WO 98/49185、WO 00/46383和WO 01/09300已知;并且此种置换的(优选的)类型和/或组合可以基于来自WO 04/037999以及WO 98/49185和来自其中引用的进一步的文献的相关教导进行选择。

[0284] 此种保守置换优选地是这样的置换,其中以下组(a)-(e)内的一种氨基酸被相同组中的另一种氨基酸残基置换:(a)小的脂肪族的,非极性的或稍有极性的残基:Ala、Ser、Thr、Pro和Gly;(b)极性的,带负电的残基及其(不带电的)酰胺:Asp、Asn、Glu和Gln;(c)极性的,带正电的残基:His、Arg和Lys;(d)大的脂肪族的,非极性的残基:Met、Leu、Ile、Val和Cys;和(e)芳族残基:Phe、Tyr和Trp。特别优选的保守置换如下:Ala变成Gly或变成Ser;Arg变成Lys;Asn变成Gln或变成His;Asp变成Glu;Cys变成Ser;Gln变成Asn;Glu变成Asp;Gly变成Ala或变成Pro;His变成Asn或变成Gln;Ile变成Leu或变成Val;Leu变成Ile或变成Val;Lys变成Arg,变成Gln或变成Glu;Met变成Leu,变成Tyr或变成Ile;Phe变成Met,变成Leu或变成Tyr;Ser变成Thr;Thr变成Ser;Trp变成Tyr;Tyr变成Trp;和/或Phe变成Val,变成Ile或变成Leu。

[0285] 施加于本文中所述的多肽的任何氨基酸置换也可以基于由Schulz等(“Principles of Protein Structure”,Springer-Verlag,1978)开发的不同物种的同源蛋白之间的氨基酸变化的频率的分析,基于由Chou和Fasman(Biochemistry 13:211,1974;Adv.Enzymol.,47:45-149,1978)开发的结构形成潜能分析,并且基于由Eisenberg等(Proc.Natl.Acad Sci.USA 81:140-144,1984),Kyte和Doolittle(J.Molec.Biol.157:105-132,1981)和Goldman等(Ann.Rev.Biophys.Chem.15:321-353,1986)开发的蛋白中疏水模式的分析,上述文献都通过引用完整地结合于此。关于纳米抗体的一级结构、二级结构和三级结构的信息在本文中的描述中并且在以上引用的一般背景技术中给出。此外,为此目的,来自骆驼的V_{HH}结构域的晶体结构例如由Desmyter等(Nature Structural Biology,3:803,1996),Spinelli等(Natural Structural Biology,3:752-757,1996)和Decanniere等(Structure,7(4):361,1999)给出。关于在常规V_H结构域中形成V_H/V_L界面和在这些位置上的潜在的骆驼源化的置换的一些氨基酸残基的进一步信息可以在以上引用的现有技术中找到。

[0286] 如果氨基酸序列和核酸序列在其整个长度上具有100%序列同一性(如本文中限定的),则将其表示为“完全相同”。

[0287] 在比较两个氨基酸序列时,术语“氨基酸差异”是指与第二序列相比的,第一序列的位置上的单个氨基酸残基的插入、缺失或置换;要理解的是,两个氨基酸序列可以包含一个、两个或更多个此种氨基酸差异。更特别地,在本发明的氨基酸序列和/或多肽中,术语

“氨基酸差异”是指，分别与a)、c)或e)的CDR序列相比，b)、d)或f)中指定的CDR序列的位置上的单个氨基酸残基的插入、缺失或置换；要理解的是，分别与a)、c)或e)的CDR序列相比，b)、d)和f)的CDR序列可以包含一个、两个、三个或最多四个此种氨基酸差异。

[0288] 所述“氨基酸差异”可以是任意的一个、两个、三个或最多四个置换、缺失或插入或其任意组合，其改善本发明的多肽的性质或至少不与本发明的多肽的所需性质或所需性质的平衡或组合偏离太多。关于此，所得的本发明的多肽应当至少以与包含一个或多个CDR序列而不具有一个、两个、三个或最多四个置换、缺失或插入的多肽相同、大致相同或更高的亲和力结合Kv1.3，所述亲和力是如通过表面等离子共振(SPR)测量的。

[0289] 关于此，根据b)、d)和/或f)的氨基酸序列可以是分别借助亲和力成熟、使用本身已知的一种或多种亲和力成熟技术来源于根据a)、c)和/或e)的氨基酸序列的氨基酸序列。

[0290] 例如，并且取决于用于表达本发明的多肽的宿主生物，此种缺失和/或置换可以以这样的方式设计，以使得用于翻译后修饰的一个或多个位点(如一个或多个糖基化位点)被移除，这将在本领域技术人员的能力以内。

[0291] 当在本文中使用时，“纳米抗体家族”、“VHH家族”或“家族”是指这样一组纳米抗体和/或VHH序列，其具有相同长度(即其在其序列内具有相同数目的氨基酸)并且其位置8和位置106(根据Kabat编号)之间的氨基酸序列具有89％以上的氨基酸序列同一性。

[0292] 可互换使用的术语“表位”和“抗原决定簇”是指大分子如多肽或蛋白的一部分，其被抗原-结合分子如免疫球蛋白、常规抗体、本发明的免疫球蛋白单可变结构域和/或多肽识别，并且更特别地被所述分子的抗原-结合位点识别。表位限定免疫球蛋白的最小结合位点，并因此表示免疫球蛋白的特异性的靶标。

[0293] 抗原-结合分子(如免疫球蛋白，常规抗体，本发明的免疫球蛋白单可变结构域和/或多肽)识别表位的部分被称为“互补位”。

[0294] 可以与特定表位、抗原或蛋白(或其至少一个部分、片段或表位)“结合”或“特异性结合”、对其“具有亲和力”和/或“具有特异性”的多肽(如免疫球蛋白、抗体、免疫球蛋白单可变结构域、本发明的多肽，或一般地其抗原结合分子或片段)被描述为是″针对″或“指向”所述表位、抗原或蛋白或是关于此种表位、抗原或蛋白的“结合”分子，或被描述为是“抗”-表位、“抗”-抗原或“抗”-蛋白(例如，“抗”-Kv1.3)。

[0295] 术语“特异性”具有在WO 08/020079的第53-56页上的n)段中给出的含义；并且如其中所提及的，是指特定的抗原-结合分子或抗原-结合蛋白(如本发明的免疫球蛋白单可变结构域和/或多肽)可以结合的不同类型的抗原或抗原决定簇的数目。抗原-结合蛋白的特异性可以基于亲和力和/或亲合力确定，如WO 08/020079(在本文中通过引用结合)的第53-56页上所述的，其还描述了一些用于测量抗原-结合分子(如本发明的免疫球蛋白单可变结构域和/或多肽)与相关的抗原之间的结合的优选技术。典型地，抗原-结合蛋白(如本发明的免疫球蛋白单可变结构域和/或多肽)将以10^{-5}至10^{-12}摩尔/升以下，并且优选地10^{-7}至10^{-12}摩尔/升以下并且更优选地10^{-8}至10^{-12}摩尔/升的解离常数(K_D)(即以10^5至10^{12}升/摩尔以上，并且优选地10^7至10^{12}升/摩尔以上并且更优选地10^8至10^{12}升/摩尔的结合常数(K_A))结合其抗原。任何大于10^{-4}摩尔/升的K_D值(或任何小于$10^4 M^{-1}$)升/摩尔的K_A值通常被认为指示非特异性结合。优选地，本发明的单价多肽将以小于500nM，优选地小于200nM，更优选地小于10nM，如例如10至5nM或更小的亲和力结合所需的抗原。抗原-结合蛋白与抗原或

抗原决定簇的特异性结合可以以本身已知的任何合适的方式确定，包括例如，斯卡查德分析(Scatchard analysis)和/或竞争性结合测定，如放射性免疫测定(RIA)，酶免疫测定(EIA)和夹心竞争测定，以及本领域中本身已知的其不同变体；以及本文中提及的其他技术。如对于技术人员来说是清楚的，并且如WO 08/020079的第53-56页上所述的，解离常数可以是实际的或表观的解离常数。用于确定解离常数的方法是技术人员清楚的，并且例如包括WO 08/020079的第53-56页上提及的技术。

[0296] 当免疫球蛋白单可变结构域和/或多肽与第一抗原结合的亲和力(如上所述，并且被合适地表示为K_D值、K_A值、K_{off}速率和/或K_{on}速率)是所述免疫球蛋白单可变结构域和/或多肽与第二靶标或抗原结合的亲和力的至少10倍，如至少100倍，并且优选地至少1000倍，并且多至10000倍以上时，将所述免疫球蛋白单可变结构域和/或多肽描述为是相比于第二靶标或抗原对第一靶标或抗原“具有特异性”。例如，免疫球蛋白单可变结构域和/或多肽与第一靶标或抗原结合的K_D值可以是所述免疫球蛋白单可变结构域和/或多肽与第二靶标或抗原结合的K_D至少10倍小，如至少100倍小，并且优选地至少1000倍小，如10000倍小或甚至更小。优选地，当免疫球蛋白单可变结构域和/或多肽相比于第二靶标或抗原对第一靶标或抗原“具有特异性”时，其是针对(如本文中限定的)所述第一靶标或抗原，而不针对所述第二靶标或抗原。

[0297] 术语“(交叉)-阻断”，“被(交叉)-阻断”，“(交叉)-阻断的”，“竞争性结合”，“(交叉)-竞争(compete)”，“(交叉)-竞争的”和“(交叉)-竞争(competition)”在本文中可交换地使用来表示免疫球蛋白、抗体、免疫球蛋白单可变结构域、多肽或其他结合剂干扰其他免疫球蛋白、抗体、免疫球蛋白单可变结构域、多肽或结合剂与给定的靶标结合的能力。免疫球蛋白、抗体、免疫球蛋白单可变结构域、多肽或其他结合剂能够干扰另一种与靶标的结合的程度，以及因此其是否可以根据本发明被描述为交叉阻断，可以使用竞争结合测定确定。特别合适的定量交叉阻断测定描述在实施例中并且包括例如利用在细胞上表达的Kv1.3的荧光-激活的细胞分选(FACS)结合测定。(交叉)-阻断的程度可以通过(减弱的)通道荧光测量。

[0298] 以下总体上描述了适用于根据本发明确定免疫球蛋白、抗体、免疫球蛋白单可变结构域、多肽或其他结合剂是否交叉-阻断或能够交叉阻断的FACS测定。要理解的是，所述测定可以与本文中所述的任何免疫球蛋白、抗体、免疫球蛋白单可变结构域、多肽或其他结合剂一起使用。根据生产商的建议操作FACS仪器(例如FACS Canto;Becton Dickinson)。

[0299] 为评估两个结合剂(如例如两个免疫球蛋白单可变结构域和/或纳米抗体)之间的针对结合Kv1.3的“(交叉)-阻断”或“(交叉)-竞争”，可以使用过表达人Kv1.3的细胞(如例如CHO细胞或HEK293H细胞)和作为背景细胞系的亲本细胞进行FACS竞争实验。可以使用不同的检测试剂，包括例如单克隆ANT-FLAG®M2抗体(Sigma-Aldrich，目录号F1804)，单克隆抗-C-myc抗体(Sigma-Aldrich，目录号WH0004609M2)，单克隆抗-HIS TAG抗体(Sigma-Aldrich，目录号SAB1305538)，其各自具有不同标记。在流式细胞术中可以使用多种荧光团作为标记(如例如PE(R-藻红蛋白)、7-氨基放线菌素D(7-AAD)、吖啶橙(Acridine Orange)、多种形式的Alexa Fluor、别藻青蛋白(APC)、AmCyan、氨基香豆素(Aminocoumarin)、APC Cy5、APC Cy7、APC-H7、APC/Alexa Fluor 750、AsRed2、Azami-Green、蓝铜矿(Azurite)、BODIPY FL C5-神经酰胺、BCECF-AM、Bis-oxonol DiBAC2(3)、BODIPY-FL、钙黄绿素

(Calcein)、钙黄绿素AM、Caroxy-H2DCFDA、Cascade Blue、Cascade Yellow、Cell Tracker Green、Cerulean、CFSE、色霉素(Chromomycin)A3、CM-H2DCFDA、Cy2、Cy3、Cy3.5、Cy3B、Cy5、Cy5.5、Cy7、CyPet、DAF-FM DAF-FM二乙酸盐、DAPI、DCFH(2'7'二氯二氢荧光素)、DHR、二氢钙黄绿素AM、二氢罗丹明(Dihydrorhoadamine)、Dihydrothidium、DiLC1(5)、DiOC6(3)、DiOC7(3)、dKeima-Red、DRAQ5、Dronpa-Green、多种形式的DsRed dTomato、多种形式的DyLight、大肠杆菌(E.coli)BioParticles AF488、E2-Crimson、E2-Orange、EBFP2、ECFP、多种形式的eFluor、EGFP、EGFP*、Emerald、eqFP650、eqFP670、ER-Tracker Blue-White DPX、溴化乙啶、Express2、EYFP、Fc OxyBurst Green、Fc OxyBurst Green 123、FITC、Fluo-3、Fluo-4、荧光素(Fluorescein)、Fura-2、Fura-Red、GFPuv、H2DCFDA、HcRed1、Hoechst Blue(33258)、Hoechst Red(33342)、羟基香豆素(Hydroxycoumarin)、HyPer、Indo-1、Indo-1Blue(低Ca2+)、Indo-1 Violet(高Ca2+)、iRFP、J-Red、JC-1、JC-9、Katushka(TurboFP635)、Katushka2Kusabira-Orange、LDS 751、丽丝胺罗丹明B(Lissamine Rhodamine B)、多种形式的Live/Dead、Lucifer黄、Lucifer Yellow CH、Lyso Tracker Blue、Lyso Tracker Green、Lyso Tracker Red、mAmertrine、Marina Blue、mBanana、mCFP、mCherry、mCitrine、甲氧基香豆素(Methoxycoumarin)、mHoneyDew、Midoriishi-Cyan、光神霉素(Mithramycin)、Mito Tracker Deep Red、Mito Tracker Green、Mito Tracker Orange、Mito Tracker Red、MitoFluor Green、mKate(TagFP635)、mKate2、mKeima、mKeima-Red、mKO、mKOk、mNeptune、Monochlorobimane、mOrange、mOrange2、mRaspberry、mPlum、mRFP1、mStrawberry、mTangerine、mTarquoise、mTFP1、mTFP1(Teal)、NBD、OxyBurst Green H2DCFDA、OxyBurst Green H2HFF BSA、Pacific Blue、PE(R-Phycoerythrin)、PE Cy5、PE Cy5.5、PE Cy7、PE Texas Red、PE-Cy5缀合物、PE-Cy7缀合物、PerCP(多甲藻黄素叶绿素蛋白)、PerCP Cy5.5、PhiYFP、PhiYFP-m、碘化丙啶(Propidium Iodide,PI)、多种形式的Qdot、Red 613、RFP Tomato、Rhod-2、S65A、S65C、S65L、S65T、Singlet Oxygen Sensor Green、Sirius、SNARF、Superfolder GFP、SYTOX Blue、SYTOX Green、SYTOX Orange、T-Sapphire、TagBFP、TagCFP、TagGFP、TagRFP、TagRFP657、TagYFP、tdTomato、Texas Red、Thiazole Orange、TMRE、TMRM、Topaz、TOTO-1、TO-PRO-1、TRITC、TRITC TruRed、TurboFP602、TurboFP635、TurboGFP、TurboRFP、TurboYFP、Venus、Vybrant CycleDye Violet、野生型GFP、X-罗丹明(X-Rhodamin)、Y66F、Y66H、Y66W、YOYO-1、YPet、ZsGreen1、ZsYellow1、Zymosan A BioParticles AF488(更多见于:http://www.thefcn.org/flow-fluorochromes)。荧光团(Fluorophore或简写为"fluor")典型地被连接至识别Kv1.3的抗体(例如免疫球蛋白单可变结构域和/或纳米抗体)或用作检测试剂的抗体。多种缀合的抗体是可用的,如(不限于)例如与Alexa Fluor®、 DyLight®、罗丹明、PE、FITC和Cy3缀合的抗体。每种荧光团具有特征性峰激发和发射波长。可以使用的标记的组合取决于用于激发荧光团和在可用的检测器上使用的灯或激光的波长。

[0300] 为了评估两种受试结合剂(称为A和B)之间与Kv1.3的竞争结合,将冷的(没有任何标记的)结合剂A的连续稀释液与标记的结合剂B*一起添加至(例如200 000个)细胞。测试混合物中结合剂B*的浓度应当足够高以易于使所述细胞上表达的Kv1.3上的结合位点饱和。使所述细胞上表达的Kv1.3上的结合位点对结合剂饱和的结合剂B*的浓度可以利用在Kv1.3细胞上的结合剂B*的连续滴定和测定结合的EC_{50}值来确定。为了在饱和浓度下工作,

可以以100x EC_{50}浓度使用结合剂B*。

[0301] 在将细胞与结合剂A和结合剂B*的混合物孵育并且进行细胞洗涤后,可以在FACS上进行读数。首先,在完整细胞上设定如由散开特征曲线确定的通道(gate)并且记录通道荧光的总量。

[0302] 还制备了单独的结合剂B*的溶液。在该溶液中的结合剂B*应当是在与测试混合物(具有结合剂A和B*)相同的缓冲液中并处于相同浓度。也将该单独溶液添加至所述细胞。在孵育和细胞洗涤后,可以在FACS上进行读数。首先,在完整细胞上设定如由散开特征曲线确定的通道(gate)并且记录通道荧光的总量。

[0303] 相比于与单独的结合剂B*的溶液孵育的细胞的荧光的与结合剂A和B*的混合物孵育的细胞的荧光的减弱指示:结合剂A(交叉)-阻断结合剂B*与在所述细胞上表达的Kv1.3的结合。

[0304] 根据本发明,交叉阻断免疫球蛋白、抗体、免疫球蛋白单可变结构域、多肽或其他结合剂是这样的一种,其在以上的FACS交叉阻断测定中将结合Kv1.3以致在所述测定期间并且在存在第二免疫球蛋白、抗体、免疫球蛋白单可变结构域、多肽或其他结合剂的情况下,记录的荧光是最大荧光(对于单独的标记的免疫球蛋白、抗体、免疫球蛋白单可变结构域、多肽或其他结合剂测量的)的80%至0.1%(例如80%至4%),特别地为最大荧光的75%至0.1%(例如75%至4%),并且更特别地为最大荧光的70%至0.1%(例如70%至4%)(正如以上限定的)。

[0305] 两种受试结合剂(被称为A*和B*)之间对于结合Kv1.3的竞争也可以通过向表达Kv1.3的细胞添加各自标记有不同荧光团的两种结合剂来评估。在孵育和细胞洗涤后,可以在FACS上进行读数。为每种荧光团设定一个通道(gate)并且记录通道荧光的总量。一种荧光团的荧光的减弱和/或不存在指示结合剂与在细胞上表达的Kv1.3的结合被(交叉)-阻断。

[0306] 其他用于确定针对靶标的免疫球蛋白、抗体、免疫球蛋白单可变结构域、多肽或其他结合剂是否(交叉)-阻断,能够(交叉)-阻断,竞争性结合或具有本文中所限定的(交叉)-竞争性的方法被描述于例如Xiao-Chi Jia等(Journal of Immunological Methods 288:91-98,2004),Miller等(Journal of Immunological Methods 365:118-125,2011)和/或本文中所述的方法(见例如实施例7)中。

[0307] 如果氨基酸序列对两个不同的抗原或抗原决定簇(如例如,来自两个不同哺乳动物物种的血清白蛋白,如例如,人血清白蛋白和食蟹猴血清白蛋白,如例如,来自不同哺乳动物物种的Kv1.3,如例如,人Kv1.3、食蟹猴Kv1.3和大鼠Kv1.3)具有特异性(如本文中限定的),则所述氨基酸序列被描述为对这些不同的抗原或抗原决定簇“具有交叉-反应性”。

[0308] 在本发明的语境中,“调节的”或“调节”通常表示减少或抑制Kv1.3的活性,如使用合适的体外、细胞或体内测定(如本文中提及的那些)测量的。特别地,“调节的”或“调节”可以是指:与在相同测定中在相同条件下但是在不存在本发明的免疫球蛋白或多肽的情况下的Kv1.3的活性相比,使Kv1.3的活性减少或抑制,或备选地使Kv1.3的活性增加(如使用合适的体外、细胞或体内测定(如本文中提及的那些)测量的)至少1%,优选地至少5%,如至少10%或至少25%,例如至少50%,至少60%,至少70%,至少80%,或90%以上。

[0309] “调节”也可以是指实现关于Kv1.3参与其中(或其底物、配体或途径参与其中,如

其信号转导途径或代谢途径及其相关的生物学或生理学作用)的一种或多种生物学或生理学机制、作用、响应、功能、途径或活性的改变。同样,如对技术人员是清楚的,此种作用可以以本身已知的任何合适的方式和/或使用任何合适的(体外以及通常的细胞或体内测定)测定,如本文中或本文引用的现有技术中所述的测定确定。特别地,作用可以是使得与在相同测定中在相同条件下但是在不存在本发明的免疫球蛋白或多肽的情况下的生物学或生理学活性相比,目的生物学或生理学活性分别增加或减小至少1%,优选地至少5%,如至少10%或至少25%,例如至少50%,至少60%,至少70%,至少80%,或90%以上。

[0310] 调节可以例如包括减少和/或抑制钾离子从T细胞的流出。调节可以包括减少和/或抑制T-细胞激活和/或增殖。调节可以包括减少、抑制和/或阻抑(非所需的)免疫反应。

[0311] 当在本文中使用时,术语"变构调节"、"变构调节的"、"变构调节剂"是指对Kv1.3活性的间接调节。变构调节剂并不在物理上阻断Kv1.3通道,而是结合在Kv1.3中不直接参与Kv1.3活性的位点处。通常,变构调节剂引起Kv1.3的蛋白结构内的构象变化,这最终也可以对孔通道加以结构应力。这又可以导致孔的阻断,离子通道采取非功能状态(休眠或无活性状态)和/或保持离子通道处于非功能状态。

[0312] 当在本文中使用时,术语本发明多肽的"效价(potency)"是使本发明的多肽的特定作用发生所需的本发明多肽的量的函数(function)。其被简单地测量为所述多肽的IC_{50}的倒数。其是指本发明的所述多肽调节和/或部分或完全抑制Kv1.3功能的能力。更特别地,其可以是指所述多肽减小或甚至完全抑制钾离子从T细胞的流出的能力。如此,其可以是指所述多肽抑制T-细胞增殖和/或阻抑T-细胞激活从而导致体内某些免疫反应的抑制的能力。

[0313] 效价可以通过本领域中已知的或本文中所述的任何合适的测定测量。不受限制地,多种离子通道筛选技术被例如Dabrowski等(CNS&Neurological Disorders Drug Targets 7:122,2008),Lü和An(Comb.Chem.High Throughput Screen.11:185-94,2008)以及Zheng等(Assay Drug Dev.Technol.2:543-52,2004)描述。效价测定包括(不限于)离子流量测定(Hanson等Br.J.Pharmacol.126:1707-16,1999;Wang等Assay Drug Dev.Technol.2:525-34,2004;Weaver等J.Biomol.Screen.9:671-7,2004),放射性配体结合研究(Felix等Biochemistry 38:4922-30,1999;Knaus等Biochemistry 34:13627-13634,1995;Helms等Biochemistry.36:3737-44,1997),荧光染料测定,电生理学,如电压钳(Huxley,Trends Neurosci.25:553-8,2002),以及特别地,膜片钳(Hamill等Pflügers Archiv European Journal of Physiology391:85-100,1981)或其高通量版本(Southan和Clark,Methods Mol.Biol.565:187-208,2009),包括PatchXpress(Molecular Devices;Ghetti等Methods Mol.Biol.403:59-69,2007),Qpatch和Qpatch HTX(Sophion;Mathes等Comb.Chem.High Throughput Screen.12:78-95,2009;Korsgaard等Comb.Chem.High Throughput Screen.12:51-63,2009),PatchLiner(Nanion;Farre等Comb.Chem.High Throughput Screen 12:24-37,2009),IonWorks®HT,IonWorks®Quattro和IonFlux™ Systems(Molecular Devices;Jow等J Biomol.Screen.12:1059-67,2007;Dale等Mol.Biosyst.3:714-22,2007),T-细胞激活测定(Nguyten等Molecular Pharmacology50:1672-1679,1996;Hanson等Br.J.Pharmacol.126:1707-1716,1999)和/或体内测定,如易患糖尿病的(Diabetes-prone)Biobreeding Worchester大鼠(Beeton等Proc Natl Acad Sci

USA.103:17414-9,2006),变应性接触性皮炎的大鼠模型(Azam等J.Invest.Dermatol.127:1419-29,2007),和T细胞介导的皮肤移植排斥的动物模型(Ren等PLoS One 3:e4009,2008)。

[0314] 相对地,本发明的多肽的“效力”测量在饱和多肽浓度下其作用的最大强度。效力指示可由本发明的多肽获得的最大响应。其是指多肽产生所需的(治疗)效果的能力。

[0315] 本发明的多肽的“半衰期”通常可以如WO 08/020079的第57页上的o)段中所述被限定并且,如其中所提及的,是指在体内多肽的血清浓度降低50%所需的时间,所述降低例如是由于通过天然机制的多肽的降解和/或多肽的清除或螯合。本发明的多肽的体内半衰期可以以本身已知的任何方式确定,如通过药物动力学分析确定。合适的技术对于本领域技术人员是清楚的,并且总体上可以例如是如WO 08/020079的第57页上的o)段中所描述的。如也在WO 08/020079的第57页上的o)段中提及的,半衰期可以使用参数如t1/2-α,t1/2-β和曲线下面积(AUC)表示。例如参考标准手册,如Kenneth等(Chemical Stability of Pharmaceuticals:A Handbook for Pharmacists,John Wiley&Sons Inc,1986)以及M Gibaldi和D Perron(″Pharmacokinetics″,Marcel Dekker,2nd Rev.Edition,1982)。术语“半衰期增加”或“增加的半衰期”也是如WO 08/020079的第57页上的o)段中所限定的并且特别地是指t1/2-β增加,不管t1/2-α和/或AUC或两者是否增加。

[0316] 除非另外指出,术语“免疫球蛋白”和“免疫球蛋白序列”-不论在本文中是用于指代重链抗体还是常规4链抗体-被用作一般性术语以包括全长抗体,其个体链,以及所有部分,结构域或其片段(分别包括但不限于抗原-结合结构域或片段如V_{HH}结构域或V_H/V_L结构域)。

[0317] 当在本文中使用时,术语(多肽或蛋白的)“结构域”是指在独立于蛋白的其余部分的情况下能够保持其三级结构的折叠的蛋白结构。通常,结构域负责蛋白的分立的功能性质,并且在很多情况下,可以被添加、去除或转移至其他蛋白而不损失蛋白其余部分和/或所述结构域的功能。

[0318] 当在本文中使用时,术语“免疫球蛋白结构域”是指抗体链(如例如,常规4链抗体或重链抗体的链)的球状区域,或基本上由此种球状区域组成的多肽。免疫球蛋白结构域的特征在于其保持抗体分子的特征性免疫球蛋白折叠,其由任选地被保守的二硫键稳定的分布在两个β-折叠中的约七个反平行的β-链的两层夹心组成。

[0319] 当在本文中使用时,术语“免疫球蛋白可变结构域”是指基本上由四个“框架区”组成的免疫球蛋白结构域,所述四个“框架区”在本领域中以及在下文中分别被称为“框架区1”或“FR1”;“框架区2”或“FR2”;“框架区3”或“FR3”;和“框架区4”或“FR4”;所述框架区间隔以三个“互补决定区”或“CDR”,其在本领域中以及在下文中分别被称为“互补决定区1”或“CDR1”;“互补决定区2”或“CDR2”;和“互补决定区3”或“CDR3”。因此,免疫球蛋白可变结构域的一般性结构或序列可以指示为如下:FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4。免疫球蛋白可变结构域通过带有抗原-结合位点而给予抗体对抗原的特异性。

[0320] 术语“免疫球蛋白单可变结构域”,与“单可变结构域”可交换地使用,其定义这样的分子,其中抗原结合位点存在于单个免疫球蛋白结构域上,并且由单个免疫球蛋白结构域形成。这使免疫球蛋白单可变结构域与“常规”免疫球蛋白或其片段不同,在“常规”免疫球蛋白或其片段中,两个免疫球蛋白结构域,特别是两个可变结构域,相互作用以形成抗原

结合位点。典型地，在常规免疫球蛋白中，重链可变结构域(VH)和轻链可变结构域(VL)相互作用以形成抗原结合位点。在此情况中，VH和VL两者的互补决定区(CDR)都对抗原结合位点有贡献，即总共6个CDR将参与抗原结合位点形成。

[0321] 鉴于以上定义，常规4链抗体(如IgG，IgM，IgA，IgD或IgE分子；本领域中已知的)或来源于此种常规4链抗体的Fab片段，F(ab')2片段，Fv片段如二硫键连接的Fv或scFv片段或双抗体(都是本领域中已知的)的抗原-结合结构域，通常将不被认为是免疫球蛋白单可变结构域，因为，在这些情况中，与相应抗原表位的结合通常将不通过一个(单个)免疫球蛋白结构域发生，而是通过一对(结合的)免疫球蛋白结构域如轻链和重链可变结构域发生，即，通过共同地结合相应抗原表位的免疫球蛋白结构域的VH-VL对发生。

[0322] 相对地，免疫球蛋白单可变结构域能够在不与另外的免疫球蛋白可变结构域配对的情况下特异性地结合抗原表位。免疫球蛋白单可变结构域的结合位点由单个VH/VHH或VL结构域形成。因此，免疫球蛋白单可变结构域的抗原结合位点由不超过三个CDR形成。

[0323] 因此，单可变结构域可以是轻链可变结构域序列(例如，VL-序列)或其合适的片段；或重链可变结构域序列(例如，VH-序列或VHH序列)或其合适的片段；只要其能够形成单个抗原结合单元(即，基本上由单可变结构域组成的功能性抗原结合单元，以致单个抗原结合结构域不需要与另一个可变结构域相互作用以形成功能性抗原结合单元)即可。

[0324] 在本发明的一个实施方案中，免疫球蛋白单可变结构域是重链可变结构域序列(例如，VH-序列)；更具体地，免疫球蛋白单可变结构域可以是来源于常规四链抗体的重链可变结构域序列或来源于重链抗体的重链可变结构域序列。

[0325] 例如，免疫球蛋白单可变结构域可以是(单)结构域抗体(或适合用作(单)结构域抗体的氨基酸)，"dAb"或dAb(或适合用作dAb的氨基酸)或纳米抗体(如本文中所限定的，并且包括但不限于VHH)；其他单可变结构域或其中任一的任何合适的片段。

[0326] 特别地，免疫球蛋白单可变结构域可以是纳米抗体® (Nanobody®)(如本文中限定的)或其合适的片段。[注：Nanobody®、Nanobodies®和Nanoclone®是Ablynx N.V.的注册商标]。对于纳米抗体的一般性描述，参考以下进一步描述，以及本文中引用的现有技术，如例如WO 08/020079(第16页)中所述的。

[0327] "VHH结构域"，也被称为VHH，V_HH结构域，VHH抗体片段，和VHH抗体，其最初被描述为"重链抗体"(即，"缺少轻链的抗体"；Hamers-Casterman等Nature 363:446-448,1993)的抗原结合免疫球蛋白(可变)结构域。选择术语"VHH结构域"以用于将这些可变结构域与常规4链抗体中存在的重链可变结构域(其在本文中被称为"V_H结构域"或"VH结构域")以及常规4链抗体中存在的轻链可变结构域(其在本文中被称为"V_L结构域"或"VL结构域")相区别。对于VHH和纳米抗体的进一步描述，参考Muyldermans的综述文章(Reviews in Molecular Biotechnology 74:277-302,2001)，以及作为一般背景技术提及的以下专利申请：Vrije Universiteit Brussel的WO 94/04678，WO 95/04079和WO 96/34103；Unilever的WO 94/25591，WO 99/37681，WO 00/40968，WO 00/43507，WO 00/65057，WO 01/40310，WO 01/44301，EP 1134231和WO 02/48193；Vlaams Instituut voor Biotechnologie(VIB)的WO 97/49805，WO 01/21817，WO 03/035694，WO 03/054016和WO 03/055527；Algonomics N.V.和Ablynx N.V.的WO 03/050531；National Research Council of Canada的WO 01/

90190;Institute of Antibodies的WO 03/025020(＝EP 1433793);和Ablynx N.V.的WO 04/041867,WO 04/041862,WO 04/041865,WO 04/041863,WO 04/062551,WO 05/044858,WO 06/40153,WO 06/079372,WO 06/122786,WO 06/122787和WO 06/122825,以及Ablynx N.V的进一步公开的专利申请。还参考这些申请中提及的进一步的现有技术,并且特别地参考国际申请WO 06/040153的第41-43页上提及的文献列表,所述列表和文献通过引用结合于此。如这些文献中描述的,纳米抗体(特别是VHH序列和部分人源化的纳米抗体)可以特别地被表征为在一个或多个框架序列中存在一个或多个"标志(Hallmark)残基"。对纳米抗体的进一步描述,包括纳米抗体的人源化和/或骆驼源化,以及其他修饰,部分或片段,衍生物或"纳米抗体融合体",多价构建体(包括接头序列的一些非限制性实例)和用于增加纳米抗体的半衰期的不同的修饰及其制备可以例如在WO 08/101985和WO 08/142164中找到。对于纳米抗体的进一步的一般性描述,参考本文中引用的现有技术,如例如,WO 08/020079(第16页)中所述的。

[0328] "结构域抗体",也被称为"Dab","结构域抗体"和"dAb"(术语"Domain Antibodies"和"dAb"被GlaxoSmithKline基团公司用作商标)已经被描述在例如,EP 0368684,Ward等(Nature 341:544-546,1989),Holt等(Tends in Biotechnology 21:484-490,2003)和WO 03/002609以及例如WO 04/068820,WO 06/030220,WO 06/003388和Domantis Ltd的其他公开的专利申请中。结构域抗体基本上对应于非骆驼科哺乳动物(特别是人4链抗体)的VH或VL结构域。为了作为单抗原结合结构域(即,分别地,不与VL或VH结构域配对)结合表位,需要特别的选择此种抗原结合性质,例如通过使用人单VH或VL结构域序列的文库。结构域抗体(如VHH)具有约13至约16kDa的分子量,并且如果其完全来源于人序列,则不需要人源化以用于例如在人中的治疗用途。

[0329] 还应当注意的是,虽然由于其不是来源于哺乳动物的而在本发明的语境中是较不优选的,但是单可变结构域可以来源于特定鲨鱼物种(例如,所谓的"IgNAR结构域",见例如WO 05/18629)。

[0330] 因此,在本发明的语义中,术语"免疫球蛋白单可变结构域"或"单可变结构域"包括来源于非人来源(优选骆驼科)的多肽,优选地骆驼科重链抗体。其可以被人源化,如之前所述的。此外,该术语包括已经被"骆驼源化的"来源于非骆驼科来源(例如小鼠或人)的多肽,如例如,在Davies和Riechmann(FEBS 339:285-290,1994;Biotechnol.13:475-479,1995;Prot.Eng.9:531-537,1996)以及Riechmann和Muyldermans(J.Immunol.Methods 231:25-38,1999)中所述的。

[0331] VHH结构域的氨基酸残基根据如应用于来自骆驼科的VHH结构域的由Kabat等("Sequence of proteins of immunological interest",US Public Health Services,NIH Bethesda,MD,Publication No.91)给出的用于V_H结构域的通用编号进行编号,如例如Riechmann和Muyldermans(J.Immunol.Methods 231:25-38,1999)的图2中所示。用于给V_H结构域的氨基酸残基进行编号的备选方法(所述方法也可以以类似方式应用于VHH结构域)是本领域中已知的。然而,在本说明书、权利要求和附图中,除非另外指出,则将遵循如上所述的用于VHH结构域的根据Kabat的编号。

[0332] 应当注意的是-如本领域中关于V_H结构域和VHH结构域已知的-各CDR中的氨基酸残基的总数可以变化并且可以不对应于Kabat编号指示的氨基酸残基的总数(即,一个或多

个根据Kabat编号的位置可以不占据在实际序列中，或实际序列可以包含比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的编号可以不或可以对应于实际序列中的氨基酸残基的实际编号。VH结构域和VHH结构域中的氨基酸残基的总数通常为110至120，常为112至115。然而，应当注意的是，更短和更长的序列也可以适用于本文中所述的用途。

[0333] CDR区的确定也可以根据不同方法进行。在根据Kabat的CDR确定中，VHH的FR1包括位置1-30处的氨基酸残基，VHH的CDR1包括位置31-35处的氨基酸残基，VHH的FR2包括位置36-49处的氨基酸，VHH的CDR2包括位置50-65处的氨基酸残基，VHH的FR3包括位置66-94处的氨基酸残基，VHH的CDR3包括位置95-102处的氨基酸残基，并且VHH的FR4包括位置103-113处的氨基酸残基。

[0334] 然而，在本申请中，根据Kontermann和Dübel(Eds.,Antibody Engineering,vol 2,Springer Verlag Heidelberg Berlin,Martin,第3章,pp.33-51,2010)来确定CDR序列。根据该方法，FR1包括位置1-25处的氨基酸残基，CDR1包括位置26-35处的氨基酸残基，FR2包括位置36-49处的氨基酸，CDR2包括位置50-58处的氨基酸残基，FR3包括位置59-94处的氨基酸残基，CDR3包括位置95-102处的氨基酸残基，并且FR4包括位置103-113处的氨基酸残基(根据Kabat编号)。

[0335] 免疫球蛋白单可变结构域如结构域抗体和纳米抗体(包括VHH结构域)可以进行人源化。特别地，人源化的免疫球蛋白单可变结构域，如纳米抗体(包括VHH结构域)可以是这样的免疫球蛋白单可变结构域，其是如之前的段落中一般性限定的，但是其中存在至少一个氨基酸残基(并且特别地，至少一个框架残基)，所述残基是和/或对应于人源化置换(如本文中限定的)。可能有用的人源化置换可以通过将天然存在的V_{HH}序列的框架区的序列与一个或多个紧密相关的人V_H序列的相应的框架序列比较来确定，之后可以将由此确定的一个或多个可能有用的人源化置换(或其组合)引入到所述V_{HH}序列中(以任何本身已知的方式，如本文中进一步描述的)并且可以测试所得的人源化的V_{HH}序列的对靶标的亲和力，稳定性，表达的容易性和水平，和/或其他所需的性质。以此方式，通过有限程度的尝试和误差，技术人员可以基于本文中的公开内容确定其他合适的人源化置换(或其合适的组合)。此外，基于以上，免疫球蛋白单可变结构域如纳米抗体(包括VHH结构域)(的框架区)可以被部分人源化或完全人源化。

[0336] 免疫球蛋白单可变结构域如结构域抗体和纳米抗体(包括VHH结构域和人源化的VHH结构域)，也可以进行亲和力成熟，所述亲和力成熟是通过在一个或多个CDR的氨基酸序列中引入一个或多个改变，所述改变导致与相应的亲本分子相比，所得的免疫球蛋白单可变结构域对其相应的抗原的亲和力提高。本发明的亲和力成熟的免疫球蛋白单可变结构域分子可以通过本领域中已知的方法制备，例如，如由Marks等(Biotechnology 10:779-783,1992)，Barbas,等(Proc.Nat.Acad.Sci,USA 91:3809-3813,1994)，Shier等(Gene 169:147-155,1995)，Yelton等(Immunol.155:1994-2004,1995)，Jackson等(J.Immunol.154:3310-9,1995)，Hawkins等(J.MoI.Biol.226:889 896,1992)，Johnson和Hawkins(Affinity maturation of antibodies using phage display,Oxford University Press,1996)所述的。

[0337] 由免疫球蛋白单可变结构域如结构域抗体或纳米抗体开始的设计/选择和/或制

备多肽的过程在本文中也被称为“形式化(formatting)”所述免疫球蛋白单可变结构域;并且被制成多肽的部分的免疫球蛋白单可变结构域被描述为“被形式化成”所述多肽或处于所述多肽的“形式”。基于本文中的公开内容,可以形式化免疫球蛋白单可变结构域的方式的实例和所述形式的实例对于技术人员将是清楚的;并且这样形式化的免疫球蛋白单可变结构域形成本发明的另一个方面。

[0338] 例如,并且没有限制,一个或多个免疫球蛋白单可变结构域可以用作“结合单元”,“结合结构域”或“结构单元(building block)”(这些术语可互换使用)以用于制备多肽,所述多肽可以任选地含有可以充当结合单元的一个或多个另外的免疫球蛋白单可变结构域(即,针对Kv1.3上的相同表位或另一个表位和/或针对不同于Kv1.3的一个或多个其他抗原、蛋白或靶标)。

[0339] 单价多肽仅包含一个结合单元(如例如,免疫球蛋白单可变结构域)或基本上由其组成。包含两个以上结合单元(如例如,免疫球蛋白单可变结构域)的多肽在本文中也被称为“多价”多肽,并且存在于此种多肽中的结合单元/免疫球蛋白单可变结构域在本文中也被称为处于“多价形式”。例如“二价”多肽可以包含任选地经由接头序列相连的两个免疫球蛋白单可变结构域,而“三价”多肽可以包含任选地经由两个接头序列相连的三个免疫球蛋白单可变结构域;而“四价”多肽可以包含任选地经由三个接头序列相连的四个免疫球蛋白单可变结构域,等等。

[0340] 在多价多肽中,两个以上免疫球蛋白单可变结构域可以是相同的或不同的,并且可以是针对相同的抗原或抗原决定簇(例如针对相同的部分或表位或针对不同的部分或表位)或可以备选地针对不同的抗原或抗原决定簇;或其任何合适的组合。含有至少两个结合单元(如例如,免疫球蛋白单可变结构域)的多肽(其中至少一个结合单元是针对第一抗原(即,Kv1.3)而至少一个结合单元是针对第二抗原(即,不同于Kv1.3))也将被称为“多特异性”多肽,并且存在于此种多肽中的结合单元(如例如,免疫球蛋白单可变结构域)在本文中也将被称为处于“多特异性形式”。因此,例如,本发明的“双特异性”多肽是这样的多肽,其包含至少一个针对第一抗原(即,Kv1.3)的免疫球蛋白单可变结构域和至少另一个针对第二抗原(即,不同于Kv1.3)的免疫球蛋白单可变结构域,而本发明的“三特异性”多肽是这样的多肽,其包含至少一个针对第一抗原(即,Kv1.3)的免疫球蛋白单可变结构域,至少另一个针对第二抗原(即,不同于Kv1.3)的免疫球蛋白单可变结构域和至少另一个针对第三抗原(即,不同于Kv1.3和第二抗原)的免疫球蛋白单可变结构域;等等。

[0341] “多互补位多肽”,如例如,“双互补位多肽”或“三互补位多肽”,包含两个以上各自具有不同的互补位的结合单元或基本上由其组成(如本文中将进一步描述的;见关于本发明的多价多肽的章节)。

[0342] 结合电压门控Kv1.3钾通道的胞外环EL1的免疫球蛋白

[0343] 本发明提供免疫球蛋白(在本文中也被称为“本发明的免疫球蛋白”)和/或多肽(在本文中也被称为“本发明的多肽”),其对Kv1.3(优选地人Kv1.3)具有特异性和/或结合Kv1.3(优选地人Kv1.3)。Kv1.3,也被称为KCNA3,MK3,HGK5,HLK3,PCN3,HPCN3或HUKIII,其是人中由KCNA3基因(登录号P22001,人KCNA3,其位于染色体1p13.3上)编码的一种蛋白。因此,本发明的免疫球蛋白和/或多肽优选地结合人Kv1.3(SEQ ID NO:474)。

[0344] 在本发明的一个方面,本发明的免疫球蛋白和/或多肽结合Kv1.3的第一胞外环

EL1。胞外环EL1的氨基酸序列在跨膜区S1后开始并且终止于S2处。更具体地，Kv1.3的胞外环EL1占据SEQ ID NO:474的位置254至位置294。

[0345] 本发明的发明人出人意料地观察到结合Kv1.3的该部分的本发明的免疫球蛋白和/或多肽显示对Kv1.3的不同的调节活性，如部分或完全阻断Kv1.3，抑制T-细胞激活和/或增殖和/或阻抑(非所需的)体内免疫反应。此外，这些免疫球蛋白显示高度改善的种间交叉反应性和精巧的选择性性质。

[0346] 因此，本发明涉及免疫球蛋白和/或多肽，所述免疫球蛋白和/或多肽特异性结合钾通道3(Kv1.3)的EL1胞外环，并且其中所述免疫球蛋白与所述EL1胞外环的结合调节和/或抑制Kv1.3的活性。因为Kv1.3的孔通道是由Kv1.3的胞外区EL3形成的，因此发现结合EL1并且仍然调节、抑制和/或阻断Kv1.3活性(即在没有和EL3物理相互作用和/或阻断EL3的情况下)的免疫球蛋白是出乎意料的。

[0347] 优选的本发明的免疫球蛋白和/或多肽包括免疫球蛋白(如重链抗体，常规4链抗体(如IgG，IgM，IgA，IgD或IgE分子)，Fab片段，F(ab')2片段，Fv片段如二硫键连接的Fv或scFv片段，或来源于此种常规4链抗体的双抗体，其个体链，及其所有部分、结构域或片段(包括但不限于抗原-结合结构域或片段如免疫球蛋白单可变结构域)，本发明的单价多肽，或其他结合剂)。

[0348] 本发明的免疫球蛋白和/或多肽与Kv1.3的结合可以在结合测定中测量，所述结合测定保持Kv1.3靶标的构象。典型的测定包括(不限于)这样的测定，其中Kv1.3被暴露于细胞表面上(如例如CHO细胞(例如CHO-K1)，HEK细胞，HeLa细胞，中国仓鼠肺(CHL)细胞，Caki细胞等)。优选的用于测量本发明的免疫球蛋白和/或多肽与Kv1.3的结合的测定是FACS测定，如例如实施例中所述的FACS测定，其中确定本发明的免疫球蛋白和/或多肽与表达在CHO-K1细胞和/或HEK293H细胞上的Kv1.3的结合。本发明的免疫球蛋白和/或多肽与Kv1.3的结合的一些优选的EC50值将由本文中的进一步描述和实施例而将变得清楚。

[0349] 在此种FACS结合测定中，本发明的免疫球蛋白和/或多肽在结合人Kv1.3方面具有的EC50值可以为10^{-8}M以下，更优选地10^{-9}M以下，或甚至10^{-10}M以下。例如，在此种FACS结合测定中，本发明的免疫球蛋白和/或多肽在结合人Kv1.3方面具有的EC50值可以为10^{-10}M至10^{-8}M，如10^{-9}M至10^{-8}M或10^{-10}M至10^{-9}M。

[0350] 在此种FACS结合测定中，本发明的免疫球蛋白和/或多肽在结合食蟹猴Kv1.3方面具有的EC50值可以为10^{-7}M以下，优选地10^{-8}M以下，更优选地10^{-9}M以下，或甚至10^{-10}M以下。例如，在此种FACS结合测定中，本发明的多肽在结合食蟹猴Kv1.3方面具有的EC50值可以为10^{-10}M至10^{-7}M，如10^{-10}M至10^{-8}M，10^{-10}M至10^{-9}M。

[0351] 在此种FACS结合测定中，本发明的免疫球蛋白和/或多肽在结合大鼠Kv1.3方面具有的EC50值可以为10^{-6}M以下，优选地10^{-7}M以下，优选地10^{-8}M以下，更优选地10^{-9}M以下，或甚至10^{-10}M以下。例如，在此种FACS结合测定中，本发明的多肽在结合大鼠Kv1.3方面具有的EC50值可以为10^{-10}M至10^{-6}M，如10^{-10}M至10^{-7}M，10^{-10}M至10^{-8}M，10^{-10}M至10^{-9}M。

[0352] 本发明的免疫球蛋白和/或多肽结合Kv1.3的EL1并且调节和/或(部分地或完全地)抑制Kv1.3的功能。更特别地，本发明的免疫球蛋白和/或多肽可以将T细胞膜去极化和/或减少或甚至完全抑制钾离子从T细胞的流出。同样地，本发明的免疫球蛋白和/或多肽可以部分或完全抑制T-细胞的增殖和/或阻抑T-细胞的激活，从而导致某些体内免疫反应的

抑制。

[0353] 更特别地，本发明的免疫球蛋白和/或多肽可以间接地调节Kv1.3的功能，即作为变构调节剂(如本文中限定的)。例如，本发明的免疫球蛋白和/或多肽可以引起Kv1.3孔通道的结构内的构象变化。

[0354] 因此，在一个方面，本发明涉及免疫球蛋白和/或多肽，所述免疫球蛋白和/或多肽特异性结合Kv1.3的EL1胞外环，并且其中所述免疫球蛋白和/或多肽与所述EL1胞外环的结合通过变构调节Kv1.3的活性而调节和/或(部分地或完全地)抑制Kv1.3的活性。更特别地，本发明的免疫球蛋白和/或多肽可以变构地将T细胞膜去极化和/或减少或甚至完全抑制钾离子从T细胞的流出。同样地，本发明的免疫球蛋白和/或多肽可以抑制T-细胞的增殖和/或阻抑T-细胞的激活，从而导致某些体内免疫反应的抑制。

[0355] 钾离子流出的调节和/或抑制可以通过多种离子通道筛选技术确定，所述技术包括(不限于)离子流量测定，放射性配体结合研究，荧光染料测定，和电生理学，如电压钳，并且特别地，膜片钳。不同的离子通道技术的综述由例如Dabrowski等(CNS&Neurological Disorders Drug Targets 7:122,2008)，Lü和An(Comb.Chem.High Throughput Screen.11:185-94,2008)，以及Zheng等(Assay Drug Dev.Technol.2:543-52,2004)提供。

[0356] 电压钳(Huxley,Trends Neurosci.25:553-8,2002)被用于测量通过激发的细胞的膜的离子电流。膜片钳是这种技术的变体(Hamill等Pflügers Archiv European Journal of Physiology 391:85-100,1981)，其允许研究细胞中的单个或多个离子通道。

[0357] 已经开发了从中等通量系统到较高通量平台的更高通量电生理学平台(见例如Southan和Clark,Methods Mol.Biol.565:187-208,2009)，包括PatchXpress(Molecular Devices;Ghetti等Methods Mol.Biol.403:59-69,2007)，Qpatch和Qpatch HTX(Sophion;Mathes等Comb.Chem.High Throughput Screen.12:78-95,2009;Korsgaard等Comb.Chem.High Throughput Screen.12:51-63,2009)，PatchLiner(Nanion;Farre等Comb.Chem.High Throughput Screen 12:24-37,2009)，IonWorks® HT，IonWorks® Quattro和IonFlux™ Systems(Molecular Devices;Jow等J Biomol.Screen.12:1059-67,2007;Dale等Mol.Biosyst.3:714-22,2007)。本发明的多肽在这些测定中的一些优选的IC50值将由本文中的进一步描述和实施例而变得清楚。

[0358] 例如，在IonFlux™(Molecular Devices)上，使用表达Kv1.3的HEK293H细胞，本发明的免疫球蛋白和/或多肽具有的IC50值为10^{-7}M以下，优选地10^{-8}M以下，更优选地10^{-9}M以下，或甚至10^{-10}M以下。例如，在该自动化膜片钳测定中，本发明的多肽具有的IC50值可以为10^{-10}M至10^{-7}M，10^{-10}M至10^{-8}M，10^{-10}M至10^{-9}M，如例如10^{-9}M至10^{-7}M，10^{-9}M至10^{-8}M，10^{-8}M至10^{-7}M或10^{-10}M至10^{-9}M。

[0359] 因此，本发明涉及免疫球蛋白和/或多肽，所述免疫球蛋白和/或多肽特异性结合Kv1.3的EL1胞外环，并且通过(变构)调节钾离子的流出来调节和/或抑制Kv1.3的活性，效价为10^{-7}M以下，优选地10^{-8}M以下，更优选地10^{-9}M以下，或甚至10^{-10}M以下，如在IonFlux™(Molecular Devices)中测量的。

[0360] 例如，在IonWorks®Quattro(Molecular Devices)上，使用表达Kv1.3的中国仓鼠肺(CHL)细胞，本发明的免疫球蛋白和/或多肽具有的IC50值为10^{-7}M以下，优选地10^{-8}M以

下,更优选地10^{-9}M以下,或甚至10^{-10}M以下。例如,在此高通量平面穿孔膜片钳上,本发明的多肽具有的IC50值可以为10^{-10}M至10^{-7}M,10^{-10}M至10^{-8}M,10^{-10}M至10^{-9}M,如例如10^{-8}M至10^{-7}M,10^{-9}M至10^{-7}M或10^{-10}M至10^{-9}M。

[0361] 因此,本发明涉及免疫球蛋白和/或多肽,所述免疫球蛋白和/或多肽特异性结合Kv1.3的EL1胞外环,并且其中所述免疫球蛋白和/或多肽与所述EL1胞外环的结合通过(变构)调节钾离子的流出来抑制Kv1.3的活性,效价为10^{-7}M以下,优选地10^{-8}M以下,更优选地10^{-9}M以下,或甚至10^{-10}M以下,如在IonWorks®Quattro(Molecular Devices)上测量的。

[0362] 本发明的多肽对Kv1.3的调节和/或抑制也可以在放射性配体结合研究中评估。利用氚化的correolide(例如C20-29-[3H]二氢correolide(diTC))的对由CHO/Kv1.3细胞制备的膜中的单一一类位点的结合研究已经由Felix等(Biochemistry 38:4922-30,1999)描述。Knaus等(Biochemistry 34:13627-13634,1995)描述了,例如,一碘代酪氨酰玛格毒素(125I-玛格毒素)与大鼠脑突触质膜中的异源四聚体Kv通道的结合。125I-玛格毒素与制备自稳定转染有Shaker型电压门控K+通道K(V)1.3的Jurkat细胞,一种人白血病T细胞系,或CHO细胞的质膜的结合研究已经由Helms等(Biochemistry.36:3737-44,1997)描述。本发明的多肽阻断125I-玛格毒素与Kv1.3的结合的一些优选的IC50值将由本文中的进一步描述和实施例而变得清楚。

[0363] 本发明的免疫球蛋白和/或多肽可以阻断125I-玛格毒素与过表达食蟹猴(cynomolgus)Kv1.3的CHO细胞的结合,其中IC50值为10^{-8}M以下,更优选地10^{-9}M以下,或甚至10^{-10}M以下。例如,在此种125I-玛格毒素阻断测定中,本发明的免疫球蛋白和/或多肽具有的IC50值可以为10^{-10}M至10^{-8}M,10^{-10}M至10^{-9}M,如例如10^{-9}M至10^{-8}M或10^{-10}M至10^{-9}M。

[0364] 因此,本发明涉及免疫球蛋白和/或多肽,所述免疫球蛋白和/或多肽特异性结合Kv1.3的EL1胞外环,并且其中所述免疫球蛋白和/或多肽与所述EL1胞外环的结合以10^{-8}M以下,更优选地10^{-9}M以下,或甚至10^{-10}M以下的效价阻断125I-玛格毒素与过表达食蟹猴Kv1.3的CHO细胞的结合。

[0365] 其他用于测量本发明的多肽对Kv1.3的调节和/或抑制的流量测定包括(不限于)由Hanson等所述的利用放射性标记的^{86}铷的高通量流出测定(Br.J.Pharmacol.126:1707-16,1999),由Wang等描述的非放射性铷(Rb(+))流出测定(Assay Drug Dev.Technol.2:525-34,2004)和基于荧光的铊流量测定(Weaver等J.Biomol.Screen.9:671-7,2004)。

[0366] 本发明的多肽对T-细胞激活和/或增殖的抑制可以在T-细胞激活测定中测量。不受限制地,T-细胞激活测定已经由Nguyten等(Molecular Pharmacology50:1672-1679,1996)和Hanson等(Br.J.Pharmacol.126:1707-1716,1999)描述。本发明的单价多肽对T-细胞激活和/或增殖的抑制的一些优选的IC50值将由本文中的进一步描述和实施例而变得清楚。

[0367] 在利用用抗-CD3抗体OKT3刺激的$CCR7^{-}CD45RA^{-}$T细胞的T-细胞激活测定(如实施例4.4和5.5中所述)中,本发明的免疫球蛋白和/或多肽的抑制IFNγ生产的IC50值为10^{-7}M以下,优选地10^{-8}M以下,更优选地10^{-9}M以下,10^{-10}M以下,或甚至10^{-11}M以下。例如,在该T-细胞激活测定中,本发明的免疫球蛋白和/或多肽抑制IFNγ生产的IC50值为10^{-11}M至10^{-7}M,10^{-11}M至10^{-8}M,10^{-11}M至10^{-9}M,如例如10^{-8}M至10^{-7}M,10^{-11}M至10^{-9}M,10^{-10}M至10^{-9}M,或10^{-11}M至10^{-10}M。

[0368] 因此,本发明涉及免疫球蛋白和/或多肽,所述免疫球蛋白和/或多肽特异性结合Kv1.3的EL1胞外环,并且其中所述免疫球蛋白和/或多肽与所述EL1胞外环的结合以10^{-7}M以下,优选地10^{-8}M以下,更优选地10^{-9}M以下,或甚至10^{-10}M以下,或甚至10^{-11}M以下的效价(如在利用用抗-CD3抗体OKT3刺激的$CCR7^{-}CD45RA^{-}$T细胞的T-细胞激活测定(如实施例4.4和5.5中所述)中测量的)抑制T细胞中的IFNγ生产。

[0369] 在该利用用抗-CD3抗体OKT3刺激的$CCR7^{-}CD45RA^{-}$T细胞的T-细胞激活测定(如实施例4.4和5.5中所述)中,本发明的免疫球蛋白和/或多肽具有的抑制CD25上调的IC50值为10^{-7}M以下,优选地10^{-8}M以下,更优选地10^{-9}M以下,10^{-10}M以下,或甚至10^{-11}M以下。例如,在该T-细胞激活测定中,本发明的免疫球蛋白和/或多肽以10^{-11}M至10^{-7}M,10^{-11}M至10^{-8}M,10^{-11}M至10^{-9}M,如例如10^{-8}M至10^{-7}M,10^{-11}M至10^{-9}M,10^{-10}M至10^{-9}M或10^{-11}M至10^{-10}M的IC50值抑制CD25上调。

[0370] 因此,本发明涉及免疫球蛋白和/或多肽,所述免疫球蛋白和/或多肽特异性结合Kv1.3的EL1胞外环,并且其中所述免疫球蛋白和/或多肽与所述EL1胞外环的结合以10^{-7}M以下,优选地10^{-8}M以下,更优选地10^{-9}M以下,或甚至10^{-10}M以下,或甚至10^{-11}M以下的效价(如在利用用抗-CD3抗体OKT3刺激的$CCR7^{-}CD45RA^{-}$T细胞的T-细胞激活测定(如实施例4.4和5.5中所述)中测量的)抑制T细胞中的CD25上调。

[0371] 在利用用抗-CD3抗体OKT3和抗-CD28刺激的外周血单核细胞(PBMC)的细胞激活测定(如实施例9中所述)中,本发明的多肽不阻断IFNγ生产。

[0372] 因此,本发明涉及免疫球蛋白和/或多肽,所述免疫球蛋白和/或多肽特异性结合Kv1.3的EL1胞外环,并且其中在利用用抗-CD3抗体OKT3和抗-CD28刺激的外周血单核细胞(PBMC)的细胞激活测定(如实施例9中所述)中,所述免疫球蛋白和/或多肽与所述EL1胞外的结合不阻断INFγ生产。

[0373] 本发明的多肽的免疫抑制作用可以进一步在体内模型中(如例如在大鼠、猪和/或灵长类动物中)评估。易患糖尿病的(Diabetes-prone)Biobreeding Worchester大鼠已被用作自身免疫糖尿病的模型(Beeton等Proc Natl Acad Sci USA.103:17414-9,2006)。变应性接触性皮炎的大鼠模型(银屑病的动物模型)已由Azam等(J.Invest.Dermatol.127:1419-29,2007)描述。利用人T细胞重构的免疫缺陷小鼠已被用作T细胞介导的皮肤移植排斥的动物模型(Ren等PLoS One 3:e4009,2008)。例如,在如实施例12和13中所述的变应性接触性皮炎的大鼠模型中,与载体相比,本发明的多肽分别使耳厚度的增加(显著地)减少至少约0.085-0.102mm和至少约0.147-0.164mm。

[0374] 因此,本发明涉及免疫球蛋白和/或多肽,所述免疫球蛋白和/或多肽特异性结合Kv1.3的EL1胞外环,并且其中,在如实施例12和13中所述的变应性接触性皮炎的大鼠模型中,与载体相比,所述免疫球蛋白和/或多肽与所述EL1胞外的结合分别使耳厚度的增加减少至少约0.085-0.102mm和至少约0.147-0.164mm。

[0375] 相比于其他相关的Kv离子通道家族成员,特异性结合Kv1.3的EL1胞外环的免疫球蛋白和/或多肽对于调节和/或抑制Kv1.3的活性显示超过1000倍,并且甚至高达10000倍的选择性。本发明的免疫球蛋白和/或多肽的选择性抑制可以例如通过以下方式确定:将抑制相应的通道所需的免疫球蛋白和/或多肽的浓度与抑制Kv1.3.离子通道家族成员(包括hERG,KCa3.1(SK4),Kv4.3/KChIP2.2,Kv1.2,Kv1.4,Cav1.3/b3/a2d1,Kir2.1,KCa2.2,

KCa2.3,Kv7.2/Kv7.3,Kv1.1,Kv1.5,Kv3.4,Nav1.1,Nav1.2和Nav1.6)所需的免疫球蛋白和/或多肽的浓度比较。

[0376] 更特别地,相比于Kv1.5、Kv1.6和hERG,免疫球蛋白和/或多肽显示超过1000倍,并且甚至高达10000倍的选择性。

[0377] 本发明的单价多肽

[0378] 本发明提供氨基酸残基的片段(SEQ ID NO:181-210,SEQ ID NO:268-289,SEQ ID NO:541-555,SEQ ID NO:393-415和SEQ ID NO:211-226,SEQ ID NO:290-309,SEQ ID NO:416-435;表A-2),其特别适合于结合Kv1.3的EL1胞外环。特别地,本发明提供氨基酸残基的片段,所述氨基酸残基的片段结合人Kv1.3的EL1胞外环,并且其中所述片段与所述EL1胞外环的结合抑制Kv1.3的活性(如上所述)。这些氨基酸残基的片段可以存在于,和/或可以被结合到,本发明的多肽中,特别是以使得其形成本发明的多肽的抗原结合位点(的部分)的方式。这些氨基酸残基的片段作为针对Kv1.3的重链抗体或V_{HH}序列的CDR序列产生。这些氨基酸残基的片段在本文中也被称为"本发明的CDR序列"(即,分别为,"本发明的CDR1序列","本发明的CDR2序列"和"本发明的CDR3序列")。

[0379] 然而,应当注意的是,本发明在其最广泛的含义中不限于在本发明的多肽中这些氨基酸残基的片段可以具有的具体结构角色或功能,只要这些氨基酸残基的片段允许本发明的多肽以特定亲和力和效价(如本文中限定的)结合Kv1.3即可。因此,通常,本发明在其最广泛的含义中提供单价多肽(在本文中也被称为"本发明的单价多肽"),所述单价多肽能够以特定的指定的亲和力、亲合力、效力和/或效价结合Kv1.3并且包含一个或多个如本文中所述的CDR序列并且,特别是两个以上此种CDR序列的合适的组合,所述两个以上此种CDR序列经由一个或多个另外的氨基酸序列彼此合适地相连,以致整个多肽形成能够结合Kv1.3的结合结构域和/或结合单元。然而,也应当注意的是,在本发明的单价多肽中仅存在一个此种CDR序列可足以单独地给本发明的单价多肽提供结合Kv1.3的能力;例如再次参考WO03/050531中描述的所谓的"加速(Expedite)片段"。

[0380] 在具体的而非限制性的方面,本发明的单价多肽,可以包含至少一个选自由以下组成的组的氨基酸残基的片段:

[0381] i)CDR1序列:

[0382] a)SEQ ID NO:181-210;或

[0383] b)与SEQ ID NO:182的氨基酸序列具有4、3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列;

[0384] 和/或

[0385] ii)CDR2序列:

[0386] c)SEQ ID NO:268-289和SEQ ID NO:541-555;或

[0387] d)与SEQ ID NO:269的氨基酸序列具有4、3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列;

[0388] 和/或

[0389] iii)CDR3序列:

[0390] e)SEQ ID NO:393-415;或

[0391] f)与SEQ ID NO:397的氨基酸序列具有3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列。

[0392] 在另一个方面,本发明的单价多肽,可以包含至少一个选自由以下组成的组的氨基酸残基的片段:

[0393] i)CDR1序列:

[0394] a)SEQ ID NO:181-210;或

[0395] b)与SEQ ID NO:182的氨基酸序列具有4、3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列,其中

[0396] -位置1处的G已经变为L或R;

[0397] -位置2处的L已经变为F、P或I;

[0398] -位置3处的L已经变为P或F;

[0399] -位置4处的F已经变为S、L或I;

[0400] -位置5处的S已经变为I或R;

[0401] -位置6处的R已经变为C、A、P、V或L;

[0402] -位置7处的N已经变为H、P、I、M、Y、T或D:

[0403] -位置8处的S已经变为T、R或I;

[0404] -位置9处的A已经变为V或T;和/或

[0405] -位置10处的G已经变为S、R或V;

[0406] 和/或

[0407] ii)CDR2序列:

[0408] c)SEQ ID NO:268-289和SEQ ID NO:541-555;或

[0409] d)与SEQ ID NO:269的氨基酸序列具有4、3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列,其中

[0410] -位置1处的R已经变为G或C;

[0411] -位置2处的I已经变为V、T、S或L;

[0412] -位置3处的R已经变为G或L;

[0413] -位置4处的M已经变为S、R、A、E、F、G、H、K、L、P、Q、V、W、Y、I或T;

[0414] -位置5处的G已经变为V、S或T;

[0415] -位置7处的S已经变为G、C、D或E;和/或

[0416] -位置8处的I已经变为T、M或R;

[0417] 和/或

[0418] iii)CDR3序列:

[0419] e)SEQ ID NO:393-415;或

[0420] f)与SEQ ID NO:397的氨基酸序列具有3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列,其中

[0421] -位置1处的W已经变为G;

[0422] -位置3处的E已经变为T、K、G、A或I;

[0423] -位置4处的G已经变为E或D;

[0424] -位置5处的F已经变为A、L、V、Y、T或S;

[0425] -位置6处的Y已经变为F或D;

[0426] -位置7处的E已经变为G或K;

[0427] -位置8处的Y已经变为S或H;和/或

[0428] -位置9处的W已经变为S、G或C。

[0429] 在另一个方面,本发明的单价多肽,可以包含至少一个选自由以下组成的组的氨

基酸残基的片段：

[0430] i)CDR1序列:

[0431] a)SEQ ID NO:181-185;或

[0432] b)与SEQ ID NO:182的氨基酸序列具有2或1个氨基酸差异的氨基酸序列,其中

[0433] -位置6处的R已经变为A或V;和/或

[0434] -位置9处的A已经变为V;

[0435] 和/或

[0436] ii)CDR2序列:

[0437] c)SEQ ID NO:268-271、541和549;或

[0438] d)与SEQ ID NO:269的氨基酸序列具有4、3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列,其中

[0439] -位置2处的I已经变为L;

[0440] -位置4处的M已经变为S、Q、A或T;

[0441] -位置5处的G已经变为S或T;和/或

[0442] -位置8处的I已经变为T;

[0443] 和/或

[0444] iii)CDR3序列:

[0445] e)SEQ ID NO:393-398;或

[0446] f)与SEQ ID NO:397的氨基酸序列具有3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列,其中

[0447] -位置3处的E已经变为T或I;

[0448] -位置4处的G已经变为E;

[0449] -位置5处的F已经变为A;和/或

[0450] -位置8处的Y已经变为H。

[0451] 在另一个方面,本发明的单价多肽,可以包含至少一个选自由以下组成的组的氨基酸残基的片段：

[0452] i)CDR1序列:

[0453] a)SEQ ID NO:211-226;或

[0454] b)与SEQ ID NO:214的氨基酸序列具有3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列;

[0455] 和/或

[0456] ii)CDR2序列:

[0457] c)SEQ ID NO:290-309;或

[0458] d)与SEQ ID NO:303的氨基酸序列具有4、3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列;

[0459] 和/或

[0460] iii)CDR3序列:

[0461] e)SEQ ID NO:416-435;或

[0462] f)与SEQ ID NO:422的氨基酸序列具有3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列。

[0463] 在另一个方面,本发明的单价多肽,可以包含至少一个选自由以下组成的组的氨基酸残基的片段：

[0464] i)CDR1序列:

[0465] a)SEQ ID NO:211-226;或

[0466] b)与SEQ ID NO:214的氨基酸序列具有3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列,其中

[0467] -位置1处的G已经变为R、A、V、S或K;

[0468] -位置3处的T已经变为N;

[0469] -位置4处的F已经变为L;

[0470] -位置6处的N已经变为S;

[0471] -位置7处的F已经变为Y;

[0472] -位置8处的G已经变为A;和/或

[0473] -位置9处的M已经变为V;

[0474] 和/或

[0475] ii)CDR2序列:

[0476] c)SEQ ID NO:290-309;或

[0477] d)与SEQ ID NO:303的氨基酸序列具有4、3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列,其中

[0478] -位置1处的A已经变为T;

[0479] -位置2处的I已经变为V;

[0480] -位置5处的T已经变为S或A;

[0481] -位置6处的G已经变为N或A;

[0482] -位置7处的G已经变为S或R;

[0483] -位置8处的H已经变为R或Y;

[0484] -位置9处的T已经变为I或K;和/或

[0485] -位置10处的Y已经变为F;

[0486] 和/或

[0487] iii)CDR3序列:

[0488] e)SEQ ID NO:416-435;或

[0489] f)与SEQ ID NO:422的氨基酸序列具有3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列,其中

[0490] -位置4处的F已经变为Y或S;

[0491] -位置5处的G已经变为D;

[0492] -位置6处的D已经变为G;

[0493] -位置7处的G已经变为D;

[0494] -位置8处的T已经变为A;

[0495] -位置9处的Y已经变为S;

[0496] -位置10处的Y已经变为F;

[0497] -位置12处的Q已经变为E;

[0498] -位置14处的A已经变为N、T、I或R;

[0499] -位置17处的D已经变为N或G;和/或

[0500] -位置18处的F已经变为L。

[0501] 特别地,本发明的单价多肽可以是包含一个抗原结合位点的单价多肽,其中所述抗原结合位点包含至少一个选自由以下组成的组的氨基酸残基的片段:如上所述的CDR1序

列、CDR2序列和CDR3序列(或其任何合适的组合)。然而,在优选的方面,本发明的单价多肽包含超过一个,如两个以上选自由本发明的CDR1序列、本发明的CDR2序列和/或本发明的CDR3序列组成的组的氨基酸残基的片段。优选地,本发明的单价多肽包含三个分别选自由本发明的CDR1序列、本发明的CDR2序列和本发明的CDR3序列组成的组的氨基酸残基的片段。本文中提及的对于本发明的单价多肽是优选的CDR的组合列在表A-2中。

[0502] 还应当注意的是,关于本发明的单价多肽的来源(或用于表达其的本发明的核酸的来源)以及(已经)产生或获得本发明的单价多肽或核酸的方式,本发明不受限制。因此,本发明的单价多肽可以是天然存在的单价多肽(来自任何合适的物种)或合成的或半合成的单价多肽。

[0503] 此外,对技术人员同样清楚的是,可能将一个或多个以上提及的CDR"移植(graft)"到其他"支架(scaffold)"上,所述支架包括但不限于人支架或非免疫球蛋白支架。适用于此种CDR移植的支架和技术对于技术人员是清楚的并且是本领域中已知的,见例如US 7,180,370、WO 01/27160、EP 0605522、EP 0460167、US 7,054,297、Nicaise等(Protein Science 13:1882-1891,2004)、Ewert等(Methods 34:184-199,2004)、Kettleborough等(Protein Eng.4:773-783,1991)、O'Brien和Jones(Methods Mol.Biol.207:81-100,2003)、Skerra(J.Mol.Recognit.13:167-187,2000)和Saerens等(J.Mol.Biol.352:597-607,2005)以及其中引用的其他文献。例如,可以以类似方式使用本身已知用于将小鼠或大鼠CDR移植到人框架和支架上的技术以提供嵌合蛋白,所述嵌合蛋白包含一个或多个本文中限定的用于本发明的单价多肽的CDR序列和一个或多个人框架区或序列。适用于呈递氨基酸序列的支架对于技术人员是清楚的,并且例如包含,不限于,基于或来源于免疫球蛋白(即不同于本文中已经描述的免疫球蛋白序列)的结合支架,来源于蛋白A结构域的蛋白支架(如Affibodies™),tendamistat,纤连蛋白,脂笼蛋白,CTLA-4,T-细胞受体,设计的锚蛋白重复序列,avimer和PDZ结构域(Binz等Nat.Biotech.,23:1257,2005),和基于DNA或RNA的结合部分,包括但不限于DNA或RNA适配体(Ulrich等Comb.Chem.High Throughput Screen 9:619-32,2006)。

[0504] 在所述本发明的单价多肽中,CDR可以连接至另外的氨基酸序列和/或可以经由氨基酸序列彼此连接,其中所述氨基酸序列优选是框架序列或充当框架序列的氨基酸序列,或一起形成用于呈递CDR的支架。

[0505] 根据优选的而非限制性的实施方案,本发明的单价多肽包含与至少两个框架序列相连的至少三个CDR序列,其中优选地三个CDR序列中的至少一个是CDR3序列,而另两个CDR序列是CDR1或CDR2序列,并且优选是一个CDR1序列和一个CDR2序列。根据一个特别优选的而非限制性的实施方案,本发明的单价多肽具有结构FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4,其中CDR1、CDR2和CDR3是如本文中对于本发明的单价多肽所限定的,并且FR1、FR2、FR3和FR4是框架序列。在此种本发明的单价多肽中,框架序列可以是任何合适的框架序列,并且合适的框架序列的实例对于技术人员是清楚的,例如基于标准手册和本文中的进一步公开和提及的现有技术。

[0506] 因此,本发明的单价多肽基本上由4个框架区(分别为FR1至FR4)和3个互补决定区(分别为CDR1至CDR3)组成,其中:

[0507] i)CDR1选自由以下组成的组:

[0508] a)SEQ ID NO:181-210;或

[0509] b)与SEQ ID NO:182的氨基酸序列具有4、3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列;

[0510] 和/或

[0511] ii)CDR2选自由以下组成的组:

[0512] c)SEQ ID NO:268-289和SEQ ID NO:541-555;或

[0513] d)与SEQ ID NO:269的氨基酸序列具有4、3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列;

[0514] 和/或

[0515] iii)CDR3选自由以下组成的组:

[0516] e)SEQ ID NO:393-415;或

[0517] f)与SEQ ID NO:397的氨基酸序列具有3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列。

[0518] 特别地,根据该优选的而非限制性的方面,本发明的单价多肽基本上由4个框架区(分别为FR1至FR4)和3个互补决定区(分别为CDR1至CDR3)组成,其中:

[0519] i)CDR1选自由以下组成的组:

[0520] a)SEQ ID NO:181-210;或

[0521] b)与SEQ ID NO:182的氨基酸序列具有4、3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列;

[0522] 并且

[0523] ii)CDR2选自由以下组成的组:

[0524] c)SEQ ID NO:268-289和SEQ ID NO:541-555;或

[0525] d)与SEQ ID NO:269的氨基酸序列具有4、3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列;

[0526] 并且

[0527] iii)CDR3选自由以下组成的组:

[0528] e)SEQ ID NO:393-415;或

[0529] f)与SEQ ID NO:397的氨基酸序列具有3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列。

[0530] 在另一个方面,本发明的单价多肽基本上由4个框架区(分别为FR1至FR4)和3个互补决定区(分别为CDR1至CDR3)组成,其中:

[0531] i)CDR1选自由以下组成的组:

[0532] a)SEQ ID NO:181-210;或

[0533] b)与SEQ ID NO:182的氨基酸序列具有4、3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列,其中

[0534] -位置1处的G已经变为L或R;

[0535] -位置2处的L已经变为F、P或I;

[0536] -位置3处的L已经变为P或F;

[0537] -位置4处的F已经变为S、L或I;

[0538] -位置5处的S已经变为I或R;

[0539] -位置6处的R已经变为C、A、P、V或L;

[0540] -位置7处的N已经变为H、P、I、M、Y、T或D;

[0541] -位置8处的S已经变为T、R或I;

[0542] -位置9处的A已经变为V或T;和/或

[0543] -位置10处的G已经变为S、R或V;

[0544] 和/或

[0545] ii)CDR2选自由以下组成的组：

[0546] c)SEQ ID NO:268-289和SEQ ID NO:541-555;或

[0547] d)与SEQ ID NO:269的氨基酸序列具有4、3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列,其中

[0548] -位置1处的R已经变为G或C;

[0549] -位置2处的I已经变为V、T、S或L;

[0550] -位置3处的R已经变为G或L;

[0551] -位置4处的M已经变为S、R、A、E、F、G、H、K、L、P、Q、V、W、Y、I或T;

[0552] -位置5处的G已经变为V、S或T;

[0553] -位置7处的S已经变为G、C、D或E;和/或

[0554] -位置8处的I已经变为T、M或R;

[0555] 和/或

[0556] iii)CDR3选自由以下组成的组：

[0557] e)SEQ ID NO:393-415;或

[0558] f)与SEQ ID NO:397的氨基酸序列具有3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列,其中

[0559] -位置1处的W已经变为G;

[0560] -位置3处的E已经变为T、K、G、A或I;

[0561] -位置4处的G已经变为E或D;

[0562] -位置5处的F已经变为A、L、V、Y、T或S;

[0563] -位置6处的Y已经变为F或D;

[0564] -位置7处的E已经变为G或K;

[0565] -位置8处的Y已经变为S或H;和/或

[0566] -位置9处的W已经变为S、G或C。

[0567] 特别地,根据该优选的而非限制性的方面,本发明的单价多肽基本上由4个框架区(分别为FR1至FR4)和3个互补决定区(分别为CDR1至CDR3)组成,其中：

[0568] i)CDR1选自由以下组成的组：

[0569] a)SEQ ID NO:181-210;或

[0570] b)与SEQ ID NO:182的氨基酸序列具有4、3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列,其中

[0571] -位置1处的G已经变为L或R;

[0572] -位置2处的L已经变为F、P或I;

[0573] -位置3处的L已经变为P或F;

[0574] -位置4处的F已经变为S、L或I;

[0575] -位置5处的S已经变为I或R;

[0576] -位置6处的R已经变为C、A、P、V或L;

[0577] -位置7处的N已经变为H、P、I、M、Y、T或D;

[0578] -位置8处的S已经变为T、R或I;

[0579] -位置9处的A已经变为V或T;和/或

[0580] -位置10处的G已经变为S、R或V；

[0581] 并且

[0582] ii)CDR2选自由以下组成的组：

[0583] c)SEQ ID NO:268-289和SEQ ID NO:541-555;或

[0584] d)与SEQ ID NO:269的氨基酸序列具有4、3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列,其中

[0585] -位置1处的R已经变为G或C；

[0586] -位置2处的I已经变为V、T、S或L；

[0587] -位置3处的R已经变为G或L；

[0588] -位置4处的M已经变为S、R、A、E、F、G、H、K、L、P、Q、V、W、Y、I或T；

[0589] -位置5处的G已经变为V、S或T；

[0590] -位置7处的S已经变为G、C、D或E;和/或

[0591] -位置8处的I已经变为T、M或R；

[0592] 并且

[0593] iii)CDR3选自由以下组成的组：

[0594] e)SEQ ID NO:393-415;或

[0595] f)与SEQ ID NO:397的氨基酸序列具有3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列,其中

[0596] -位置1处的W已经变为G；

[0597] -位置3处的E已经变为T、K、G、A或I；

[0598] -位置4处的G已经变为E或D；

[0599] -位置5处的F已经变为A、L、V、Y、T或S；

[0600] -位置6处的Y已经变为F或D；

[0601] -位置7处的E已经变为G或K；

[0602] -位置8处的Y已经变为S或H;和/或

[0603] -位置9处的W已经变为S、G或C。

[0604] 在另一个方面,本发明的单价多肽基本上由4个框架区(分别为FR1至FR4)和3个互补决定区(分别为CDR1至CDR3)组成,其中：

[0605] i)CDR1选自由以下组成的组：

[0606] a)SEQ ID NO:181-185;或

[0607] b)与SEQ ID NO:182的氨基酸序列具有2或1个氨基酸差异的氨基酸序列,其中

[0608] -位置6处的R已经变为A或V;和/或

[0609] -位置9处的A已经变为V；

[0610] 和/或

[0611] ii)CDR2选自由以下组成的组：

[0612] c)SEQ ID NO:268-271、541和549;或

[0613] d)与SEQ ID NO:269的氨基酸序列具有4、3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列,其中

[0614] -位置2处的I已经变为L；

[0615] -位置4处的M已经变为S、Q、A或T；

[0616] -位置5处的G已经变为S或T;和/或

[0617] -位置8处的I已经变为T;

[0618] 和/或

[0619] iii)CDR3选自由以下组成的组:

[0620] e)SEQ ID NO:393-398;或

[0621] f)与SEQ ID NO:397的氨基酸序列具有3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列,其中

[0622] -位置3处的E已经变为T或I;

[0623] -位置4处的G已经变为E;

[0624] -位置5处的F已经变为A;和/或

[0625] -位置8处的Y已经变为H。

[0626] 特别地,根据该优选的而非限制性的方面,本发明的单价多肽基本上由4个框架区(分别为FR1至FR4)和3个互补决定区(分别为CDR1至CDR3)组成,其中:

[0627] i)CDR1选自由以下组成的组:

[0628] a)SEQ ID NO:181-185;或

[0629] b)与SEQ ID NO:182的氨基酸序列具有2或1个氨基酸差异的氨基酸序列,其中

[0630] -位置6处的R已经变为A或V;和/或

[0631] -位置9处的A已经变为V;

[0632] 并且

[0633] ii)CDR2选自由以下组成的组:

[0634] c)SEQ ID NO:268-271、541和549;或

[0635] d)与SEQ ID NO:269的氨基酸序列具有4、3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列,其中

[0636] -位置2处的I已经变为L;

[0637] -位置4处的M已经变为S、Q、A或T;

[0638] -位置5处的G已经变为S或T;和/或

[0639] -位置8处的I已经变为T;

[0640] 并且

[0641] iii)CDR3选自由以下组成的组:

[0642] e)SEQ ID NO:393-398;或

[0643] f)与SEQ ID NO:397的氨基酸序列具有3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列,其中

[0644] -位置3处的E已经变为T或I;

[0645] -位置4处的G已经变为E;

[0646] -位置5处的F已经变为A;和/或

[0647] -位置8处的Y已经变为H。

[0648] 在另一个方面,本发明的单价多肽基本上由4个框架区(分别为FR1至FR4)和3个互补决定区(分别为CDR1至CDR3)组成,其中:

[0649] i)CDR1选自由以下组成的组:

[0650] a)SEQ ID NO:211-226;或

[0651] b)与SEQ ID NO:214的氨基酸序列具有3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列;

[0652] 和/或

[0653] ii)CDR2选自由以下组成的组：

[0654] c)SEQ ID NO:290-309;或

[0655] d)与SEQ ID NO:303的氨基酸序列具有4、3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列；

[0656] 和/或

[0657] iii)CDR3选自由以下组成的组：

[0658] e)SEQ ID NO:416-435;或

[0659] f)与SEQ ID NO:422的氨基酸序列具有3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列。

[0660] 特别地，根据该优选的而非限制性的方面，本发明的单价多肽基本上由4个框架区(分别为FR1至FR4)和3个互补决定区(分别为CDR1至CDR3)组成，其中：

[0661] i)CDR1选自由以下组成的组：

[0662] a)SEQ ID NO:211-226;或

[0663] b)与SEQ ID NO:214的氨基酸序列具有3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列；

[0664] 并且

[0665] ii)CDR2选自由以下组成的组：

[0666] c)SEQ ID NO:290-309;或

[0667] d)与SEQ ID NO:303的氨基酸序列具有4、3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列；

[0668] 并且

[0669] iii)CDR3选自由以下组成的组：

[0670] e)SEQ ID NO:416-435;或

[0671] f)与SEQ ID NO:422的氨基酸序列具有3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列。

[0672] 在另一个方面，本发明的单价多肽基本上由4个框架区(分别为FR1至FR4)和3个互补决定区(分别为CDR1至CDR3)组成，其中：

[0673] i)CDR1选自由以下组成的组：

[0674] a)SEQ ID NO:211-226;或

[0675] b)与SEQ ID NO:214的氨基酸序列具有3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列，其中

[0676] -位置1处的G已经变为R、A、V、S或K；

[0677] -位置3处的T已经变为N；

[0678] -位置4处的F已经变为L；

[0679] -位置6处的N已经变为S；

[0680] -位置7处的F已经变为Y；

[0681] -位置8处的G已经变为A;和/或

[0682] -位置9处的M已经变为V；

[0683] 和/或

[0684] ii)CDR2选自由以下组成的组：

[0685] c)SEQ ID NO:290-309;或

[0686] d)与SEQ ID NO:303的氨基酸序列具有4、3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列，其中

[0687] -位置1处的A已经变为T；

[0688] -位置2处的I已经变为V；

[0689] -位置5处的T已经变为S或A；

[0690] -位置6处的G已经变为N或A；

[0691] -位置7处的G已经变为S或R；

[0692] -位置8处的H已经变为R或Y；

[0693] -位置9处的T已经变为I或K；和/或

[0694] -位置10处的Y已经变为F；

[0695] 和/或

[0696] iii)CDR3选自由以下组成的组：

[0697] e)SEQ ID NO:416-435；或

[0698] f)与SEQ ID NO:422的氨基酸序列具有3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列，其中

[0699] -位置4处的F已经变为Y或S；

[0700] -位置5处的G已经变为D；

[0701] -位置6处的D已经变为G；

[0702] -位置7处的G已经变为D；

[0703] -位置8处的T已经变为A；

[0704] -位置9处的Y已经变为S；

[0705] -位置10处的Y已经变为F；

[0706] -位置12处的Q已经变为E；

[0707] -位置14处的A已经变为N、T、I或R；

[0708] -位置17处的D已经变为N或G；和/或

[0709] -位置18处的F已经变为L。

[0710] 特别地，根据该优选的而非限制性的方面，本发明的单价多肽基本上由4个框架区(分别为FR1至FR4)和3个互补决定区(分别为CDR1至CDR3)组成，其中：

[0711] i)CDR1选自由以下组成的组：

[0712] a)SEQ ID NO:211-226；或

[0713] b)与SEQ ID NO:214的氨基酸序列具有3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列，其中

[0714] -位置1处的G已经变为R、A、V、S或K；

[0715] -位置3处的T已经变为N；

[0716] -位置4处的F已经变为L；

[0717] -位置6处的N已经变为S；

[0718] -位置7处的F已经变为Y；

[0719] -位置8处的G已经变为A；和/或

[0720] -位置9处的M已经变为V；

[0721] 并且

[0722] ii)CDR2选自由以下组成的组：

[0723] c)SEQ ID NO:290-309；或

[0724] d)与SEQ ID NO:303的氨基酸序列具有4、3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列，其中

[0725] -位置1处的A已经变为T；

[0726] -位置2处的I已经变为V；

[0727] -位置5处的T已经变为S或A；

[0728] -位置6处的G已经变为N或A；

[0729] -位置7处的G已经变为S或R；

[0730] -位置8处的H已经变为R或Y；

[0731] -位置9处的T已经变为I或K；和/或

[0732] -位置10处的Y已经变为F；

[0733] 并且

[0734] iii)CDR3选自由以下组成的组：

[0735] e)SEQ ID NO:416-435；或

[0736] f)与SEQ ID NO:422的氨基酸序列具有3、2或1个氨基酸差异的氨基酸序列，其中

[0737] -位置4处的F已经变为Y或S；

[0738] -位置5处的G已经变为D；

[0739] -位置6处的D已经变为G；

[0740] -位置7处的G已经变为D；

[0741] -位置8处的T已经变为A；

[0742] -位置9处的Y已经变为S；

[0743] -位置10处的Y已经变为F；

[0744] -位置12处的Q已经变为E；

[0745] -位置14处的A已经变为N、T、I或R；

[0746] -位置17处的D已经变为N或G；和/或

[0747] -位置18处的F已经变为L。

[0748] 在一个具体方面，本发明的单价多肽选自氨基酸序列的组，其中：

[0749] -CDR1是SEQ ID NO:182，CDR2是SEQ ID NO:269，并且CDR3是SEQ ID NO:397；

[0750] -CDR1是SEQ ID NO:182，CDR2是SEQ ID NO:269，并且CDR3是SEQ ID NO:394；

[0751] -CDR1是SEQ ID NO:181，CDR2是SEQ ID NO:268，并且CDR3是SEQ ID NO:393；

[0752] -CDR1是SEQ ID NO:181，CDR2是SEQ ID NO:268，并且CDR3是SEQ ID NO:395；

[0753] -CDR1是SEQ ID NO:181，CDR2是SEQ ID NO:268，并且CDR3是SEQ ID NO:396；

[0754] -CDR1是SEQ ID NO:181，CDR2是SEQ ID NO:270，并且CDR3是SEQ ID NO:393；

[0755] -CDR1是SEQ ID NO:183，CDR2是SEQ ID NO:268，并且CDR3是SEQ ID NO:393；

[0756] -CDR1是SEQ ID NO:184，CDR2是SEQ ID NO:268，并且CDR3是SEQ ID NO:393；

[0757] -CDR1是SEQ ID NO:185，CDR2是SEQ ID NO:271，并且CDR3是SEQ ID NO:398；

[0758] -CDR1是SEQ ID NO:182，CDR2是SEQ ID NO:541，并且CDR3是SEQ ID NO:394；

[0759] -CDR1是SEQ ID NO:182，CDR2是SEQ ID NO:541，并且CDR3是SEQ ID NO:397；

[0760] -CDR1是SEQ ID NO:182，CDR2是SEQ ID NO:549，并且CDR3是SEQ ID NO:394；并且

[0761] -CDR1是SEQ ID NO:182，CDR2是SEQ ID NO:549，并且CDR3是SEQ ID NO:397。

[0762] 在另一个方面，本发明的单价多肽选自氨基酸序列的组，其中：

[0763] -CDR1是SEQ ID NO:214，CDR2是SEQ ID NO:303，并且CDR3是SEQ ID NO:422；

[0764] -CDR1是SEQ ID NO:211,CDR2是SEQ ID NO:290,并且CDR3是SEQ ID NO:416;

[0765] -CDR1是SEQ ID NO:212,CDR2是SEQ ID NO:291,并且CDR3是SEQ ID NO:417;

[0766] -CDR1是SEQ ID NO:213,CDR2是SEQ ID NO:292,并且CDR3是SEQ ID NO:418;

[0767] -CDR1是SEQ ID NO:213,CDR2是SEQ ID NO:293,并且CDR3是SEQ ID NO:418;

[0768] -CDR1是SEQ ID NO:214,CDR2是SEQ ID NO:294,并且CDR3是SEQ ID NO:418;

[0769] -CDR1是SEQ ID NO:215,CDR2是SEQ ID NO:295,并且CDR3是SEQ ID NO:417;

[0770] -CDR1是SEQ ID NO:216,CDR2是SEQ ID NO:296,并且CDR3是SEQ ID NO:419;

[0771] -CDR1是SEQ ID NO:213,CDR2是SEQ ID NO:295,并且CDR3是SEQ ID NO:418;

[0772] -CDR1是SEQ ID NO:214,CDR2是SEQ ID NO:295,并且CDR3是SEQ ID NO:418;

[0773] -CDR1是SEQ ID NO:211,CDR2是SEQ ID NO:297,并且CDR3是SEQ ID NO:420;

[0774] -CDR1是SEQ ID NO:215,CDR2是SEQ ID NO:298,并且CDR3是SEQ ID NO:421;

[0775] -CDR1是SEQ ID NO:217,CDR2是SEQ ID NO:299,并且CDR3是SEQ ID NO:422;

[0776] -CDR1是SEQ ID NO:211,CDR2是SEQ ID NO:298,并且CDR3是SEQ ID NO:418;

[0777] -CDR1是SEQ ID NO:212,CDR2是SEQ ID NO:291,并且CDR3是SEQ ID NO:423;

[0778] -CDR1是SEQ ID NO:212,CDR2是SEQ ID NO:300,并且CDR3是SEQ ID NO:418;

[0779] -CDR1是SEQ ID NO:214,CDR2是SEQ ID NO:301,并且CDR3是SEQ ID NO:418;

[0780] -CDR1是SEQ ID NO:215,CDR2是SEQ ID NO:300,并且CDR3是SEQ ID NO:424;

[0781] -CDR1是SEQ ID NO:211,CDR2是SEQ ID NO:302,并且CDR3是SEQ ID NO:416;

[0782] -CDR1是SEQ ID NO:218,CDR2是SEQ ID NO:291,并且CDR3是SEQ ID NO:425;

[0783] -CDR1是SEQ ID NO:218,CDR2是SEQ ID NO:291,并且CDR3是SEQ ID NO:426;

[0784] -CDR1是SEQ ID NO:213,CDR2是SEQ ID NO:303,并且CDR3是SEQ ID NO:422;

[0785] -CDR1是SEQ ID NO:218,CDR2是SEQ ID NO:291,并且CDR3是SEQ ID NO:417;

[0786] -CDR1是SEQ ID NO:219,CDR2是SEQ ID NO:296,并且CDR3是SEQ ID NO:427;

[0787] -CDR1是SEQ ID NO:213,CDR2是SEQ ID NO:304,并且CDR3是SEQ ID NO:428;

[0788] -CDR1是SEQ ID NO:220,CDR2是SEQ ID NO:305,并且CDR3是SEQ ID NO:416;

[0789] -CDR1是SEQ ID NO:213,CDR2是SEQ ID NO:303,并且CDR3是SEQ ID NO:421;

[0790] -CDR1是SEQ ID NO:220,CDR2是SEQ ID NO:296,并且CDR3是SEQ ID NO:429;

[0791] -CDR1是SEQ ID NO:221,CDR2是SEQ ID NO:305,并且CDR3是SEQ ID NO:416;

[0792] -CDR1是SEQ ID NO:222,CDR2是SEQ ID NO:305,并且CDR3是SEQ ID NO:430;

[0793] -CDR1是SEQ ID NO:213,CDR2是SEQ ID NO:306,并且CDR3是SEQ ID NO:418;

[0794] -CDR1是SEQ ID NO:223,CDR2是SEQ ID NO:303,并且CDR3是SEQ ID NO:422;

[0795] -CDR1是SEQ ID NO:215,CDR2是SEQ ID NO:298,并且CDR3是SEQ ID NO:431;

[0796] -CDR1是SEQ ID NO:220,CDR2是SEQ ID NO:296,并且CDR3是SEQ ID NO:432;

[0797] -CDR1是SEQ ID NO:224,CDR2是SEQ ID NO:300,并且CDR3是SEQ ID NO:418;

[0798] -CDR1是SEQ ID NO:220,CDR2是SEQ ID NO:307,并且CDR3是SEQ ID NO:433;

[0799] -CDR1是SEQ ID NO:225,CDR2是SEQ ID NO:300,并且CDR3是SEQ ID NO:418;

[0800] -CDR1是SEQ ID NO:226,CDR2是SEQ ID NO:308,并且CDR3是SEQ ID NO:434;

[0801] -CDR1是SEQ ID NO:212,CDR2是SEQ ID NO:295,并且CDR3是SEQ ID NO:417;

[0802] -CDR1是SEQ ID NO:213,CDR2是SEQ ID NO:301,并且CDR3是SEQ ID NO:426;

[0803] -CDR1是SEQ ID NO:212,CDR2是SEQ ID NO:305,并且CDR3是SEQ ID NO:417;

[0804] -CDR1是SEQ ID NO:217,CDR2是SEQ ID NO:305,并且CDR3是SEQ ID NO:422;

[0805] -CDR1是SEQ ID NO:215,CDR2是SEQ ID NO:298,并且CDR3是SEQ ID NO:435;并且

[0806] -CDR1是SEQ ID NO:213,CDR2是SEQ ID NO:309,并且CDR3是SEQ ID NO:418。

[0807] 具有上述CDR的代表性的本发明的多肽显示在表A-2中。

[0808] 在一个方面,单价多肽在其序列内具有与SEQ ID NO:1-64、495、498-513和523-540中任一相比相同数目的氨基酸。在另一个方面,单价多肽的位置8和位置106(根据Kabat编号)之间的氨基酸序列与SEQ ID NO:1-64、495、498-513和523-540中任一相比具有89%以上的序列同一性。优选地,单价多肽在其序列内具有与SEQ ID NO:1-64、495、498-513和523-540中任一相比相同数目的氨基酸并且单价多肽的位置8和位置106(根据Kabat编号)之间的氨基酸序列与SEQ ID NO:1-64、495、498-513和523-540中任一相比具有89%以上的序列同一性。在另一个优选的方面,单价多肽属于家族12,如例如选自SEQ ID NO:1-64、495、498-513和523-540中任一的单价多肽。

[0809] 在一个方面,单价多肽在其序列内具有与SEQ ID NO:65-123中任一相比相同数目的氨基酸。在另一个方面,单价多肽的位置8和位置106(根据Kabat编号)之间的氨基酸序列与SEQ ID NO:65-123中任一相比具有89%以上的序列同一性。优选地,单价多肽在其序列内具有与SEQ ID NO:65-123中任一相比相同数目的氨基酸并且单价多肽的位置8和位置106(根据Kabat编号)之间的氨基酸序列与SEQ ID NO:65-123中任一相比具有89%以上的序列同一性。在另一个优选的方面,单价多肽属于家族1,如例如选自SEQ ID NO:65-123中任一的单价多肽。包含一个或多个以上指定的氨基酸残基的片段的单价多肽可以调节和/或部分或完全抑制Kv1.3的功能。更特别地,这些本发明的多肽可以将T细胞膜去极化和/或减少或甚至完全抑制钾离子从T细胞的流出。同样地,这些本发明的多肽可以抑制T-细胞的增殖和/或阻抑T-细胞的激活,从而导致体内某些免疫反应的抑制。

[0810] 在一个特别的方面,本发明的多肽间接地调节Kv1.3的功能,即作为变构调节剂(如本文中限定的)。更具体地,本发明的多肽可以引起Kv1.3孔的结构内的构象变化。

[0811] 本发明的多肽与Kv1.3的结合可以在结合测定中测量,所述结合测定保持Kv1.3靶标的构象。典型的测定包括(不限于)这样的测定,其中Kv1.3被暴露于细胞表面上(如例如CHO细胞,HEK细胞,HeLa细胞,中国仓鼠肺(CHL)细胞,Caki细胞等)。优选的用于测量本发明的多肽与Kv1.3的结合的测定是FACS测定,如例如实施例中所述的FACS测定,其中确定本发明的多肽与表达在CHO-K1细胞和/或HEK293H细胞上的Kv1.3的结合。本发明的多肽与Kv1.3的结合的一些优选的EC50值将由本文中的进一步描述和实施例而将变得清楚。

[0812] 在此种FACS结合测定中,本发明的单价多肽在结合人Kv1.3方面具有的EC50值可以为10^{-8}M以下,更优选地10^{-9}M以下,或甚至10^{-10}M以下。例如,在此种FACS结合测定中,本发明的单价多肽在结合人Kv1.3方面具有的EC50值可以为10^{-9}M至10^{-8}M。

[0813] 在此种FACS结合测定中,本发明的单价多肽在结合食蟹猴Kv1.3方面具有的EC50值可以为10^{-7}M以下,优选地10^{-8}M以下,更优选地10^{-9}M以下,或甚至10^{-10}M以下。例如,在此种FACS结合测定中,本发明的单价多肽在结合食蟹猴Kv1.3方面具有的EC50值可以为10^{-10}M至10^{-7}M,如10^{-9}M至10^{-8}M。

[0814] 在此种FACS结合测定中,本发明的单价多肽在结合大鼠Kv1.3方面具有的EC50值

可以为10^{-6}M以下,优选地10^{-7}M以下,优选地10^{-8}M以下,更优选地10^{-9}M以下,或甚至10^{-10}M以下。例如,在此种FACS结合测定中,本发明的单价多肽在结合大鼠Kv1.3方面具有的EC50值可以为10^{-10}M至10^{-6}M,如10^{-7}M至10^{-6}M。

[0815] 钾离子流出的调节和/或抑制可以通过多种离子通道筛选技术确定,所述技术包括(不限于)离子流量测定,放射性配体结合研究,荧光染料测定,和电生理学,如电压钳,并且特别地,膜片钳。不同的离子通道技术的综述由例如Dabrowski等(CNS&Neurological Disorders Drug Targets 7:122,2008),Lü和An(Comb.Chem.High Throughput Screen.11:185-94,2008),以及Zheng等(Assay Drug Dev.Technol.2:543-52,2004)提供。

[0816] 电压钳(Huxley,Trends Neurosci.25:553-8,2002)被用于测量通过激发的细胞的膜的离子电流。膜片钳是这种技术的变体(Hamill等Pflügers Archiv European Journal of Physiology 391:85-100,1981),其允许研究细胞中的单个或多个离子通道。

[0817] 已经开发了从中等通量系统到较高通量平台的更高通量电生理学平台(见例如Southan和Clark,Methods Mol.Biol.565:187-208,2009),包括PatchXpress(Molecular Devices;Ghetti等Methods Mol.Biol.403:59-69,2007),Qpatch和Qpatch HTX(Sophion;Mathes等Comb.Chem.High Throughput Screen.12:78-95,2009;Korsgaard等Comb.Chem.High Throughput Screen.12:51-63,2009),PatchLiner(Nanion;Farre等Comb.Chem.High Throughput Screen 12:24-37,2009),IonWorks® HT,IonWorks® Quattro和IonFlux™ Systems(Molecular Devices;Jow等J Biomol.Screen.12:1059-67,2007;Dale等Mol.Biosyst.3:714-22,2007)。本发明的多肽在这些测定中的一些优选的IC50值将由本文中的进一步描述和实施例而变得清楚。

[0818] 例如,在IonFlux™(Molecular Devices)上,使用表达Kv1.3的HEK293H细胞,本发明的单价多肽具有的IC50值为10^{-7}M以下,优选地10^{-8}M以下,更优选地10^{-9}M以下,或甚至10^{-10}M以下。例如,在该自动化膜片钳测定,本发明的单价多肽具有的IC50值可以为10^{-10}M至10^{-7}M,10^{-10}M至10^{-8}M,10^{-10}M至10^{-9}M,如例如10^{-9}M至10^{-7}M。

[0819] 例如,在IonWorks® Quattro(Molecular Devices)上,使用表达Kv1.3的中国仓鼠肺(CHL)细胞,本发明的单价多肽具有的IC50值为10^{-7}M以下,优选地10^{-8}M以下,更优选地10^{-9}M以下,或甚至10^{-10}M以下。例如,在此高通量平面穿孔膜片钳上,本发明的单价多肽具有的IC50值可以为10^{-10}M至10^{-7}M,10^{-10}M至10^{-8}M,10^{-10}M至10^{-9}M,如例如10^{-8}M至10^{-7}M。更特别地,属于家族12的单价多肽在IonWorks® Quattro(Molecular Devices)上具有的IC50值可以为10^{-8}M至10^{-7}M。

[0820] 本发明的多肽对Kv1.3的调节和/或抑制也可以在放射性配体结合研究中评估。利用氚化的correolide(例如C20-29-[3H]二氢correolide(diTC))的对由CHO/Kv1.3细胞制备的膜中的单一一类位点的结合研究已经由Felix等(Biochemistry 38:4922-30,1999)描述。Knaus等(Biochemistry 34:13627-13634,1995)描述了,例如,一碘代酪氨酰玛格毒素(125I-玛格毒素)与大鼠脑突触质膜中的异源四聚体Kv通道的结合。125I-玛格毒素与制备自稳定转染有Shaker型电压门控K+通道K(V)1.3的Jurkat细胞,一种人白血病T细胞系,或CHO细胞的质膜的结合研究已经由Helms等(Biochemistry.36:3737-44,1997)描述。本发明的多肽阻断125I-玛格毒素与Kv1.3的结合的一些优选的IC50值将由本文中的进一步描述

和实施例而变得清楚。

[0821] 本发明的单价多肽可以以10^{-8}M以下，更优选地10^{-9}M以下，或甚至10^{-10}M以下的IC50值阻断125I-玛格毒素与过表达食蟹猴Kv1.3的CHO细胞的结合。例如，在此种125I-玛格毒素阻断测定中，本发明的单价多肽具有的IC50值可以为10^{-10}M和10^{-8}M，如例如10^{-9}M至10^{-8}M。

[0822] 其他用于测量本发明的多肽对Kv1.3的调节和/或抑制的流量测定包括(不限于)由Hanson等所述的利用放射性标记的^{86}铷的高通量流出测定(Br.J.Pharmacol.126:1707-16,1999)，由Wang等描述的非放射性铷(Rb(+))流出测定(Assay Drug Dev.Technol.2:525-34,2004)和基于荧光的铊流量测定(Weaver等J.Biomol.Screen.9:671-7,2004)。

[0823] 本发明的多肽对T-细胞激活和/或增殖的抑制可以在T-细胞激活测定中测量。不受限制地，T-细胞激活测定已经由Nguyten等(Molecular Pharmacology50:1672-1679,1996)和Hanson等(Br.J.Pharmacol.126:1707-1716,1999)描述。本发明的单价多肽对T-细胞激活和/或增殖的抑制的一些优选的IC50值将由本文中的进一步描述和实施例而变得清楚。

[0824] 在利用用抗-CD3抗体OKT3刺激的$CCR7^-$ $CD45RA^-$ T细胞的T-细胞激活测定(如实施例4.4和5.5中所述)中，本发明的单价多肽对于抑制IFNγ生产具有10^{-7}M以下，优选地10^{-8}M以下，更优选地10^{-9}M以下，10^{-10}M以下，或甚至10^{-11}M以下的IC50值。例如，在该T-细胞激活测定中，本发明的单价多肽以10^{-11}M至10^{-7}M，10^{-11}M至10^{-8}M，10^{-11}M至10^{-9}M，如例如10^{-8}M至10^{-7}M的IC50值抑制IFNγ生产。更特别地，属于家族12的单价多肽可以以10^{-8}M至10^{-7}M的IC50值抑制IFNγ生产。

[0825] 在该利用用抗-CD3抗体OKT3刺激的$CCR7^-CD45RA^-$T细胞的T-细胞激活测定(如实施例4.4和5.5中所述)中，本发明的单价多肽对于抑制CD25上调具有10^{-7}M以下，优选地10^{-8}M以下，更优选地10^{-9}M以下，10^{-10}M以下，或甚至10^{-11}M以下的IC50值。例如，在该T-细胞激活测定中，本发明的单价多肽以10^{-11}M至10^{-7}M，10^{-11}M至10^{-8}M，10^{-11}M至10^{-9}M，如例如10^{-8}M至10^{-7}M的IC50值抑制CD25上调。更特别地，属于家族12的单价多肽可以以10^{-8}M至10^{-7}M的IC50值抑制CD25上调。

[0826] 本发明还涉及与氨基酸序列SEQ ID NO:1-123、495、498-513和523-540中的至少一个具有至少80％氨基酸同一性(或如本文中所限定的序列同一性)，优选地至少85％氨基酸同一性，更优选地至少90％氨基酸同一性，如95％氨基酸同一性以上或甚至(基本上)100％氨基酸同一性的单价多肽。

[0827] 在一个具体的而非限制性的方面，本发明的单价多肽可以是包含免疫球蛋白折叠的单价多肽或在合适的条件(如生理学条件)下能够形成免疫球蛋白折叠(即，通过折叠)的单价多肽。特别参考Halaby等的综述(J.Protein Eng.12:563-71,1999)。优选地，当正确折叠从而形成免疫球蛋白折叠时，氨基酸残基的片段可以能够正确地形成结合Kv1.3的抗原结合位点。因此，在优选的方面，本发明的单价多肽是免疫球蛋白，如例如免疫球蛋白单可变结构域。

[0828] 因此，框架序列优选地是免疫球蛋白框架序列或来源于免疫球蛋白框架序列(例如，通过序列优化如人源化或骆驼源化)的框架序列(的合适的组合)。例如，框架序列可以是来源于免疫球蛋白单可变结构域如轻链可变结构域(例如，V_L-序列)和/或重链可变结构

域(例如,V_H-序列)的框架序列。在一个特别优选的方面,框架序列是来源于V_{HH}-序列的框架序列(其中所述框架序列可以任选地被部分或完全人源化)或是已被骆驼源化的常规V_H序列(如本文中限定的)。

[0829] 框架序列可以优选是这样的,以致本发明的单价多肽是免疫球蛋白单可变结构域如结构域抗体(或适用作结构域抗体的氨基酸序列);单结构域抗体(或适合用作单结构域抗体的氨基酸);"dAb"(或适合用作dAb的氨基酸);纳米抗体®;V_{HH}序列;人源化的V_{HH}序列;骆驼源化的V_H序列;或通过亲和力成熟获得的V_{HH}序列。同样,合适的框架序列对于技术人员是清楚的,例如基于标准手册和本文中的进一步公开和提及的现有技术。

[0830] 特别地,存在于本发明的单价多肽中的框架序列可以包含一个或多个标志残基(如WO 08/020079(表A-3至A-8)中限定的),以使得本发明的单价多肽是纳米抗体。此种框架序列(的合适的组合)的一些优选的而非限制性的实例将由本文中的进一步公开(见例如,表A-2)而变得清楚。通常,纳米抗体(特别是V_{HH}序列和部分人源化的纳米抗体)可以特别地被表征为在一个或多个框架序列中存在一个或多个"标志残基"(如例如在WO 08/020079,第61页第24行至第98页第3行中进一步描述的)。

[0831] 更特别地,纳米抗体可以是具有以下(一般性)结构的免疫球蛋白和/或多肽:

[0832] FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[0833] 其中FR1至FR4分别是指框架区1至4,并且其中CDR1至CDR3分别是指互补决定区1至3,并且所述结构:

[0834] i)与氨基酸序列SEQ ID NO:1-123或495(见表A-1)中的至少一个具有至少80%氨基酸同一性,其中为了确定氨基酸同一性程度,不考虑形成CDR序列的氨基酸残基。关于此,同样参考表A-2,其列出了SEQ ID NO:1-123或495(见表A-1)的免疫球蛋白单可变结构域的框架1序列(SEQ ID NO:124-180),框架2序列(SEQ ID NO:227-267),框架3序列(SEQ ID NO:310-392)和框架4序列(SEQ ID NO:436-450);或

[0835] ii)如表A-2中所示的框架序列的组合;

[0836] 并且其中:

[0837] iii)优选地,根据Kabat编号的位置11、37、44、45、47、83、84、103、104和108处的一个或多个氨基酸残基选自WO 08/020079的表A-3至表A-8中提及的标志残基。

[0838] 本发明还提供若干序列优化的免疫球蛋白单可变结构域。

[0839] 特别地,序列优化的免疫球蛋白单可变结构域可以是如之前的段落中对于免疫球蛋白单可变结构域一般性限定的氨基酸序列,但是其中存在至少一个氨基酸残基(并且特别地,在至少一个框架残基中),其是和/或对应于人源化置换(如本文中限定的)。基于本文中的公开内容,一些优选的而非限制性的人源化置换(及其合适的组合)对于技术人员将是清楚的。此外或备选地,其他可能有用的人源化置换可以通过将天然存在的V_{HH}序列的框架区的序列与一个或多个紧密相关的人V_H序列的相应的框架序列比较来确定,之后可以将由此确定的一个或多个可能有用的人源化置换(或其组合)引入到所述V_{HH}序列中(以任何本身已知的方式,如本文中进一步描述的)并且可以测试所得的人源化的V_{HH}序列的对靶标的亲和力,稳定性,表达的容易性和水平,和/或其他所需的性质。以此方式,通过有限程度的试错,技术人员可以基于本文中的公开内容确定其他合适的人源化置换(或其合适的组合)。此外,基于以上,免疫球蛋白单可变结构域(的框架区)可以被部分人源化或完全人源化。

[0840] 本发明还提供若干序列优化的免疫球蛋白单可变结构域，其可以在稳定性研究期间的存储后显示提高的表达和/或增加的稳定性。本发明的氨基酸序列可以显示减少的N-末端的焦谷氨酸翻译后修饰并且因此具有增加的产物稳定性。此外，相比于其相应的亲本氨基酸序列，本发明的氨基酸序列可以显示其他改善的性质如例如较小的免疫原性，改善的对Kv1.3的结合特性(合适地被测量和/或表示为K_D-值(实际或表观的)，K_A-值(实际或表观的)，k_{on}-速率和/或k_{off}-速率，或备选地IC_{50}值，如本文中进一步描述的)，对Kv1.3的提高的亲和力和/或提高的亲合力和/或在阻断Kv1.3方面的提高的效力和/或效价。

[0841] 一些特别优选的本发明的序列优化的免疫球蛋白单可变结构域是SEQ ID NO:1-123或495的免疫球蛋白单可变结构域的序列优化的变体，其中SEQ ID NO:498-513或523-540的氨基酸序列是一些尤其优选的实例。

[0842] 因此，其他一些优选的本发明的免疫球蛋白单可变结构域是这样的纳米抗体，其可以结合(如本文中进一步限定的)Kv1.3并且：

[0843] i)是SEQ ID NO:1-123或495的免疫球蛋白单可变结构域中的一个的序列优化的变体；和/或

[0844] ii)与SEQ ID NO:1-123或495的免疫球蛋白单可变结构域中的至少一个和/或SEQ ID NO:498-513或523-540的免疫球蛋白单可变结构域中的至少一个(见表A-9)具有至少80％氨基酸同一性，其中为了确定氨基酸同一性程度，不考虑形成CDR序列的氨基酸残基；关于此，同样参考表A-2，表A-2列出了SEQ ID NO:1-123、495、498-513或523-540(见表A-1和表A-9)的免疫球蛋白单可变结构域的框架1序列(SEQ ID NO:124-180和SEQ ID NO:556和559)，框架2序列(SEQ ID NO:227-267)，框架3序列(SEQ ID NO:310-392和SEQ ID NO:557-558)和框架4序列(SEQ ID NO:436-450)；和/或

[0845] iii)具有表A-2中所示的框架序列的组合；

[0846] 并且其中：

[0847] iv)优选地，根据Kabat编号的位置11、37、44、45、47、83、84、103、104和108处的一个或多个氨基酸残基选自WO 08/020079的表A-3至表A-8中提及的标志残基。

[0848] 本发明的免疫球蛋白(并且特别是免疫球蛋白单可变结构域)也可以包含标题都为“改进的免疫球蛋白可变结构域”的以下共同未决的美国临时申请中描述的特定突变/氨基酸残基：2014年5月16日提交的US 61/994552；2014年6月18日提交的US 61/014,015；2014年8月21日提交的US 62/040,167；和2014年9月8日提交的US 62/047,560(皆让与Ablynx N.V.)。

[0849] 特别地，本发明的免疫球蛋白(并且特别是免疫球蛋白单可变结构域)可以合适地含有(i)在位置112处的K或Q；或(ii)在位置110处的K或Q连同在位置11处的V；或(iii)在位置89处的T；或(iv)在位置89处的L以及在位置110处的K或Q；或(v)在位置11处的V和在位置89处的L；或(i)至(v)的任何合适的组合。

[0850] 如同样在所述共同未决的美国临时申请中描述的，当本发明的免疫球蛋白含有根据以上(i)至(v)中之一的突变(或其合适的组合)时：

[0851] -位置11处的氨基酸残基优选地选自L、V或K(并且最优选是V)；并且

[0852] -位置14处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P；并且

[0853] -位置41处的氨基酸残基优选地合适地选自A或P；并且

[0854] -位置89处的氨基酸残基优选地合适地选自T、V或L;并且

[0855] -位置108处的氨基酸残基优选地合适地选自Q或L;并且

[0856] -位置110处的氨基酸残基优选地合适地选自T、K或Q;并且

[0857] -位置112处的氨基酸残基优选地合适地选自S、K或Q。

[0858] 如在所述共同未决的美国临时申请中提及的,所述突变可以有效地防止或减少所谓的"预先存在的(pre-existing)抗体"与本发明的免疫球蛋白和化合物的结合。为此,本发明的免疫球蛋白也可以含有(任选地与所述突变组合地)C-端延伸(X)n(其中n是1至10,优选地1至5,如1、2、3、4或5(并且优选是1或2,如1);并且各个X是独立选择的(优选地天然存在的)氨基酸残基,并且优选地独立地选自由以下组成的组:丙氨酸(A)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、亮氨酸(L)或异亮氨酸(I)),关于此可再次参考所述美国临时申请以及WO 12/175741。特别地,当C-端延伸形成包含其的蛋白、多肽或其他化合物或构建体的C-末端时,本发明的免疫球蛋白可以含有此种C-端延伸(同样,如所述美国临时申请以及WO 12/175741中进一步描述的)。

[0859] 含有此种突变和/或此种C-端延伸的本发明的免疫球蛋白的一些特别优选的而非限制性的实例在SEQ ID NO:496-497和514-540中给出。

[0860] 在优选的方面,本发明提供选自SEQ ID NO:1-123、495、498-513和523-540中任一的免疫球蛋白或单价多肽。

[0861] 本发明还涉及针对Kv1.3的单价多肽和/或免疫球蛋白单可变结构域,其交叉阻断具有SEQ ID NO:1-123、495、498-513和523-540的免疫球蛋白中的至少一个与Kv1.3结合和/或具有SEQ ID NO:1-123、495、498-513和523-540的免疫球蛋白中的至少一个交叉-阻断其与Kv1.3结合。

[0862] 本发明还涉及针对Kv1.3的单价多肽和/或免疫球蛋白单可变结构域,其与本发明的单价多肽(更特别是具有SEQ ID NO:1-123、495、498-513和523-540的单价多肽)结合相同的表位。

[0863] 在特别的方面,本发明涉及针对Kv1.3的单价多肽和/或免疫球蛋白单可变结构域,其与术语家族12的本发明的单价多肽(更特别是具有SEQ ID NO:1-64、495、498-513和523-540的单价多肽)结合相同的表位。

[0864] 在另一个特别的方面,本发明涉及针对Kv1.3的单价多肽和/或免疫球蛋白单可变结构域,其与属于家族1的本发明的单价多肽(更特别是具有SEQ ID NO:65-123的单价多肽)结合相同的表位。

[0865] 同样,此种单价多肽可以是免疫球蛋白,如以任何合适的方式衍生的和来自任何合适的来源的免疫球蛋白单可变结构域,并且可以例如是天然存在的V_{HH}序列(即,来自合适的骆驼科物种)或合成的或半合成的氨基酸序列,包括但不限于"人源化的"(如本文中限定的)纳米抗体或VHH序列,"骆驼源化的"(如本文中限定的)免疫球蛋白序列(并且特别是骆驼源化的重链可变结构域序列),以及已经通过技术如亲和力成熟(例如,由合成的,随机的或天然存在的免疫球蛋白序列开始),CDR移植(grafting),镶盖术(veneering),组合来源于不同免疫球蛋白序列的片段,使用重叠引物的PCR组装,和技术人员熟知的用于改造免疫球蛋白序列的类似技术获得的纳米抗体;或以上中任一的任何合适的组合,如本文中进一步描述的。同样地,当免疫球蛋白包含V_{HH}序列时,所述免疫球蛋白可以被合适地人源化,如

本文中进一步描述的，从而提供一个或多个另外的(部分地或完全地)人源化的本发明的免疫球蛋白。类似地，当免疫球蛋白包含合成的或半合成的序列(如部分人源化的序列)时，所述免疫球蛋白可以任选地被进一步合适地人源化(同样如本文中所述的)，从而同样提供一个或多个另外的(部分地或完全地)人源化的本发明的免疫球蛋白。

[0866] 这些本发明的单价多肽，并且特别是本发明的包含CDR序列的免疫球蛋白，特别适合用作用于制备多价多肽的结构单元或结合单元。

[0867] 因此，结合Kv1.3的本发明的单价多肽可以基本上处于分离的形式(如本文中限定的)，或其可以形成蛋白或多肽的部分，所述蛋白或多肽可以包含一个或多个结合Kv1.3的单价多肽或基本上由其组成并且可以任选地进一步包含一个或多个另外的氨基酸序列(全部任选地经由一个或多个合适的接头连接)。本发明还涉及包含一个或多个本发明的单价多肽(或其合适的片段)或基本上由其组成的蛋白或多肽。

[0868] 一个或多个本发明的单价多肽因此被用作此种蛋白或多肽中的结合单元或结构单元，从而分别提供全部如本文中所述的本发明的单价、多价或多互补位多肽。本发明因此还涉及这样的多肽，所述多肽是包含一个本发明的单价多肽或基本上由其组成的单价构建体。本发明因此还涉及这样的多肽，所述多肽是包含两个以上本发明的单价多肽或基本上由其组成的多价多肽，如例如，二价或三价多肽(对于包含一个以上VHH结构域的多价和多特异性多肽及其制备，同样参考Conrath等(J.Biol.Chem.276:7346-7350,2001)，以及例如WO 96/34103、WO 99/23221和WO 2010/115998)。

[0869] 本发明的多价多肽

[0870] 本发明还涉及多价多肽(在本文中也被称为“本发明的多价多肽”)，所述多价多肽包含至少一个针对Kv1.3(优选地人Kv1.3)的免疫球蛋白单可变结构域(或其合适的片段)和一个另外的免疫球蛋白单可变结构域，或(基本上)由其组成。

[0871] 在优选的方面，本发明的多价多肽包含两个以上针对Kv1.3的免疫球蛋白单可变结构域或基本上由其组成。所述两个以上免疫球蛋白单可变结构域可以任选地经由一个或多个肽接头相连。

[0872] 在本发明的多价多肽中，两个以上免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体可以是相同的或不同的，并且可以针对相同的抗原或抗原决定簇(例如针对相同的部分或表位或针对不同的部分或表位)或可以备选地针对不同的抗原或抗原决定簇；或其任何合适的组合。例如，本发明的二价多肽可以包含(a)两个相同的免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体；(b)针对蛋白或抗原的第一抗原决定簇的第一免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体和不同于第一免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体的针对所述蛋白或抗原的相同的抗原决定簇的第二免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体；(c)针对蛋白或抗原的第一抗原决定簇的第一免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体和针对所述蛋白或抗原的另一个抗原决定簇的第二免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体；或(d)针对第一蛋白或抗原的第一免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体和针对第二蛋白或抗原(即不同于所述第一抗原)的第二免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体。类似地，本发明的三价多肽可以，例如且不限于，包含(a)三个相同的免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体；(b)针对抗原的第一抗原决定簇的两个相同的免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体和针对相同抗原的不同抗原决定簇的第三免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体；(c)针对抗原的第一抗原决定簇的两个相同的免疫球蛋白

单可变结构域或纳米抗体和针对不同于所述第一抗原的第二抗原的第三免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体；(d)针对第一抗原的第一抗原决定簇的第一免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体，针对所述第一抗原的第二抗原决定簇的第二免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体和针对不同于所述第一抗原的第二抗原的第三免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体；或(e)针对第一抗原的第一免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体，针对不同于所述第一抗原的第二抗原的第二免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体，和针对不同于所述第一和第二抗原的第三抗原的第三免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体。

[0873] 含有至少两个免疫球蛋白单可变结构域和/或纳米抗体(其中至少一个免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体针对第一抗原(即针对Kv1.3)并且至少一个免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体针对第二抗原(即不同于Kv1.3))的本发明的多肽也被称为本发明的“多特异性”多肽，并且存在于此种多肽中的免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体在本文中也被称为处于“多特异性形式”。因此，例如，本发明的“双特异性”多肽是这样的多肽，所述多肽包含至少一个针对第一抗原(即Kv1.3)的免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体和至少一个另外的针对第二抗原(即不同于Kv1.3)的免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体，而本发明的“三特异性”多肽是这样的多肽，其包含至少一个针对第一抗原(即Kv1.3)的免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体，至少一个另外的针对第二抗原(即不同于Kv1.3)的免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体和至少一个另外的针对第三抗原(即不同于Kv1.3和第二抗原)的免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体；等等。

[0874] 因此，在一个方面，在其最简形式中，本发明的多价多肽是本发明的二价多肽，其包含针对Kv1.3的第一免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体，和针对Kv1.3的相同的第二免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体，其中所述第一和第二免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体可以任选地经由接头序列连接(如本文中限定的)；在其最简形式中，本发明的多价多肽可以是本发明的三价多肽，其包含针对Kv1.3的第一免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体，针对Kv1.3的相同的第二免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体和针对Kv1.3的相同的第三免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体，其中所述第一、第二和第三免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体可以任选地经由一个或多个(并且特别是两个)接头序列连接。

[0875] 在另一个方面，本发明的多价多肽可以是本发明的双特异性多肽，其包含针对Kv1.3的第一免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体，和针对第二抗原的第二免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体，其中所述第一和第二免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体可以任选地经由接头序列连接(如本文中限定的)；而本发明的多价多肽也可以是本发明的三特异性多肽，其包含针对Kv1.3的第一免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体，针对第二抗原的第二免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体和针对第三抗原的第三免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体，其中所述第一、第二和第三免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体可以任选地经由一个或多个(并且特别是两个)接头序列连接。

[0876] 在优选的方面，本发明的多肽是三价、双特异性多肽。本发明的三价、双特异性多肽在其最简形式中，可以是本发明的三价多肽(如本文中限定的)，其包含针对Kv1.3的两个相同的免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体和针对另一个抗原(例如血清白蛋白)的第三免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体，其中所述第一、第二和第三免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体可以任选地经由一个或多个(并且特别是两个)接头序列连接。根据本发明的

特别优选的三价，双特异性多肽是本文中描述的实施例和表A-3中所示的那些。

[0877] 在另一个方面，本发明的多肽是双特异性多肽。本发明的双特异性多肽在其最简形式中，可以是本发明的二价多肽(如本文中限定的)，其包含一个针对Kv1.3的免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体和针对另一个抗原的第二免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体，其中所述第一和第二免疫球蛋白单可变结构域或纳米抗体可以任选地经由接头序列连接。

[0878] 在另一个方面，本发明的多肽是多互补位多肽(在本文中也被称为“本发明的多互补位多肽”)，如例如，(a)“本发明的双互补位多肽”或“本发明的三互补位多肽”。当在本文中使用时，术语″多互补位″(抗原-)结合分子或″多互补位″多肽应当表示这样的多肽，所述多肽包含至少两个(即两个以上)免疫球蛋白单可变结构域，其中“第一”免疫球蛋白单可变结构域是针对Kv1.3并且“第二”免疫球蛋白单可变结构域是针对Kv1.3，并且其中所述“第一”和“第二”免疫球蛋白单可变结构域具有不同的互补位。因此，多互补位多肽包含两个以上针对Kv1.3的免疫球蛋白单可变结构域或由其组成，其中至少一个“第一”免疫球蛋白单可变结构域是针对Kv1.3上的第一表位并且至少一个“第二”免疫球蛋白单可变结构域是针对不同于Kv1.3上的第一表位的Kv1.3上的第二表位。

[0879] 在优选的方面，本发明的多肽是双互补位多肽。当在本文中使用时，术语″双互补位″(抗原-)结合分子或″双互补位″多肽应当表示这样的多肽，所述多肽包含针对Kv1.3的“第一”免疫球蛋白单可变结构域和针对Kv1.3的“第二”免疫球蛋白单可变结构域，其中所述“第一”和“第二”免疫球蛋白单可变结构域具有不同的互补位。因此，所述双互补位多肽包含两个以上针对Kv1.3的免疫球蛋白单可变结构域或由其组成，其中“第一”免疫球蛋白单可变结构域是针对Kv1.3上的第一表位而“第二”免疫球蛋白单可变结构域是针对不同于Kv1.3上的第一表位的Kv1.3上的第二表位。

[0880] 在另一个进一步的方面，本发明的多肽是三互补位多肽。当在本文中使用时，术语″三互补位″(抗原-)结合分子或″三互补位″多肽应当表示这样的多肽，所述多肽包含针对Kv1.3的“第一”免疫球蛋白单可变结构域，针对Kv1.3的“第二”免疫球蛋白单可变结构域和针对Kv1.3的“第三”免疫球蛋白单可变结构域，其中所述“第一”、“第二”和“第三”免疫球蛋白单可变结构域具有不同的互补位。因此，所述三互补位多肽包含三个以上针对Kv1.3的免疫球蛋白单可变结构域或由其组成，其中“第一”免疫球蛋白单可变结构域是针对Kv1.3上的第一表位，“第二”免疫球蛋白单可变结构域是针对不同于Kv1.3上的第一表位的Kv1.3上的第二表位，并且“第三”免疫球蛋白单可变结构域是针对不同于Kv1.3上的第一和第二表位的Kv1.3上的第三表位。

[0881] 存在于本发明的多价多肽中的两个以上免疫球蛋白单可变结构域可以由轻链可变结构域序列(例如，V_L-序列)或重链可变结构域序列(例如，V_H-序列)组成；其可以由来源于常规四链抗体的重链可变结构域序列或来源于重链抗体的重链可变结构域序列组成。在优选的方面，其由结构域抗体(或适合用作结构域抗体的氨基酸)，单结构域抗体(或适合用作单结构域抗体的氨基酸)，“dAb”(或适合用作dAb的氨基酸)，纳米抗体®(包括但不限于V_{HH})，人源化的V_{HH}序列，骆驼源化的V_H序列；或通过亲和力成熟获得的V_{HH}序列组成。所述两个以上免疫球蛋白单可变结构域可以由部分或完全人源化的纳米抗体或部分或完全人源化的VHH组成。在本发明优选的方面，包含在本发明的多价多肽中的免疫球蛋白单可变结构域是一个或多个如本文中所限定的本发明的单价多肽。

[0882] 在本发明优选的方面，存在于本发明的多互补位(优选地双互补位或三互补位)多肽中的第一免疫球蛋白单可变结构域和第二免疫球蛋白单可变结构域不与彼此(交叉)-竞争结合Kv1.3，并且因此，属于不同的家族。因此，本发明涉及多互补位(优选地双互补位)多肽，其包含两个以上免疫球蛋白单可变结构域，其中每个免疫球蛋白单可变结构域属于不同的家族。在一个方面，本发明的该优选的多互补位(优选地双互补位)多肽的第一免疫球蛋白单可变结构域不交叉阻断本发明的该优选的多互补位(优选地双互补位)多肽的第二免疫球蛋白单可变结构域与Kv1.3的结合和/或第一免疫球蛋白单可变结构域与Kv1.3的结合不被第二免疫球蛋白单可变结构域交叉阻断。在另一个方面，本发明的该优选的多互补位(优选地双互补位)多肽的第一免疫球蛋白单可变结构域交叉阻断本发明的该优选的多互补位(优选地双互补位)多肽的第二免疫球蛋白单可变结构域与Kv1.3的结合和/或第一免疫球蛋白单可变结构域与Kv1.3的结合被第二免疫球蛋白单可变结构域交叉阻断。

[0883] 存在于本发明的多互补位(如双互补位或三互补位)多肽中的免疫球蛋白单可变结构域的优选的组合可以包括以下中任一：

[0884] -第一免疫球蛋白单可变结构域交叉阻断具有SEQ ID NO:1-64、495、498-513和523-540的免疫球蛋白单可变结构域[家族12]中的至少一个与Kv1.3的结合和/或其与Kv1.3的结合被具有SEQ ID NO:1-64、495、498-513和523-540的免疫球蛋白单可变结构域[家族12]中的至少一个交叉阻断；并且第二免疫球蛋白单可变结构域交叉阻断具有SEQ ID NO:65-123的免疫球蛋白单可变结构域[家族1]中的至少一个与Kv1.3的结合和/或其与Kv1.3的结合被具有SEQ ID NO:65-123的免疫球蛋白单可变结构域[家族1]中的至少一个交叉阻断；

[0885] -第一免疫球蛋白单可变结构域交叉阻断具有SEQ ID NO:65-123的免疫球蛋白单可变结构域[家族1]中的至少一个与Kv1.3的结合和/或其与Kv1.3的结合被具有SEQ ID NO:65-123的免疫球蛋白单可变结构域[家族1]中的至少一个交叉阻断；并且第二免疫球蛋白单可变结构域交叉阻断具有SEQ ID NO:1-64、495、498-513和523-540的免疫球蛋白单可变结构域[家族12]中的至少一个与Kv1.3的结合和/或其与Kv1.3的结合被具有SEQ ID NO:1-64、495、498-513和523-540的免疫球蛋白单可变结构域[家族12]中的至少一个交叉阻断；

[0886] -第一免疫球蛋白单可变结构域交叉阻断具有SEQ ID NO:1-64、495、498-513和523-540的免疫球蛋白单可变结构域[家族12]中的至少一个与Kv1.3的结合和/或其与Kv1.3的结合被具有SEQ ID NO:1-64、495、498-513和523-540的免疫球蛋白单可变结构域[家族12]中的至少一个交叉阻断；并且第二免疫球蛋白单可变结构域交叉阻断具有SEQ ID NO:1-64、495、498-513和523-540的免疫球蛋白单可变结构域[家族12]中的至少一个与Kv1.3的结合和/或其与Kv1.3的结合被具有SEQ ID NO:1-64、495、498-513和523-540的免疫球蛋白单可变结构域[家族12]中的至少一个交叉阻断；

[0887] -第一免疫球蛋白单可变结构域交叉阻断具有SEQ ID NO:65-123的免疫球蛋白单可变结构域[家族1]中的至少一个与Kv1.3的结合和/或其与Kv1.3的结合被具有SEQ ID NO:65-123的免疫球蛋白单可变结构域[家族1]中的至少一个交叉阻断；并且第二免疫球蛋白单可变结构域交叉阻断具有SEQ ID NO:65-123的免疫球蛋白单可变结构域[家族1]中的至少一个与Kv1.3的结合和/或其与Kv1.3的结合被具有SEQ ID NO:65-123的免疫球蛋白单

可变结构域[家族1]中的至少一个交叉阻断；

[0888] -第一免疫球蛋白单可变结构域结合与SEQ ID NO:1-64、495、498-513和523-540[家族12]所结合的表位相同的表位并且第二免疫球蛋白单可变结构域结合与SEQ ID NO:65-123[家族1]所结合的表位相同的表位；

[0889] -第一免疫球蛋白单可变结构域结合与SEQ ID NO:65-123[家族1]所结合的表位相同的表位并且第二免疫球蛋白单可变结构域结合与SEQ ID NO:1-64、495、498-513和523-540[家族12]所结合的表位相同的表位；

[0890] -第一免疫球蛋白单可变结构域结合与SEQ ID NO:1-64、495、498-513和523-540[家族12]所结合的表位相同的表位并且第二免疫球蛋白单可变结构域结合与SEQ ID NO:1-64、495、498-513和523-540[家族12]所结合的表位相同的表位；或

[0891] -第一免疫球蛋白单可变结构域结合与SEQ ID NO:65-123[家族1]所结合的表位相同的表位并且第二免疫球蛋白单可变结构域结合与SEQ ID NO:65-123[家族1]所结合的表位相同的表位。

[0892] 在另一个方面，本发明涉及多互补位(优选地双互补位)多肽，其包含两个以上针对Kv1.3的免疫球蛋白单可变结构域，所述两个以上免疫球蛋白单可变结构域结合的表位与SEQ ID NO:1-123、495、498-513和523-540中任一所结合的相同。

[0893] 在本发明的单价多肽中，鉴定了显示不同功能性特征曲线的不同家族(1和12)(见表A-4和A-5)。因此，本发明涉及这样的多互补位多肽，其包含两个以上免疫球蛋白单可变结构域，其中每个免疫球蛋白单可变结构域属于如本文中所限定的不同家族。

[0894] 优选的用于本发明的这些多互补位(优选地双互补位)多肽的免疫球蛋白单可变结构域是属于家族1和12的本发明的单价多肽(见表A-1和表A-9)。特别优选的根据本发明的双互补位多肽是本文中描述的实施例和表A-3中所示的那些。

[0895] 因此，存在于本发明的多互补位(如双互补位或三互补位)多肽中的属于家族1和12的免疫球蛋白单可变结构域的优选的组合可以包括以下任一：

[0896] -第一免疫球蛋白单可变结构域属于家族12；并且第二免疫球蛋白单可变结构域属于家族1；

[0897] -第一免疫球蛋白单可变结构域属于家族1；并且第二免疫球蛋白单可变结构域属于家族12；

[0898] -第一免疫球蛋白单可变结构域属于家族1；并且第二免疫球蛋白单可变结构域属于家族1；

[0899] -第一免疫球蛋白单可变结构域属于家族12；并且第二免疫球蛋白单可变结构域属于家族12；

[0900] -第一免疫球蛋白单可变结构域在其序列内具有与SEQ ID NO:1-64、495、498-513和523-540中任一相比相同数目的氨基酸并且在位置8和位置106(根据Kabat编号)之间具有的氨基酸序列与SEQ ID NO:1-64、495、498-513和523-540中任一相比具有89％以上的序列同一性；并且第二免疫球蛋白单可变结构域在其序列内具有与SEQ ID NO:65-123中任一相比相同数目的氨基酸并且在位置8和位置106(根据Kabat编号)之间具有的氨基酸序列与SEQ ID NO:65-123中任一相比具有89％以上的序列同一性；

[0901] -第一免疫球蛋白单可变结构域在其序列内具有与SEQ ID NO:65-123中任一相比

相同数目的氨基酸并且在位置8和位置106(根据Kabat编号)之间具有的氨基酸序列与SEQ ID NO:65-123中任一相比具有89％以上的序列同一性;并且第二免疫球蛋白单可变结构域在其序列内具有与SEQ ID NO:1-64、495、498-513和523-540中任一相比相同数目的氨基酸并且在位置8和位置106(根据Kabat编号)之间具有的氨基酸序列与SEQ ID NO:1-64、495、498-513和523-540中任一相比具有89％以上的序列同一性;

[0902] -第一免疫球蛋白单可变结构域在其序列内具有与SEQ ID NO:65-123中任一相比相同数目的氨基酸并且在位置8和位置106(根据Kabat编号)之间具有的氨基酸序列与SEQ ID NO:65-123中任一相比具有89％以上的序列同一性;并且第二免疫球蛋白单可变结构域在其序列内具有与SEQ ID NO:65-123中任一相比相同数目的氨基酸并且在位置8和位置106(根据Kabat编号)之间具有的氨基酸序列与SEQ ID NO:65-123中任一相比具有89％以上的序列同一性;或

[0903] -第一免疫球蛋白单可变结构域在其序列内具有与SEQ ID NO:1-64、495、498-513和523-540中任一相比相同数目的氨基酸并且在位置8和位置106(根据Kabat编号)之间具有的氨基酸序列与SEQ ID NO:1-64、495、498-513和523-540中任一相比具有89％以上的序列同一性;并且第二免疫球蛋白单可变结构域在其序列内具有与SEQ ID NO:65-123中任一相比相同数目的氨基酸并且在位置8和位置106(根据Kabat编号)之间具有的氨基酸序列与SEQ ID NO:1-64、495、498-513和523-540中任一相比具有89％以上的序列同一性。

[0904] 本发明的多价多肽可以调节和/或部分或完全抑制Kv1.3的功能。更特别地,本发明的多价多肽可以使T细胞膜去极化和/或减少或甚至完全抑制钾离子从T细胞的流出。因此,本发明的多价多肽可以抑制T-细胞的增殖和/或阻抑T-细胞的激活,从而导致体内某些免疫反应的抑制。

[0905] 在一个特别的方面,本发明的多价多肽间接地调节Kv1.3的功能,即作为变构调节剂(如本文中限定的)。更具体地,本发明的多价多肽可以引起Kv1.3孔的结构内的构象变化。

[0906] 本发明的多价多肽与Kv1.3的结合可以在结合测定中测量,所述结合测定保持Kv1.3靶标的构象。典型的测定包括(不限于)这样的测定,其中Kv1.3被暴露于细胞表面上(如例如CHO细胞,HEK细胞,HeLa细胞,中国仓鼠肺(CHL)细胞等)。优选的用于测量本发明的多价多肽与Kv1.3的结合的测定是FACS测定,如例如实施例中所述的FACS测定,其中确定本发明的多价多肽与表达在CHO-K1细胞和/或HEK293H细胞上的Kv1.3的结合。本发明的多价多肽与Kv1.3的结合的一些优选的EC50值将由本文中的进一步描述和实施例而将变得清楚。

[0907] 在此种FACS结合测定中,本发明的多价多肽在结合人Kv1.3方面具有的EC50值可以为10^{-8}M以下,更优选地10^{-9}M以下,或甚至10^{-10}M以下。例如,在此种FACS结合测定中,本发明的免疫球蛋白和/或多肽在结合人Kv1.3方面具有的EC50值可以为10^{-10}M至10^{-8}M,如10^{-9}M至10^{-8}M或10^{-10}M至10^{-9}M。更特别地,包含2个以上属于家族12的单价多肽的本发明的多价多肽在结合人Kv1.3方面具有的EC50值可以为10^{-10}M至10^{-8}M,如10^{-10}M至10^{-9}M。包含2个属于不同家族的单价多肽(例如一个单价多肽属于家族1并且一个单价多肽属于家族12)的本发明的双互补位多肽在结合人Kv1.3方面具有的EC50值可以为10^{-10}M至10^{-8}M,如10^{-10}M至10^{-9}M。包含2个以上属于家族1的单价多肽的本发明的多价多肽在结合人Kv1.3方面具有的EC50值

可以为10^{-10}M至10^{-8}M,如10^{-9}M至10^{-8}M。

[0908] 在此种FACS结合测定中,本发明的多价多肽在结合食蟹猴Kv1.3方面具有的EC50值可以为10^{-7}M以下,优选地10^{-8}M以下,更优选地10^{-9}M以下,或甚至10^{-10}M以下。例如,在此种FACS结合测定中,本发明的多价多肽在结合食蟹猴Kv1.3方面具有的EC50值可以为10^{-10}M至10^{-7}M,如10^{-10}M至10^{-9}M。

[0909] 在此种FACS结合测定中,本发明的多价多肽在结合大鼠Kv1.3方面具有的EC50值可以为10^{-6}M以下,优选地10^{-7}M以下,优选地10^{-8}M以下,更优选地10^{-9}M以下,或甚至10^{-10}M以下。例如,在此种FACS结合测定中,本发明的多价多肽在结合大鼠Kv1.3方面具有的EC50值可以为10^{-10}M至10^{-8}M,如10^{-10}M至10^{-9}M,或10^{-9}M至10^{-8}M。更特别地,包含2个以上属于家族12的单价多肽的本发明的多价多肽在结合大鼠Kv1.3方面具有的EC50值可以为10^{-10}M至10^{-8}M,如10^{-10}M至10^{-9}M。包含2个属于不同家族的单价多肽(例如一个单价多肽属于家族1并且一个单价多肽属于家族12)的本发明的双互补位多肽在结合大鼠Kv1.3方面具有的EC50值可以10^{-10}M至10^{-8}M,如10^{-10}M至10^{-9}M。包含2个以上属于家族1的单价多肽的本发明的多价多肽在结合大鼠Kv1.3方面具有的EC50值可以为10^{-10}M至10^{-8}M,如10^{-9}M至10^{-8}M。

[0910] 钾离子流出的调节和/或抑制可以通过多种离子通道筛选技术确定,所述技术包括(不限于)离子流量测定,放射性配体结合研究,荧光染料测定,和电生理学,如电压钳,并且特别地,膜片钳。不同的离子通道技术的综述由例如Dabrowski等(CNS&Neurological Disorders Drug Targets 7:122,2008),Lü和An(Comb.Chem.High Throughput Screen.11:185-94,2008),以及Zheng等(Assay Drug Dev.Technol.2:543-52,2004)提供。

[0911] 电压钳(Huxley,Trends Neurosci.25:553-8,2002)被用于测量通过激发的细胞的膜的离子电流。膜片钳是这种技术的变体(Hamill等Pflügers Archiv European Journal of Physiology 391:85-100,1981),其允许研究细胞中的单个或多个离子通道。

[0912] 已经开发了从中等通量系统到较高通量平台的更高通量电生理学平台(见例如Southan和Clark,Methods Mol.Biol.565:187-208,2009),包括PatchXpress(Molecular Devices;Ghetti等Methods Mol.Biol.403:59-69,2007),Qpatch和Qpatch HTX(Sophion;Mathes等Comb.Chem.High Throughput Screen.12:78-95,2009;Korsgaard等Comb.Chem.High Throughput Screen.12:51-63,2009),PatchLiner(Nanion;Farre等Comb.Chem.High Throughput Screen 12:24-37,2009),IonWorks® HT,IonWorks® Quattro和IonFlux™ Systems(Molecular Devices;Jow等J Biomol.Screen.12:1059-67,2007;Dale等Mol.Biosyst.3:714-22,2007)。本发明的多肽在这些测定中的一些优选的IC50值将由本文中的进一步描述和实施例而变得清楚。

[0913] 例如,在IonFlux™(Molecular Devices)上,使用表达Kv1.3的HEK293H细胞,本发明的多价多肽具有的IC50值为10^{-7}M以下,优选地10^{-8}M以下,更优选地10^{-9}M以下,或甚至10^{-10}M以下。例如,在该自动化膜片钳测定中,本发明的多价多肽具有的IC50值可以为10^{-10}M至10^{-7}M,10^{-10}M至10^{-8}M,10^{-10}M至10^{-9}M,如例如10^{-9}M至10^{-8}M,10^{-8}M至10^{-7}M或10^{-10}M至10^{-9}M。更特别地,包含2个以上属于家族12的单价多肽的本发明的多价多肽在IonFlux™(Molecular Devices)上具有的IC50值可以为10^{-10}M至10^{-7}M,如10^{-10}M至10^{-9}M。包含2个属于不同家族的单价多肽(例如一个单价多肽属于家族1并且一个单价多肽属于家族12)的本发明的双互补位多肽在IonFlux™(Molecular Devices)上具有的IC50值可以为10^{-10}M至10^{-7}M,如10^{-9}M至

10^{-7}M。

[0914] 例如，在IonWorks® Quattro(Molecular Devices)上，使用表达Kv1.3的中国仓鼠肺(CHL)细胞，本发明的多价多肽具有的IC50值为10^{-7}M以下，优选地10^{-8}M以下，更优选地10^{-9}M以下，或甚至10^{-10}M以下。例如，在此高通量平面穿孔膜片钳上，本发明的多价多肽具有的IC50值可以为10^{-10}M至10^{-7}M，10^{-10}M至10^{-8}M，10^{-10}M至10^{-9}M，如例如10^{-9}M至10^{-8}M，10^{-8}M至10^{-7}M或10^{-10}M至10^{-9}M。更特别地，包含2个以上属于家族12的单价多肽的本发明的多价多肽在IonWorks® Quattro(Molecular Devices)上具有的IC50值可以为10^{-10}M至10^{-7}M，如10^{-10}M至10^{-9}M。包含2个属于不同家族的单价多肽(例如一个单价多肽属于家族1并且一个单价多肽属于家族12)的本发明的双互补位多肽在IonWorks® Quattro(Molecular Devices)上具有的IC50值可以为10^{-10}M至10^{-7}M，如10^{-9}M至10^{-7}M。

[0915] 本发明的多价多肽对Kv1.3的调节和/或抑制也可以在放射性配体结合研究中评估。利用氚化的correolide(例如C20-29-[3H]二氢correolide(diTC))的对由CHO/Kv1.3细胞制备的膜中的单一一类位点的结合研究已经由Felix等(Biochemistry 38:4922-30,1999)描述。Knaus等(Biochemistry 34:13627-13634,1995)描述了，例如，一碘代酪氨酰玛格毒素(125I-玛格毒素)与大鼠脑突触质膜中的异源四聚体Kv通道的结合。125I-玛格毒素与制备自稳定转染有Shaker型电压门控K+通道K(V)1.3的Jurkat细胞，一种人白血病T细胞系，或CHO细胞的质膜的结合研究已经由Helms等(Biochemistry.36:3737-44,1997)描述。本发明的多价多肽阻断125I-玛格毒素与Kv1.3的结合的一些优选的IC50值将由本文中的进一步描述和实施例而变得清楚。

[0916] 本发明的多价多肽可以以10^{-8}M以下，更优选地10^{-9}M以下，或甚至10^{-10}M以下的IC50值阻断125I-玛格毒素与过表达食蟹猴Kv1.3的CHO细胞的结合。例如，在此种125I-玛格毒素阻断测定中，本发明的多价多肽具有的IC50值可以为10^{-10}M至10^{-8}M，如例如10^{-10}M至10^{-9}M。

[0917] 其他用于测量本发明的多价多肽对Kv1.3的调节和/或抑制的流量测定包括(不限于)由Hanson等所述的利用放射性标记的^{86}铷的高通量流出测定(Br.J.Pharmacol.126:1707-16,1999)，由Wang等描述的非放射性铷(Rb(+))流出测定(Assay Drug Dev.Technol.2:525-34,2004)和基于荧光的铊流量测定(Weaver等J.Biomol.Screen.9:671-7,2004)。

[0918] 本发明的多价多肽对T-细胞激活和/或增殖的抑制可以在T-细胞激活测定中测量。不受限制地，T-细胞激活测定已经由Nguyten等(Molecular Pharmacology50:1672-1679,1996)和Hanson等(Br.J.Pharmacol.126:1707-1716,1999)描述。本发明的多价多肽对T-细胞激活和/或增殖的抑制的一些优选的IC50值将由本文中的进一步描述和实施例而变得清楚。

[0919] 在利用用抗-CD3抗体OKT3刺激的$CCR7^{-}CD45RA^{-}$T细胞的T-细胞激活测定(如实施例4.4和5.5中所述)中，本发明的多肽对于抑制IFNγ生产具有10^{-7}M以下，优选地10^{-8}M以下，更优选地10^{-9}M以下，10^{-10}M以下，或甚至10^{-11}M以下的IC50值。例如，在该T-细胞激活测定中，本发明的多肽以10^{-11}M至10^{-7}M，10^{-11}M至10^{-8}M，10^{-11}M至10^{-9}M，如例如10^{-11}M至10^{-9}M，10^{-10}M至10^{-9}M，或10^{-11}M至10^{-10}M的IC50值抑制IFNγ生产。更特别地，包含2个以上属于家族12的单价

多肽的本发明的多价多肽可以以10^{-10}M至10^{-9}M,如10^{-11}M至10^{-10}M的IC50值抑制IFNγ生产。包含2个属于不同家族的单价多肽(例如一个单价多肽属于家族1并且一个单价多肽属于家族12)的本发明的双互补位多肽可以以10^{-11}M至10^{-9}M,如10^{-10}M至10^{-9}M的IC50值抑制IFNγ生产。

[0920] 在该利用用抗-CD3抗体OKT3刺激的$CCR7^{-}CD45RA^{-}$T细胞的T-细胞激活测定(如实施例4.4和5.5中所述)中,本发明的多价多肽对于抑制CD25上调具有10^{-7}M以下,优选地10^{-8}M以下,更优选地10^{-9}M以下,10^{-10}M以下,或甚至10^{-11}M以下的IC50值。例如,在该T-细胞激活测定中,本发明的多价多肽以10^{-11}M至10^{-7}M,10^{-11}M至10^{-8}M,10^{-11}M至10^{-9}M,如例如10^{-11}M至10^{-9}M,10^{-10}M至10^{-9}M或10^{-11}M至10^{-10}M的IC50值抑制CD25上调。

[0921] 在利用用抗-CD3抗体OKT3和抗-CD28刺激的外周血单核细胞(PBMC)的细胞激活测定(如实施例9中所述)中,本发明的多价多肽不阻断IFNγ生产。

[0922] 本发明的多价多肽的免疫抑制作用可以进一步在体内模型中(如例如在大鼠、猪和/或灵长类动物中)评估。易患糖尿病的(Diabetes-prone)Biobreeding Worchester大鼠已被用作自身免疫糖尿病的模型(Beeton等Proc Natl Acad Sci USA.103:17414-9,2006)。变应性接触性皮炎的大鼠模型(银屑病的动物模型)已由Azam等(J.Invest.Dermatol.127:1419-29,2007)描述。利用人T细胞重构的免疫缺陷小鼠已被用作T细胞介导的皮肤移植排斥的动物模型(Ren等PLoS One 3:e4009,2008)。例如,在如实施例12和13中所述的变应性接触性皮炎的大鼠模型中,与载体相比,本发明的多肽分别使耳厚度的增加(显著地)减少至少约0.085-0.102mm和至少约0.147-0.164mm。

[0923] 此外,本发明的多价多肽显示显著提高的种间交叉反应性和效价。与最密切相关的离子通道(如例如hERG,KCa3.1(SK4),Kv4.3/KChIP2.2,Kv1.2,Kv1.4,Cav1.3/b3/a2d1,Kir2.1,KCa2.2,KCa2.3,Kv7.2/Kv7.3,Kv1.1,Kv1.5,Kv3.4,Nav1.1,Nav1.2和Nav1.6)相比,本发明的多价多肽具有超过1000倍,并且甚至高达10000倍的选择性(如本文中限定的)。更具体地,与其他相关的Kv离子通道家族成员相比,对于调节和/或抑制Kv1.3的活性,所述多价多肽显示超过1000倍,并且甚至高达10000倍的选择性。本发明的多价多肽的选择性抑制可以例如通过以下方式确定:将抑制相应的通道所需的多肽的浓度与抑制Kv1.3所需的多肽的浓度相比。更特别地,相对于Kv1.5、Kv1.6和hERG,所述多价多肽显示超过1000倍,并且甚至高达10000倍的选择性。

[0924] 本发明的化合物、构建体和/或多肽

[0925] 本发明的单价多肽和本发明的多价多肽,可以不或可以进一步包含一个或多个其他基团、残基、部分或结合单元(这些单价多肽以及多价多肽(不论是否具有另外的基团、残基、部分或结合单元)都被称为“本发明的化合物”、“本发明的构建体”和/或“本发明的多肽”)。如果存在,此种另外的基团、残基、部分或结合单元可以不或可以为免疫球蛋白单可变结构域(和/或之中有其存在的多肽)提供进一步的功能性并且可以不或可以改变免疫球蛋白单可变结构域的性质。

[0926] 例如,此种另外的基团、残基、部分或结合单元可以是一个或多个另外的氨基酸序列,以致所述多肽是(融合)蛋白或(融合)多肽。在优选的而非限制性的方面,所述一个或多个其他基团、残基、部分或结合单元是免疫球蛋白。甚至更优选地,所述一个或多个其他基团、残基、部分或结合单元是选自由以下组成的组的免疫球蛋白单可变结构域:结构域抗

体，适合用作结构域抗体的氨基酸，单结构域抗体，适合用作单结构域抗体的氨基酸，“dAb”，适合用作dAb的氨基酸，纳米抗体(如例如VHH，人源化的VHH或骆驼源化的VH序列)。

[0927] 如上所述，可以连接另外的结合单元，如具有不同抗原特异性的免疫球蛋白单可变结构域，以形成多特异性多肽。通过将两种以上特异性的免疫球蛋白单可变结构域组合，可以形成双特异性、三特异性等构建体。例如，根据本发明的多肽可以包含一个、两个或更多个针对Kv1.3的免疫球蛋白单可变结构域和一个针对另一个靶标的免疫球蛋白单可变结构域。此种构建体及技术人员容易预期的其改进都被如本文中所使用的术语“本发明的化合物、本发明的构建体和/或本发明的多肽”所涵盖。

[0928] 在上述化合物、构建体和/或多肽中，一个、两个或更多个免疫球蛋白单可变结构域和一个或多个基团、残基、部分或结合单元可以彼此直接相连和/或经由一个或多个合适的接头或间隔区相连。例如，当所述一个或多个基团、残基、部分或结合单元是氨基酸序列时，接头也可以是氨基酸序列，以致所得的多肽是融合(蛋白)或融合(多肽)。

[0929] 所述一个或多个另外的基团、残基、部分或结合单元可以是任何合适的和/或所需的氨基酸序列。所述另外的氨基酸序列可以不或可以转变、改变或以其他方式影响本发明的多肽的(生物学)性质，并且可以不或可以给本发明的多肽增加另外的功能性。优选地，所述另外的氨基酸序列是这样的，以致其给予本发明的多肽一种或多种所需性质或功能性。

[0930] 此种氨基酸序列的实例对于技术人员是清楚的，并且可以通常包含在基于常规抗体及其片段(包括但不限于ScFv和单结构域抗体)的肽融合体中使用的所有氨基酸序列。例如参考Holliger和Hudson的综述(Nature Biotechnology 23:1126-1136,2005)。

[0931] 例如，此种氨基酸序列可以是这样的氨基酸序列，与本发明的多肽本身相比，所述氨基酸序列增加本发明的化合物、构建体和/或多肽的半衰期、溶解性或吸收，减少本发明的化合物、构建体和/或多肽的免疫原性或毒性，消除或减弱本发明的化合物、构建体和/或多肽的不良副作用，和/或给予本发明的化合物、构建体和/或多肽其他有利的性质和/或减少本发明的化合物、构建体和/或多肽的非所需的性质。此种氨基酸序列的一些非限制性实例是血清蛋白，如人血清白蛋白(见例如WO 00/27435)或半抗原分子(例如循环的抗体所识别的半抗原，见例如WO 98/22141)。

[0932] 在本发明的一个具体方面，制备与相应的本发明的多肽相比具有增加的半衰期的多肽。包含此种延长半衰期的部分的本发明的多肽的实例例如包括但不限于这样的多肽，其中免疫球蛋白单可变结构域被合适地连接至一个或多个血清蛋白或其片段(如(人)血清白蛋白或其合适的片段)或一个或多个能够与血清蛋白结合的结合单元(如，例如，结构域抗体，适合用作结构域抗体的氨基酸，单结构域抗体，适合用作单结构域抗体的氨基酸，“dAb”，适合用作dAb的氨基酸，纳米抗体，VHH序列，人源化的VHH序列或骆驼源化的VH序列)，所述结合单元可以结合血清蛋白(如血清白蛋白(如人血清白蛋白))、血清免疫球蛋白(如IgG)、转铁蛋白或WO 04/003019中列出的其他血清蛋白之一；这样的多肽，其中免疫球蛋白单可变结构域被连接至Fc部分(如人Fc)或其合适的部分或片段；或这样的多肽，其中一个或多个免疫球蛋白单可变结构域被合适地连接至一个或多个能够与血清蛋白结合的小蛋白或肽(如，不限于，WO 91/01743、WO 01/45746或WO 02/076489中描述的蛋白和肽)。同样参考WO 03/002609和WO 04/003019中描述的dAb和Harmsen等(Vaccine 23:4926-42,2005)；EP 0368684，以及Ablynx N.V.的WO 08/028977、WO 08/043821、WO 08/043822以及

WO 08/068280。

[0933] 根据本发明的具体的而非限制性的方面，除了一个或多个针对Kv1.3的免疫球蛋白单可变结构域和/或本发明的单价多肽以外，本发明的多肽还可以包含至少一个针对人血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域。这些针对人血清白蛋白的免疫球蛋白单可变结构域可以是如以上引用的Ablynx N.V.的申请(见例如WO 04/062551)中一般性描述的。提供增加的半衰期并且可以用于本发明的多肽的一些特别优选的纳米抗体包括WO 06/122787中公开的纳米抗体ALB-1至ALB-10(见表II和III)(其中ALB-8(WO 06/122787中的SEQ ID NO:62)是特别优选的)，以及WO 2012/175400中公开的纳米抗体(WO 2012/175400的SEQ ID NO:1-11)和在共同未决的题为“改进的免疫球蛋白单可变结构域”的美国临时申请号62/047,560(申请日：2014年9月8日；受让人：Ablynx N.V.)中公开的具有SEQ ID NO:109的纳米抗体。

[0934] 本发明的多肽可以例如是三价、双特异性多肽，所述多肽包含两个针对Kv1.3的免疫球蛋白单可变结构域(优选是本发明的单价多肽)和针对(人)血清白蛋白的第三免疫球蛋白单可变结构域，其中所述第一、第二和第三免疫球蛋白单可变结构域可以任选地经由一个或多个(并且特别是两个)接头序列连接。

[0935] 根据一个具体的方面，一个或多个本发明的多肽可以被连接(任选地经由合适的接头或铰链区)至一个或多个恒定结构域(例如，可以是用作Fc部分的一部分/形成Fc部分的2或3个恒定结构域)，连接至Fc部分和/或连接至一个或多个抗体部分、片段或结构域，其给予本发明的多肽一种或多种效应器功能和/或可以给予与一个或多个Fc受体结合的能力。例如，为此，并且不限于此地，一个或多个另外的氨基酸序列可以包含一个或多个抗体的C_H2和/或C_H3结构域，所述结构域如来自重链抗体(如本文中所述的)并且更优选地来自常规人4链抗体；和/或可以形成Fc区(的部分)，例如来自IgG(例如来自IgG1、IgG2、IgG3或IgG4)，来自IgE或来自另一种人Ig如IgA、IgD或IgM。例如，WO 94/04678描述了包含骆驼科V_{HH}结构域或其人源化的衍生物的重链抗体(即纳米抗体)，其中骆驼科C_H2和/或C_H3结构域被人C_H2和C_H3结构域替代，从而提供由2个各自包含纳米抗体和人C_H2和C_H3结构域(但没有C_H1结构域)的重链组成的免疫球蛋白，所述免疫球蛋白具有由C_H2和C_H3结构域提供的效应器功能，并且所述免疫球蛋白可以在不存在任何轻链的情况下发挥功能。其他可以被合适地连接至本发明的多肽从而提供效应器功能的氨基酸序列对于技术人员是清楚的，并且可以基于所需的效应器功能进行选择。例如参考WO 04/058820、WO 99/42077、WO 02/056910和WO 05/017148，以及Holliger和Hudson的综述(同上)；并且参考WO 09/068628。本发明的多肽与Fc部分的偶联也可以导致与相应的本发明的多肽相比增加的半衰期。对于一些应用，使用给予增加的半衰期而没有任何生物学显著的效应器功能的Fc部分和/或恒定结构域(即，C_H2和/或C_H3结构域)也可以是合适的或甚至是优选的。其他具有增加的体内半衰期的包含一个或多个本发明的多肽和一个或多个恒定结构域的合适的构建体对于技术人员是清楚的，并且可以例如包含任选地经由接头序列连接至C_H3结构域的多肽。通常，任何具有增加的半衰期的融合蛋白或衍生物将优选地具有超过50kD(肾吸收的取舍点)的分子量。

[0936] 在另一个具体的而非限制性的方面，本发明的多肽可以被连接(任选地经由合适的接头或铰链区)至天然存在的、合成的或半合成的恒定结构域(或其类似物、变体、突变体、部分或片段)，所述恒定结构域(或其类似物、变体、突变体、部分或片段)自我结合成二

聚体的倾向减弱(或基本上没有这样的倾向)(即与常规4链抗体中天然存在的恒定结构域相比)。此种单体(即不自我结合的)Fc链变体或其片段对于技术人员是清楚的。例如,Helm等(J.Biol.Chem.271:7494,1996)描述了可以用于本发明的多肽链中的单体Fc链变体。

[0937] 此外,此种单体Fc链变体优选是这样的,以致其仍然能够结合补体或相关Fc受体(这取决于其所来源于的Fc部分),和/或是这样的,以致其仍然具有其所来源于的Fc部分的某些或全部效应器功能(或以降低的但仍然适用于目的用途的水平)。备选地,在此种本发明的多肽链中,单体Fc链可以被用于给予多肽链增加的半衰期,在所述情况中,单体Fc链也可以不具有或基本上不具有效应器功能。

[0938] 通常,具有增加的半衰期的本发明的多肽优选地具有是相应的本发明的免疫球蛋白单可变结构域或多肽本身的半衰期至少1.5倍长,优选地至少2倍长,如至少5倍长,例如至少10倍长或超过20倍长的半衰期。

[0939] 通常,具有增加的半衰期的本发明的多肽优选地具有与相应的本发明的免疫球蛋白单可变结构域或多肽本身相比增加了超过1小时,优选地超过2小时,更优选地超过6小时,如超过12小时,或甚至超过24、48或72小时的半衰期。

[0940] 在另一个优选的而非限制性的方面,此种本发明的多肽在人中显示的血清半衰期为至少约12小时,优选地至少24小时,更优选地至少48小时,甚至更优选地至少72小时以上。例如,本发明的多肽具有的半衰期可以为至少5天(如约5至10天),优选地至少9天(如约9至14天),更优选地至少约10天(如约10至15天),或至少约11天(如约11至16天),更优选地至少约12天(如约12至18天以上),或超过14天(如约14至19天)。

[0941] 所述另外的氨基酸残基可以不或可以转变、改变或以其他方式影响本发明的多肽的其他(生物学)性质并且可以不或可以给本发明的多肽增加另外的功能性。例如,此种氨基酸残基:

[0942] a)可以包含N-端Met残基,例如作为在异源宿主细胞或宿主生物中表达的结果。

[0943] b)可以形成信号序列或前导序列,所述信号序列或前导序列指引多肽在合成后自宿主细胞分泌(例如提供前-、前体-或前体前形式的本发明的多肽,这取决于用于表达本发明的多肽的宿主细胞)。合适的分泌前导肽对于技术人员是清楚的,并且可以是如本文中进一步描述的。通常,此种前导序列将被连接至多肽的N-末端,但是本发明在其最广义中不限于此;

[0944] c)可以形成“标签(tag)”,例如允许或有助于纯化所述多肽的氨基酸序列或残基,例如使用针对所述序列或残基的亲和技术。之后,所述序列或残基可以被去除(例如通过化学或酶切割)从而提供所述多肽(为此,所述标签可以任选地经由可切割的接头序列连接至氨基酸序列或多肽序列或含有可切割的基序)。此种残基的一些优选的而非限制性的实例是多个组氨酸残基,谷胱甘肽残基和myc-标签如AAAEQKLISEEDLNGAA(SEQ ID NO:206);

[0945] d)可以是一个或多个已被功能化和/或可以充当功能基团的结合位点的氨基酸残基。合适的氨基酸残基和功能基团对于技术人员是清楚的并且包括,但不限于,本文中对于本发明的多肽的衍生物所提及的氨基酸残基和功能基团。

[0946] 本发明的多价多肽通常可以通过这样的方法制备,所述方法至少包括以下步骤:将本发明的免疫球蛋白单可变结构域和/或单价多肽合适地连接至一个或多个另外的本发明的免疫球蛋白单可变结构域和/或单价多肽(任选地经由一个或多个合适的接头)从而提

供本发明的多价多肽。本发明的多肽也可以通过这样的方法制备，所述方法通常至少包括以下步骤：提供编码本发明的多肽的核酸，以合适的方式表达所述核酸，并且回收表达的本发明的多肽。此种方法可以以本身已知的方式进行，所述方式对于技术人员是清楚的，例如基于本文中进一步描述的方法和技术。

[0947] 用于制备本发明的多价多肽的方法可以至少包括以下步骤：以合适的方式将两个以上本发明的免疫球蛋白单可变结构域和/或单价多肽和例如一个或多个接头连接在一起。本发明的免疫球蛋白单可变结构域和/或单价多肽(以及接头)可以通过本领域中已知的和如本文中进一步描述的任何方法偶联。优选的技术包括将编码本发明的免疫球蛋白单可变结构域和/或单价多肽(以及接头)的核酸序列连接以制备表达多价多肽的遗传构建体。用于连接氨基酸或核酸的技术对于技术人员是清楚的，并且再次参考以上提及的标准手册，如Sambrook等和Ausubel等，以及以下实施例。

[0948] 因此，本发明还涉及本发明的免疫球蛋白单可变结构域和/或单价多肽在制备本发明的多价多肽中的用途。用于制备多价多肽的方法将包括将本发明的免疫球蛋白单可变结构域和/或单价多肽连接至至少一个另外的本发明的免疫球蛋白单可变结构域和/或单价多肽(任选地经由一个或多个接头)。然后本发明的免疫球蛋白单可变结构域和/或单价多肽被用作结合结构域或结合单元从而提供和/或制备包含两个(例如，在二价多肽中)、三个(例如，在三价多肽中)、四个(例如，在四价多肽中)或更多个(例如，在多价多肽中)结合单元的多价多肽。关于此，本发明的免疫球蛋白单可变结构域和/或单价多肽可以被用作结合结构域或结合单元以提供和/或制备包含两个、三个、四个或更多个结合单元的本发明的多价(如二价、三价或四价)多肽。

[0949] 因此，本发明还涉及本发明的免疫球蛋白单可变结构域和/或特别是单价多肽(如本文中所述的)在制备多价多肽中的用途。用于制备多价多肽的方法将包括将本发明的免疫球蛋白单可变结构域和/或单价多肽连接至至少一个另外的本发明的免疫球蛋白单可变结构域和/或单价多肽(任选地经由一个或多个接头)。

[0950] 适用于本发明的多价多肽的间隔区或接头对于技术人员是清楚的，并且可以通常是本领域中用于连接氨基酸序列的任何接头或间隔区。优选地，所述接头或间隔区适用于构建意欲用于药物用途的多肽。

[0951] 一些特别优选的间隔区包括本领域中用于连接抗体片段或抗体结构域的间隔区和接头。这些包括以上引用的一般性背景技术中提及的接头，以及例如本领域中用于构建双抗体或ScFv片段的接头(然而，关于此，应当注意的是，虽然在双抗体和ScFv片段中，使用的接头序列应当具有一定的长度、柔性度和其他性质以允许相关的V_H和V_L结构域一起形成完全的抗原-结合位点，但是对用于本发明的多肽的接头的长度或揉屈性没有特别的限制，因为各免疫球蛋白单可变结构域本身能够形成完全的抗原-结合位点)。

[0952] 例如，接头可以是合适的氨基酸序列，并且特别是1至50，优选地1至30，如1至10个氨基酸残基的氨基酸序列。此种氨基酸序列的一些优选的实例包括gly-ser接头，例如WO 99/42077中所述的类型$(gly_xser_y)_z$的接头，如(例如$(gly_4ser)_3$或$(gly_3ser_2)_3$，铰链样区域如天然存在的重链抗体的铰链区或类似序列(如WO 94/04678中所述的)。

[0953] 一些其他特别优选的接头在表A-8中提及，其中GS35(SEQ ID NO:489)是特别优选的。

[0954] 其他合适的接头通常包括有机化合物或聚合物，特别是适用于用于药物用途的蛋白的那些。例如，聚(乙二醇)部分已被用于连接抗体结构域，见例如WO 04/081026。

[0955] 包括在本发明范围内的是，使用的接头的长度、柔性度和/或其他性质(但并不是关键的，因为其通常是对于ScFv片段中使用的接头)可以对最终的本发明的多肽的性质(包括但不限于亲和力、特异性或对Kv1.3的亲合力，或对一种或多种其他抗原的亲合力)具有一些影响。基于本文中的公开内容，技术人员将能够确定用于具体的本发明的多肽的最佳接头(任选地在一些有限的常规实验之后)。

[0956] 同样在本发明范围内的是，使用的接头给予本发明的多肽一种或多种其他有利的性质或功能性，和/或提供一个或多个用于形成衍生物和/或用于连接功能基团的位点(例如，如本文中对于本发明的多肽的衍生物所述的)。例如，含有一个或多个带电荷的氨基酸残基的接头可以提供改善的亲水性，而形成或含有小的表位或标签的接头可以用于检测、鉴定和/或纯化用途。同样，基于本文中的公开内容，技术人员将能够确定用于具体的本发明的多肽的最佳接头(任选地在一些有限的常规实验之后)。

[0957] 最后，当将两个以上的接头用于本发明的多肽中时，这些接头可以是相同的或不同的。同样，基于本文中的公开内容，技术人员将能够确定用于具体的本发明的多肽的最佳接头(任选地在一些有限的常规实验之后)。

[0958] 通常，为了易于表达和制备，本发明的多肽将是直链多肽。然而，本发明在其最广义中不限于此。例如，当本发明的多肽包含三个或更多个氨基酸序列或纳米抗体时，可能的是通过使用具有三个或更多个“臂(arm)”的接头将它们连接，所述每个“臂”被连接至一个氨基酸序列或纳米抗体，从而提供“星形的”构建体。虽然通常不是优选的，但是同样可能的是，使用圆形的构建体。

[0959] 同样包括在本发明中的是包含本发明的免疫球蛋白或多肽并且还包含标签或其他功能部分，例如，毒素、标记、放射性化学品等的化合物、构建体和/或多肽。

[0960] 备选地，所述另外的基团、残基、部分或结合单元可以例如是化学基团、残基、部分，其本身可以具有也可以不具有生物学和/或药理学活性。例如，并且不受限制地，此种基团可以被连接至一个或多个本发明的免疫球蛋白单可变结构域或单价多肽从而提供本发明的多肽的“衍生物”。

[0961] 因此，本发明在其最广泛的含义中也包括作为本发明的多肽的衍生物的化合物、构建体和/或多肽。此种衍生物通常可以通过修饰，并且特别是化学和/或生物学(例如，酶)修饰本发明的多肽和/或修饰形成本发明的多肽的氨基酸残基中的一个或多个来获得。

[0962] 此种修饰的实例，以及多肽序列内可以被以此种方式修饰的氨基酸残基(即在蛋白主链上，但是优选地在侧链上)，可以用于引入此种修饰的方法和技术和此种修饰的潜在用途和优势对技术人员将是清楚的(也参见Zangi等，Nat Biotechnol 31(10):898-907，2013)。

[0963] 例如，此种修饰可以包括(例如，通过共价连接或以任何其他合适的方式)将一个或多个功能基团、残基或部分引入到本发明的多肽中或本发明的多肽上，并且特别是引入一个或多个给予本发明的多肽一种或多种所需的性质或功能性的功能基团、残基或部分。此种功能基团的实例对于技术人员是清楚的。

[0964] 例如，此种修饰可以包括引入(例如，通过共价连接或以任何其他合适的方式)一

个或多个功能基团，所述功能基团增加本发明的多肽的半衰期、溶解性和/或吸收，降低本发明的多肽的免疫原性和/或毒性，消除或减弱本发明的多肽的任何非所需的副作用，和/或给予本发明的多肽其他有利的性质和/或减小本发明的多肽的非所需的性质；或上述中的两项或更多项的任意组合。此种功能基团和用于将其引入的技术的实例对于技术人员是清楚的，并且通常可以包括上文中引用的一般背景技术中提及的所有功能基团和技术以及本身已知用于修饰药物蛋白的功能基团和技术，并且特别是本身已知用于修饰抗体或抗体片段(包括ScFv和单结构域抗体)的功能基团和技术，关于其可例如参考Remington(Pharmaceutical Sciences,16th ed.,Mack Publishing Co.,Easton,PA,1980)。此种功能基团可以例如被直接(例如共价地)连接至本发明的多肽，或任选地经由合适的接头或间隔区连接至本发明的多肽，如同样对技术人员是清楚的。

[0965] 一个具体实例是衍生的本发明的多肽，其中本发明的多肽被化学修饰成具有增加的半衰期(例如，通过PEG化)。这是一种被最广泛地用于增加药物蛋白的半衰期和/或减少其免疫原性的技术并且包括连接合适的药用聚合物，如聚(乙二醇)(PEG)或其衍生物(如甲氧基聚(乙二醇)或mPEG)。通常，可以使用任何合适形式的PEG化，如本领域中用于抗体和抗体片段(包括但不限于(单)结构域抗体和ScFv)的PEG化；参考例如Chapman(Nat.Biotechnol.54:531-545,2002)，Veronese和Harris(Adv.Drug Deliv.Rev.54:453-456,2003)，Harris和Chess(Nat.Rev.Drug.Discov.2:214-221,2003)和WO 04/060965。多种用于蛋白PEG化的试剂也是可商购的，例如购自Nektar Therapeutics,USA。

[0966] 优选地，使用定点PEG化，尤其是经由半胱氨酸-残基(见例如Yang等(Protein Engineering 16:761-770,2003)。例如，为此，可以将PEG连接至本发明的多肽中天然存在的半胱氨酸残基，本发明的多肽可以被修饰从而合适地引入一个或多个用于连接PEG的半胱氨酸残基，或包含一个或多个用于连接PEG的半胱氨酸残基的氨基酸序列可以被融合至本发明的多肽的N-末端和/或C-末端，全部使用本身为技术人员所知的蛋白工程改造技术。

[0967] 优选地，对于本发明的多肽，使用具有超过5000，如超过10,000和小于200,000，如小于100,000；例如在20,000-80,000范围内的分子量的PEG。

[0968] 另一种通常较不优选的修饰包括N-连接的或O-连接的糖基化，通常是作为共翻译和/或翻译后修饰的部分，这取决于用于表达本发明的多肽的宿主细胞。

[0969] 另一种修饰可以包括引入一种或多种可检测的标记或其他信号生成基团或部分，这取决于标记的本发明的多肽的目的用途。合适的标记和用于连接、使用和检测其的技术对于技术人员是清楚的，并且例如包括，但不限于，荧光标记(如荧光素，异硫氰酸酯，罗丹明，藻红蛋白，藻青蛋白，别藻青蛋白，邻苯二甲醛，和荧光胺以及荧光金属如^{152}Eu或其他镧系金属)，磷光标记，化学发光标记或生物发光标记(如鲁米诺，异鲁米诺，theromatic吖啶酯，咪唑，吖啶盐，草酸酯，二氧杂环丁烷或GFP及其类似物)，放射性同位素(如^{3}H，^{125}I，^{32}P，^{35}S，^{14}C，^{51}Cr，^{36}Cl，^{57}Co，^{58}Co，^{59}Fe和^{75}Se)，金属，金属螯合物或金属阳离子(例如金属阳离子如^{99m}Tc，^{123}I，^{111}In，^{131}I，^{97}Ru，^{67}Cu，^{67}Ga和^{68}Ga或特别适用于体内、体外或原位诊断和成像的其他金属或金属阳离子，如(^{157}Gd，^{55}Mn，^{162}Dy，^{52}Cr和^{56}Fe))，以及发色团和酶(如苹果酸脱氢酶，葡萄球菌核酸酶，δ-V-甾体异构酶，酵母醇脱氢酶，α-磷酸甘油脱氢酶，磷酸丙糖异构酶，生物素亲和素过氧化物酶，辣根过氧化物酶，碱性磷酸酶，天冬酰胺酶，葡萄糖氧化酶，β-半乳糖苷酶，核糖核酸酶，脲酶，过氧化氢酶，葡萄糖-VI-磷酸脱氢酶，葡糖淀粉酶和乙酰

胆碱酯酶)。其他合适的标记对于技术人员是清楚的,并且例如包括可以使用NMR或ESR光谱学检测的部分。

[0970] 此种标记的本发明的多肽可以例如用于体外、体内或原位测定(包括本身已知的免疫测定如ELISA,RIA,EIA和其他“夹心测定”等)以及体内诊断和成像用途,这取决于具体标记的选择。

[0971] 如对技术人员是清楚的,另一种修饰可以包括引入螯合基团,例如从而螯合以上提及的一种金属或金属阳离子。合适的螯合基团例如包括但不限于,二乙三胺五乙酸(DTPA)或乙二胺四乙酸(EDTA)。

[0972] 另一种修饰可以包括引入作为具体的结合对(如生物素-(链霉)亲和素结合对)的一部分的功能基团。此种功能基团可以用于将本发明的多肽连接至与所述结合对的另一半结合的另一种蛋白、多肽或化学化合物(即通过形成结合对)。例如,本发明的多肽可以被缀合至生物素,并且被连接至与亲和素或链霉亲和素缀合的另一种蛋白、多肽、化合物或载体。例如,此种缀合的本发明的多肽可以被用作例如诊断系统中的报告物,在所述系统中可检测的信号产生剂被缀合至亲和素或链霉亲和素。此种结合对也可以例如用于将本发明的多肽与载体结合,所述载体包括适用于药物用途的载体。一个非限制性实例是由Cao和Suresh描述的脂质体制剂(Journal of Drug Targeting 8:257,2000)。此种结合对也可以被用于将治疗活性剂连接至本发明的多肽。

[0973] 其他可能的化学和酶修饰对于技术人员是清楚的。也可以引入此种修饰以用于研究目的(例如为了研究功能-活性关系)。例如参考Lundblad和Bradshaw(Biotechnol.Appl.Biochem.26:143-151,1997)。

[0974] 优选地,所述化合物、构建体、多肽和/或衍生物是这样的以致其以如本文中所限定的(即如对于本发明的多肽所限定的)亲和力(合适地测量和/或表示为K_D-值(实际或表观的)、K_A-值(实际或表观的)、k_{on}-速率和/或k_{off}-速率,或备选地IC_{50}值,如本文中进一步描述的)结合Kv1.3。此种衍生物通常也将具有如本文中所限定的Kv1.3阻断效力和/或效价。

[0975] 此种本发明的化合物、构建体和/或多肽及其衍生物也可以基本上处于分离的形式(如本文中限定的)。

[0976] 本发明还涉及用于制备本文中所述的化合物、构建体、多肽、核酸、宿主细胞和组合物的方法。

[0977] 本发明的多肽和核酸可以以本身已知的方式制备,如由本文中的进一步描述对技术人员将是清楚的。例如,本发明的多肽可以以任何本身已知用于制备抗体、特别是用于制备抗体片段(包括但不限于(单)结构域抗体和ScFv片段)的方式制备。一些优选的而非限制性的用于制备多肽和核酸的方法包括本文中描述的方法和技术。

[0978] 用于制备本发明的多肽的方法可以包括以下步骤:

[0979] -在合适的宿主细胞或宿主生物(在本文中也被称为“本发明的宿主”)中或在另一种合适的表达系统中表达编码所述本发明的多肽的核酸(在本文中也被称为“本发明的核酸”),

[0980] 任选地接着:

[0981] -分离和/或纯化因此获得的本发明的多肽。

[0982] 特别地,此种方法可以包括以下步骤:

[0983] -在使得本发明的宿主表达和/或产生至少一种本发明的多肽的条件下培养和/或维持所述本发明的宿主；

[0984] 任选地接着：

[0985] -分离和/或纯化由此获得的本发明的多肽。

[0986] 因此，本发明还涉及编码本发明的多肽的核酸或核苷酸序列(也被称为“本发明的核酸”)。本发明的核酸可以是单链或双链DNA或RNA的形式，并且优选地是双链DNA的形式。例如，本发明的核苷酸序列可以是基因组DNA、cDNA或合成的DNA(如密码子使用已经针对在目的宿主细胞或宿主生物中表达进行特异性改变的DNA)。

[0987] 根据本发明的一个实施方案，本发明的核酸处于如本文中所限定的基本上分离的形式。本发明的核酸也可以是载体的形式、存在于载体中和/或作为载体的部分，所述载体如例如质粒、黏粒或YAC，其同样可以处于基本上分离的形式。

[0988] 基于本文中给出的关于本发明的多肽信息，本发明的核酸可以以本身已知的方式制备或获得，和/或可以分离自合适的天然来源。同样，如对技术人员是清楚的，为了制备本发明的核酸，同样可以以合适的方式将若干核苷酸序列，如至少两个编码本发明的免疫球蛋白单可变结构域或单价多肽的核酸以及例如编码一个或多个接头的核酸连接在一起。

[0989] 用于产生本发明的核酸的技术对于技术人员是清楚的并且可以例如包括，但不限于，自动化DNA合成；定点诱变；将两个以上天然存在的和/或合成的序列(或其两个以上的部分)组合，引入导致截短的表达产物表达的突变；引入一个或多个限制性酶切位点(例如以产生可以使用合适的限制性内切酶容易地消化和/或连接的盒和/或区域)，和/或通过PCR反应使用一个或多个“错配的”引物引入突变。这些及其他技术对于技术人员是清楚的，并且可同样参考以上提及的标准手册，如Sambrook等和Ausubel等，以及以下实施例。

[0990] 本发明的核酸也可以是遗传构建体的形式，存在于遗传构建体中和/或作为遗传构建体的部分，如对于本领域技术人员将是清楚的。此种遗传构建体通常包含至少一个本发明的核酸，所述核酸任选地被连接至本身已知的遗传构建体的一个或多个元件，如例如一个或多个合适的调节元件(如合适的启动子、增强子、终止子等)和本文中提及的遗传构建体的其他元件。此种包含至少一个本发明的核酸的遗传构建体在本文中也被称为“本发明的遗传构建体”。

[0991] 本发明的遗传构建体可以是DNA或RNA，并且优选是双链DNA。本发明的遗传构建体也可以是适用于转化目标宿主细胞或宿主生物的形式，适合于整合到目标宿主细胞的基因组DNA中的形式或适合于在目标宿主生物中独立复制、保持和/或遗传的形式。例如，本发明的遗传构建体可以是载体的形式，所述载体如例如质粒、黏粒、YAC、病毒载体或转座子。特别地，所述载体可以是表达载体，即可以提供体外和/或体内表达的载体(例如在合适的宿主细胞、宿主生物和/或表达系统中)。

[0992] 在优选的而非限制性的实施方案中，本发明的遗传构建体包含

[0993] a)至少一个本发明的核酸；所述核酸被可操作地连接至

[0994] b)一个或多个调节元件，如启动子和任选地合适的终止子；

[0995] 并且任选地还包含

[0996] c)本身已知的遗传构建体的一个或多个另外的元件；

[0997] 其中术语“调节元件”、“启动子”、“终止子”和“可操作地连接”具有其在本领域中

的通常含义(如本文中进一步描述的);并且其中存在于遗传构建体中的所述“另外的元件”可以例如是3’-或5’-UTR序列、前导序列、选择标志物、表达标志物/报告基因,和/或可以促进或增加转化或整合(的效率)的元件。用于此种遗传构建体的这些和其他合适的元件对于技术人员是清楚的,并且可以例如取决于使用的构建体的类型;目标宿主细胞或宿主生物;表达目标的本发明的核苷酸序列的方式(例如经由组成型、瞬时或诱导型表达);和/或使用的转化技术。例如,本身已知用于表达和制备抗体和抗体片段(包括但不限于(单)结构域抗体和ScFv片段)的调节序列、启动子和终止子可以以基本上类似的方式使用。

[0998] 优选地,在本发明的遗传构建体中,所述至少一个本发明的核酸和所述调节元件,以及任选地所述一个或多个另外的元件,彼此是“可操作相连的”,“可操作相连的”通常表示其彼此具有功能性关系。例如,如果所述启动子能够启动或以其他方式控制/调节编码序列的转录和/或表达(其中所述编码序列应当被理解为是在所述启动子“控制下”),则认为所述启动子与所述编码序列是“可操作相连的”。通常,当两个核苷酸序列可操作相连时,其将具有相同的取向并且通常也将在相同的阅读框中。其也通常将是基本上连续的,但这也可以不是必须的。

[0999] 优选地,本发明的遗传构建体的调节和另外的元件是这样的,以致其能够在目标宿主细胞或宿主生物中提供其目标生物学功能。

[1000] 例如,启动子、增强子或终止子在目标宿主细胞或宿主生物中应当是“可操作的”,“可操作的”表示(例如)所述启动子应当能够启动或以其他方式控制/调节与其可操作相连的(如本文中限定的)核苷酸序列(例如,编码序列)的转录和/或表达。

[1001] 一些特别优选的启动子包括,但不限于,本身已知用于在本文中提及的宿主细胞中表达的启动子;并且特别是用于在细菌细胞中表达的启动子,如本文中提及的那些和/或实施例中使用的那些。

[1002] 选择标志物应当是这样的,以致其允许-即,在适当的选择条件下-将(成功地)转化有本发明的核苷酸序列的宿主细胞和/或宿主生物与未被(成功地)转化的宿主细胞/生物相区别。此种标志物的一些优选的而非限制性的实例是提供针对抗生素(如卡那霉素或氨苄青霉素)的抗性的基因,提供温度抗性的基因,或允许宿主细胞或宿主生物在培养基中不存在对于未转化的细胞或生物的存活必要的某些因素、化合物和/或(食物)组分的情况下得以维持的基因。

[1003] 前导序列应当是这样的,以致-在目标宿主细胞或宿主生物中-其允许所需的翻译后修饰和/或使得其将转录的mRNA指引向细胞的所需部分或细胞器。前导序列也可以允许表达产物自所述细胞分泌。同样地,前导序列可以是在宿主细胞或宿主生物中可操作的任何前体-(pro-)、前-(pre-)或前体前-(prepro-)序列。可以不需要前导序列在细菌细胞中表达。例如,本身已知用于表达和制备抗体和抗体片段(包括但不限于单结构域抗体和ScFv片段)的前导序列可以以基本上类似的方式使用。

[1004] 表达标志物或报告基因应当是这样的,以致-在宿主细胞或宿主生物中-其允许检测遗传构建体(上存在的基因或核苷酸序列)的表达。表达标志物可以任选地还允许定位表达的产物,例如,在细胞的特定部分或细胞器中和/或在多细胞生物的特定细胞、组织、器官或部分中。此种报告基因也可以被表达为与本发明的氨基酸序列或多肽融合的蛋白。一些优选的而非限制性的实例包括荧光蛋白如GFP。

[1005] 合适的启动子、终止子和另外的元件的一些优选的而非限制性的实例包括可用于在本文中提及的宿主细胞中表达的那些;并且特别是适合用于在细菌细胞中表达的那些,如本文中提及的那些和/或以下实施例中使用的那些。对于可以存在于/用于本发明的遗传构建体中的启动子、选择标志物、前导序列、表达标志物和另外的元件的一些(另外的)非限制性实例-如终止子、转录和/或翻译增强子和/或整合因子,参考一般手册如以上提及的Sambrook等和Ausubel等,以及WO 95/07463,WO 96/23810,WO 95/07463,WO 95/21191,WO 97/11094,WO 97/42320,WO 98/06737,WO 98/21355,US 7,207,410,US 5,693,492和EP 1085089中给出的实例。其他实例对于技术人员是清楚的。同样参考以上引用的一般性背景技术和本文中引用的其他文献。

[1006] 本发明的遗传构建体通常可以通过合适地将本发明的核苷酸序列连接至一个或多个以上描述的另外的元件来提供,例如使用一般手册如以上提及的Sambrook等和Ausubel等中描述的技术来提供。

[1007] 通常,本发明的遗传构建体将通过将本发明的核苷酸序列插入在本身已知的合适的(表达)载体中来获得。合适的表达载体的一些优选的而非限制性的实例是以下实施例中使用的那些,以及本文中提及的那些。

[1008] 本发明的核酸和/或本发明的遗传构建体可以用于转化宿主细胞或宿主生物,即,以用于表达和/或制备本发明的多肽。合适的宿主或宿主细胞对于技术人员是清楚的,并且可以例如是任何合适的真菌、原核或真核细胞或细胞系或任何合适的真菌、原核或(非人的)真核生物,例如:

[1009] -细菌菌株,包括但不限于革兰氏阴性菌株如大肠杆菌(Escherichia coli)的菌株;变形菌属(Proteus)的菌株,例如奇异变形菌(Proteus mirabilis)的菌株;假单胞菌属(Pseudomonas)的菌株,例如荧光假单胞菌(Pseudomonas fluorescens)的菌株;以及革兰氏阳性菌的菌株如芽孢杆菌属(Bacillus)的菌株,例如枯草芽孢杆菌(Bacillus subtilis)的菌株或短芽孢杆菌(Bacillus brevis)的菌株;链霉菌属(Streptomyces)的菌株,例如浅青紫链霉菌(Streptomyces lividans)的菌株;葡萄球菌属(Staphylococcus)的菌株,例如肉葡萄球菌(Staphylococcus carnosus)的菌株;以及乳球菌(Lactococcus)的菌株,例如乳酸乳球菌(Lactococcus lactis)的菌株;

[1010] -真菌细胞,包括但不限于来自木霉属(Trichoderma)物种的细胞,例如来自里氏木霉(Trichoderma reesei)的细胞;链孢霉(Neurospora)的细胞,例如来自粗糙链孢霉(Neurospora crassa)的细胞;粪壳属(Sordaria)的细胞,例如来自大孢粪壳(Sordaria macrospora)的细胞;曲霉属(Aspergillus)的细胞,例如来自黑曲霉(Aspergillus niger)的细胞或来自酱油曲霉(Aspergillus sojae)的细胞;或来自其他丝状真菌的细胞;

[1011] -酵母细胞,包括但不限于来自酵母属(Saccharomyces)物种的细胞,例如酿酒酵母(Saccharomyces cerevisiae)的细胞;裂殖酵母属(Schizosaccharomyces)的细胞,例如栗酒裂殖酵母(Schizosaccharomyces pombe)的细胞;毕赤酵母属(Pichia)的细胞,例如巴斯德毕赤酵母(Pichia pastoris)的细胞或甲醇毕赤酵母(Pichia methanolica)的细胞;汉森酵母属(Hansenula)的细胞,例如多形汉森酵母(Hansenula polymorpha)的细胞;克鲁维酵母属(Kluyveromyces)的细胞,例如乳酸克鲁维酵母(Kluyveromyces lactis)的细胞;Arxula的细胞,例如Arxula adeninivorans的细胞;亚罗威阿酵母属(Yarrowia)的细胞,例

如解脂亚罗威阿酵母(Yarrowia lipolytica)的细胞；

[1012] -两栖动物细胞或细胞系，如爪蟾卵母细胞(Xenopus oocytes)；

[1013] -来源于昆虫的细胞或细胞系，如来源于鳞翅目(lepidoptera)的细胞/细胞系，包括但不限于夜蛾(Spodoptera)SF9和Sf21细胞或来源于果蝇(Drosophila)的细胞/细胞系，如Schneider和Kc细胞；

[1014] -植物或植物细胞，例如在烟草植物中的细胞；和/或

[1015] -哺乳动物细胞或细胞系，例如来源于人的细胞或细胞系，来自哺乳动物的细胞或细胞系，包括但不限于CHO-细胞(例如CHO-K1细胞)，BHK-细胞和人细胞或细胞系如HeLa、COS、Caki和HEK293H细胞；

[1016] 以及本身已知用于表达和制备抗体和抗体片段(包括但不限于(单)结构域抗体和ScFv片段)的所有其他宿主细胞或(非人)宿主，这对于技术人员是清楚的。同样参考上文中引用的一般背景技术，以及例如WO 94/29457；WO 96/34103；WO 99/42077；Frenken等(Res Immunol.149:589-99,1998)；Riechmann和Muyldermans(1999)，同上；van der Linden(J.Biotechnol.80:261-70,2000)；Joosten等(Microb.Cell Fact.2:1,2003)；Joosten等(Appl.Microbiol.Biotechnol.66:384-92,2005)；以及本文中引用的其他文献。

[1017] 本发明的多肽也可以被表达为所谓的“胞内抗体(intrabody)”，如例如WO 94/02610，WO 95/22618和US 7,004,940；WO 03/014960；Cattaneo和Biocca(“Intracellular Antibodies:Development and Applications”Landes和Springer-Verlag,1997)；和Kontermann(Methods 34:163-170,2004)中所述的。

[1018] 本发明的多肽也可以例如在转基因哺乳动物的乳汁中制备，例如在兔、牛、山羊或绵羊的乳汁中制备(对于用于将转基因引入哺乳动物的一般技术，见例如US 6,741,957、US 6,304,489和US 6,849,992)，在植物或植物的部分(包括但不限于其叶、花、果实、种子、根或块茎)中(例如在烟草、玉米、大豆或苜蓿中)制备或在例如家蚕(Bombix mori)的蛹中制备。

[1019] 此外，本发明的多肽也可以在无细胞表达系统中表达和/或制备，并且此种系统的合适的实例对于技术人员是清楚的。一些优选的而非限制性的实例包括在小麦胚芽系统中表达；在兔网状细胞溶解产物中表达；或在大肠杆菌Zubay系统中表达。

[1020] 优选地，在本发明中，使用(体内或体外)表达系统，如细菌表达系统，其提供适用于药物用途的形式的本发明的多肽，并且此种表达系统对于技术人员同样是清楚的。如同样对于技术人员是清楚的，适用于药物用途的本发明的多肽可以使用用于肽合成的技术制备。

[1021] 为了工业规模生产，优选的用于(工业)制备免疫球蛋白单可变结构域或含免疫球蛋白单可变结构域的多肽治疗剂的异源宿主包括适用于大规模表达/制备/发酵(并且特别是适用于大规模药物表达/制备/发酵)的大肠杆菌、巴斯德毕赤酵母、酿酒酵母的菌株。此种菌株的合适的实例对于技术人员是清楚的。此种菌株和制备/表达系统也可获得自公司如Biovitrum(Uppsala,Sweden)。

[1022] 备选地，哺乳动物细胞系，特别是中国仓鼠卵巢(CHO)细胞，可以用于大规模表达/制备/发酵，并且特别是用于大规模药物表达/制备/发酵。同样，此种表达/制备系统可以获得自以上提及的一些公司。

[1023] 具体表达系统的选择将部分取决于对于特定翻译后修饰(更特别是糖基化)的需要。制备想要或需要被糖基化的含免疫球蛋白单可变结构域的重组蛋白将需要使用能够将表达的蛋白糖基化的哺乳动物表达宿主。关于此,对于技术人员清楚的是,获得的糖基化模式(即,连接的残基的种类、数量和位置)将取决于用于表达的细胞或细胞系。优选地,使用人细胞或细胞系(即,产生基本上具有人糖基化模式的蛋白)或使用另一种可以提供基本上和/或在功能性上与人糖基化相同的糖基化模式或至少模仿人糖基化的哺乳动物细胞系。通常,原核宿主如大肠杆菌不能够将蛋白糖基化,并且使用低等真核生物如酵母通常导致与人糖基化不同的糖基化模式。然而,应当理解的是,所有前述宿主细胞和表达系统都可以用于本发明,这取决于所要获得的多肽。

[1024] 因此,根据本发明的一个非限制性实施方案,本发明的多肽是糖基化的。根据本发明的另一个非限制性实施方案,本发明的多肽是非糖基化的。

[1025] 根据本发明的一个优选的而非限制性的实施方案,本发明的多肽在细菌细胞中制备,特别是适用于大规模药物制备的细菌细胞,如以上提及的菌株的细胞。

[1026] 根据本发明的另一个优选的而非限制性的实施方案,本发明的多肽在酵母细胞中制备,特别是适用于大规模药物制备的酵母细胞,如以上提及的物种的细胞。

[1027] 根据本发明的另一个优选的而非限制性的实施方案,本发明的多肽在哺乳动物细胞中制备,特别是在人细胞中或在人细胞系的细胞中制备,并且更特别是在适用于大规模药物制备的人细胞或人细胞系的细胞中制备,如在上文中提及的细胞系中制备。

[1028] 当使用宿主细胞中的表达来制备本发明的多肽时,本发明的多肽可以在细胞内(例如,在细胞溶质中,在周质中或在包涵体中)制备,然后自宿主细胞分离并任选地被进一步纯化;或可以在细胞外(例如,在培养宿主细胞的培养基中)制备然后自培养基分离并任选地被进一步纯化。当使用真核宿主细胞时,胞外制备通常是优选的,因为这相当有利于获得的多肽的进一步分离和下游加工。细菌细胞如以上提及的大肠杆菌的菌株通常不将蛋白分泌到细胞外,除了少数几类蛋白如毒素和溶血素以外,并且大肠杆菌中的分泌制备是指将蛋白跨内膜转运至周质空间。相对于细胞溶质制备,周质制备提供若干优点。例如,在通过特定信号肽酶切割分泌信号序列后,分泌的产物的N-端氨基酸序列可以与天然基因产物相同。并且,在周质中存在的蛋白酶活性似乎比在细胞溶质中小得多。此外,由于周质中较少的污染蛋白,蛋白纯化更简单。另一个优点是,因为与细胞溶质相比,周质提供更为氧化性的环境,所以可以形成正确的二硫键。大肠杆菌中过表达的蛋白通常在不可溶的聚集体(所谓的包涵体)中被发现。这些包涵体可以位于细胞溶质中或周质中;具有生物学活性的蛋白自这些包涵体恢复需要变性/再折叠过程。许多重组蛋白,包括治疗蛋白,恢复自包涵体。备选地,如对技术人员是清楚的,可以使用已经被基因修饰成分泌所需的蛋白并且特别是本发明的多肽的重组细菌菌株。

[1029] 因此,根据本发明的一个非限制性实施方案,本发明的多肽是这样的多肽,所述多肽在细胞内制备并且分离自宿主细胞,并且特别是细菌细胞或细菌细胞中的包涵体。根据本发明的另一个非限制性实施方案,本发明的多肽是这样的多肽,所述多肽在胞外制备,并且分离自培养宿主细胞的培养基。

[1030] 用于与这些宿主细胞一起使用的一些优选的而非限制性的启动子包括:

[1031] -用于在大肠杆菌中表达:lac启动子(及其衍生物如lacUV5启动子);阿拉伯糖启

动子;噬菌体λ的左向(PL)和右向(PR)启动子;trp操纵子的启动子;杂合lac/trp启动子(tac和trc);T7-启动子(更具体地是T7-噬菌体基因10的启动子)和其他T-噬菌体启动子;Tn10四环霉素抗性基因的启动子;包含一个或多个拷贝的外源调节操作子序列的以上启动子的经改造的变体;

[1032] -用于在酿酒酵母中表达:组成型:ADH1(醇脱氢酶1),ENO(烯醇酶),CYC1(细胞色素c iso-1),GAPDH(甘油醛-3-磷酸脱氢酶),PGK1(磷酸甘油酸激酶),PYK1(丙酮酸激酶);调节型:GAL1,10,7(半乳糖代谢酶),ADH2(醇脱氢酶2),PHO5(酸式磷酸酶),CUP1(铜金属硫蛋白);异源的:CaMV(花椰菜花叶病毒35S启动子);

[1033] -用于在巴斯德毕赤酵母中表达:AOX1启动子(醇氧化酶I);

[1034] -用于在哺乳动物细胞中表达:人巨细胞病毒(hCMV)立即早期增强子/启动子;含两个四环素操作子序列以使启动子可以被Tet抑制子调节的人巨细胞病毒(hCMV)立即早期启动子变体;单纯疱疹病毒胸苷激酶(TK)启动子;劳氏肉瘤病毒长端重复(RSV LTR)增强子/启动子;来自人、黑猩猩、小鼠或大鼠的延伸因子1α(hEF-1α)启动子;SV40早期启动子;HIV-1长端重复启动子;β-肌动蛋白启动子;

[1035] 用于与这些宿主细胞一起使用的一些优选的而非限制性的载体包括:

[1036] -用于在哺乳动物细胞中表达的载体:pMAMneo(Clontech),pcDNA3(Invitrogen),pMC1neo(Stratagene),pSG5(Stratagene),EBO-pSV2-neo(ATCC 37593),pBPV-1(8-2)(ATCC 37110),pdBPV-MMTneo(342-12)(ATCC 37224),pRSVgpt(ATCC37199),pRSVneo(ATCC37198),pSV2-dhfr(ATCC 37146),pUCTag(ATCC 37460)和1ZD35(ATCC 37565),以及基于病毒的表达系统,如基于腺病毒的那些;

[1037] -用于在细菌细胞中表达的载体:pET载体(Novagen)和pQE载体(Qiagen);

[1038] -用于在酵母或其他真菌细胞中表达的载体:pYES2(Invitrogen)和Pichia表达载体(Invitrogen);

[1039] -用于在昆虫细胞中表达的载体:pBlueBacII(Invitrogen)和其他杆状病毒载体

[1040] -用于在植物或植物细胞中表达的载体:例如基于花椰菜花叶病毒或烟草花叶病毒的载体,农杆菌的合适的菌株,或基于Ti-质粒的载体。

[1041] 用于与这些宿主细胞一起使用的一些优选的而非限制性的分泌序列包括:

[1042] -用于细菌细胞如大肠杆菌:PelB,Bla,OmpA,OmpC,OmpF,OmpT,StII,PhoA,PhoE,MalE,Lpp,LamB等;TAT信号肽,溶血素C-端分泌信号;

[1043] -用于酵母:α-配对因子prepro-序列,磷酸酶(pho1),转化酶(Suc)等;

[1044] -用于哺乳动物细胞:固有信号(在靶标蛋白具有真核来源的情况下);鼠Igκ-链V-J2-C信号肽;等等。

[1045] 适用于转化本发明的宿主或宿主细胞的技术对于技术人员是清楚的并且可以取决于使用的目标宿主细胞/宿主生物和遗传构建体。再次参考以上提及的手册和专利申请。

[1046] 在转化后,可以进行检测和选择成功转化有本发明的核苷酸序列/遗传构建体的那些宿主细胞或宿主生物的步骤。这可以例如是基于存在于本发明的遗传构建体中的可选择标志物的选择步骤或涉及例如使用特定抗体检测本发明的多肽的步骤。

[1047] 转化的宿主细胞(其可以是稳定细胞系的形式)或宿主生物(其可以是稳定突变体品系或株系的形式)形成本发明的进一步的方面。

[1048] 优选地，这些宿主细胞或宿主生物是这样的，以致其表达或(至少)能够表达(例如，在合适的条件下)本发明的多肽(并且在宿主生物的情况下：在其至少一种细胞、部分、组织或器官中)。本发明还包括本发明的宿主细胞或宿主生物的子代、后裔和/或后代，其可以例如通过细胞分裂或有性或无性繁殖获得。

[1049] 为了制备/获得本发明的多肽的表达，通常可以将转化的宿主细胞或转化的宿主生物保持、维持和/或培养在使得(所需的)本发明的多肽被表达/生产的条件下。合适的条件对于技术人员是清楚的并且通常将取决于使用的宿主细胞/宿主生物，以及控制本发明的(相关)核苷酸序列表达的调节元件。再次参考以上关于本发明的遗传构建体的段落中提及的手册和专利申请。

[1050] 通常，合适的条件可以包括使用合适的培养基，存在合适的食物来源和/或合适的营养物，使用合适的温度，并且任选地存在合适的诱导因子或化合物(例如，当本发明的核苷酸序列在诱导型启动子的控制下时)；所有这些都是可以由技术人员选择的。同样，在此种条件下，本发明的多肽可以以组成型方式、瞬时方式表达或仅在被合适地诱导时表达。

[1051] 同样对技术人员清楚的是，本发明的多肽可以(首先)以未成熟的形式产生(如以上提及的)，然后可以对所述未成熟的形式进行翻译后修饰，这取决于使用的宿主细胞/宿主生物。同样，本发明的多肽可以是糖基化的，这再次取决于使用的宿主细胞/宿主生物。

[1052] 然后，可以使用本身已知的蛋白分离和/或纯化技术，如(制备型)色谱法和/或电泳技术，差别沉淀技术，亲和力技术(例如，使用与本发明的多肽融合的特定的可切割的氨基酸序列)和/或制备型免疫学技术(即使用针对要分离的多肽的抗体)，将本发明的多肽自宿主细胞/宿主生物和/或自培养所述宿主细胞或宿主生物的培养基分离。

[1053] 本发明的组合物

[1054] 通常，对于药物用途，本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体可以被制备成药物制剂或组合物，所述药物制剂或组合物包含至少一种本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体和至少一种药用载体、稀释剂或赋形剂和/或辅剂，以及任选地一种或多种另外的具有药物活性的多肽和/或化合物。作为非限制性实例，此种制剂可以是适用于口服施用、肠胃外施用(如通过静脉内、肌肉内或皮下注射或静脉内输注)、局部施用、通过吸入、皮肤贴剂、植入物、栓剂等施用的形式，其中肠胃外施用是优选的。此种合适的施用形式-其可以是固体、半固体或液体，这取决于施用方式-以及用于制备其的方法和载体，对于技术人员是清楚的，并且在本文中被进一步描述。此种药物制剂或组合物在本文中通常被称为“药物组合物”。用于非人生物的药物制剂或组合物在本文中通常被称为“兽医组合物”。

[1055] 因此，在另一个方面，本发明涉及药物组合物，所述药物组合物包含至少一种本发明的免疫球蛋白，至少一种本发明的多肽，至少一种本发明的化合物，至少一种本发明的构建体或至少一种本发明的核酸，以及至少一种合适的载体、稀释剂或赋形剂(即，适用于药物用途)，以及任选地一种或多种另外的活性物质。在特别的方面，本发明涉及药物组合物，所述药物组合物包含SEQ ID NO:1-123、451-473和495-540中的至少一种和至少一种合适的载体、稀释剂或赋形剂(即，适用于药物用途)，以及任选地一种或多种另外的活性物质。

[1056] 通常，本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体可以以任何本身已知的合适的方式制备和施用。例如参考以上引用的一般背景技术(并且特别是WO 04/041862，WO

04/041863,WO 04/041865,WO 04/041867和WO 08/020079)以及至标准手册,如Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Publishing Company,USA(1990),Remington, the Science and Practice of Pharmacy,第21版,Lippincott Williams and Wilkins (2005);或Handbook of Therapeutic Antibodies(S.Dubel,Ed.),Wiley,Weinheim,2007 (参见例如第252-255页)。

[1057] 本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体可以以任何本身已知用于常规抗体和抗体片段(包括ScFv和双抗体)和其他具有药物活性的蛋白的方式制备和施用。此种制剂和用于制备其的方法对于技术人员是清楚的,并且例如包括适用于肠胃外施用(例如静脉内、腹膜内、皮下、肌肉内、腔内、动脉内或胸内施用)或局部(即,透皮或皮内)施用的制剂。

[1058] 用于肠胃外施用的制剂可以例如是适用于输注或注射的无菌溶液、悬浮液、分散体或乳剂。适用于此种制剂的载体或稀释剂例如包括但不限于,WO 08/020079的第143页上提及的那些。通常,水溶液或悬浮液将是优选的。

[1059] 本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体也可以使用已知用于基因疗法的递送方法施用,参见例如美国专利号5,399,346,其通过引用其基因疗法递送方法结合。使用基因疗法递送方法,转染有编码本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体的基因的原代细胞可以另外地用组织特异性启动子转染以靶向特定器官、组织、移植物、肿瘤或细胞并且可以另外地用信号和稳定化序列转染以用于亚细胞定位表达。

[1060] 因此,本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体可以被全身施用,例如,经口,与药用载体如惰性稀释剂或可同化的可食用载体组合。其可以被封装在硬或软壳的明胶胶囊中,可以被压制成片剂,或可以与患者食谱中的食物直接掺合。对于口服治疗剂施用,本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体可以与一种或多种赋形剂组合并且以可吸收片剂、颊含片剂、锭剂、胶囊、酏剂、混悬剂、糖浆、薄片(wafer)等的形式使用。此种组合物和制剂应当含有至少0.1%的本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体。其在组合物和制剂中的百分比当然可以变化并且可以方便地为给定单位剂型的重量的约2至约60%。本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体在此种治疗有效的组合物中的量是这样的,以致将获得有效剂量水平。

[1061] 所述片剂、锭剂、丸剂、胶囊等也可以含有粘合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂和增甜剂或调味剂,例如WO 08/020079的第143-144页上提及的那些。当所述单元剂型是胶囊时,其除了以上类型的物质以外还可以含有液体载体如植物油或聚乙二醇。多种其他物质可以作为包衣存在或以其他方式改变固体单位剂型的物理形式。例如,片剂、丸剂或胶囊可以被涂覆以明胶、蜡、虫漆或糖等。糖浆或酏剂可以含有本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体,作为增甜剂的蔗糖或果糖,作为防腐剂的羟苯甲酸甲酯和羟苯甲酸丙酯,染料和调味剂如樱桃或橙调味剂。当然,用于制备任何单位剂型的任何物质都应当是药用的并且在使用的量上是基本无毒性的。此外,本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体可以被掺合到持续释放制剂和装置中。

[1062] 用于口服施用的制剂和制品也可以设置有肠溶包衣,其允许本发明的构建体抵抗胃环境并且通过进入肠。更通常地,用于口服施用的制剂和制品可以被合适地配制成用于向胃肠道的任何需要的部分递送。此外,合适的栓剂可以用于向胃肠道的递送。

[1063] 本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体也可以通过输注或注射静脉内或腹膜内施用。特别的实例是如WO 08/020079的第144页和第145页上或PCT/EP2010/062975(整个文献)中所述的。

[1064] 对于局部施用,本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体可以以纯的形式涂覆(即,当其是液体时)。然而,通常理想的是将其作为组合物或制剂(与可以是固体或液体的皮肤用载体组合)施用至皮肤。特别的实例是如WO 08/020079的第145页上进一步描述的。

[1065] 本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体的有用剂量可以通过将其体外活性与在动物模型中的体内活性比较来确定。用于将在小鼠和其他动物中的有效剂量外推至人的方法是本领域中已知的;例如,参见US4,938,949。

[1066] 通常,本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体在液体组合物(如洗剂)中的浓度为约0.1-25重量%,优选为约0.5-10重量%。在半固体或固体组合物如凝胶或粉剂中的浓度为约0.1-5重量%,优选为约0.5-2.5重量%。

[1067] 用于治疗所需的本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体的量不仅随选择的特定免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体而变化,而且还随施用途径、治疗的病症的性质和患者的年龄和状况而变化,并且最终取决于在场医生或临床医生的判断。同样,本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体的剂量取决于靶细胞、肿瘤、组织、移植物或器官而变化。

[1068] 所需剂量可以方便地以单剂量呈递或作为以适当的间隔施用的分开的剂量(例如,每天两个、三个、四个或更多个分剂量)呈递。分剂量自身可以被进一步分开,例如,分成若干次不连续松散间隔的施用。

[1069] 施用方案可以包括长期的,每日治疗。“长期”是指至少两周并且优选地,数周、数月或数年的持续时间。在有本文中的教导的情况下,本领域技术人员仅使用常规实验就可以确定在该剂量范围中的必要改变。见Remington's Pharmaceutical Sciences(Martin,E.W.,ed.4),Mack Publishing Co.,Easton,PA。在存在任何并发症的情况下,剂量也可以由个体医生来调整。

[1070] 本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体的用途

[1071] 本发明还涉及本文中所述的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体、核酸、宿主细胞和组合物的应用和用途,以及用于预防和/或治疗Kv1.3相关疾病、障碍或病症的方法。一些优选的而非限制性的应用和用途将由本文中的进一步描述而变得清楚。

[1072] 本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体通常可以用于调节Kv1.3的活性;如部分或完全抑制或部分或完全阻断Kv1.3的活性。特别地,本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体可以调节Kv1.3的活性以致其使活性下降至少1%,优选地至少5%,如至少10%,或至少25%,优选地,至少50%,至少60%,至少70%,至少80%,或至少90%以上,如100%(相比于不存在本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体的情况下的Kv1.3的活性),如由合适的测定确定的,如由本文中描述的那些确定的。

[1073] 在一个方面,相比于在不存在本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体的情况下的通过Kv1.3孔通道的离子流动,本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体可以使通过Kv1.3的离子流动减少至少1%,优选地至少5%,如至少10%,或至少25%,优选

地，至少50％，至少60％，至少70％，至少80％，或至少90％以上，如100％，如由合适的测定确定的，如由本文中描述的那些确定的。

[1074] 在另一个方面，本发明涉及用于预防和/或治疗至少一种Kv1.3相关疾病、障碍或病症的方法，所述方法包括向有此需要的受试者施用药物活性量的本发明的免疫球蛋白、本发明的多肽、本发明的化合物、本发明的构建体和/或包含其的药物组合物。

[1075] 在本发明的语境中，术语“预防和/或治疗”不仅包括预防和/或治疗疾病，而且通常还包括预防疾病的发作，减慢或逆转疾病的进程，预防或减慢与疾病相关的一种或多种症状的发作，减少和/或缓和与疾病相关的一种或多种症状，减小疾病和/或与其相关的任何症状的严重性和/或持续时间和/或预防疾病和/或与其相关的任何症状的严重性的进一步增加，预防、减少或逆转由疾病引起的任何生理学损伤，并且通常对治疗的患者有益的任何药理作用。

[1076] 治疗的受试者可以是任何温血动物，并且特别地哺乳动物，并且更特别是人类。如对技术人员是清楚的，治疗的受试者将特别是患有本文中提及的疾病、障碍和病症或处于其风险中的人。

[1077] 本发明涉及用于预防和/或治疗至少一种与Kv1.3，其生物学或药理学活性，和/或其中有Kv1.3参与的生物学途径或信号转导相关的疾病、障碍或病症的方法，所述方法包括向有此需要的受试者施用药物活性量的本发明的免疫球蛋白、本发明的多肽、本发明的化合物、本发明的构建体和/或包含其的药物组合物。特别地，本发明涉及用于预防和/或治疗至少一种可以通过调节Kv1.3，其生物学或药理学活性，和/或其中有Kv1.3参与的生物学途径或信号转导来预防和/或治疗的疾病、障碍或病症的方法，所述方法包括向有此需要的受试者施用药物活性量的本发明的免疫球蛋白、本发明的多肽、本发明的化合物、本发明的构建体和/或包含其的药物组合物。

[1078] 特别地，所述药物有效量可以是足以调节Kv1.3，其生物学或药理学活性，和/或其中有Kv1.3参与的生物学途径或信号转导的量；和/或在循环中提供足以调节Kv1.3，其生物学或药理学活性，和/或其中有Kv1.3参与的生物学途径或信号转导的本发明的免疫球蛋白、本发明的多肽、本发明的化合物和/或本发明的构建体的水平的量。

[1079] 本发明还涉及用于预防和/或治疗至少一种可以通过向患者施用本发明的免疫球蛋白、本发明的多肽、本发明的化合物和/或本发明的构建体来预防和/或治疗的疾病、障碍和/或病症的方法，所述方法包括向有此需要的受试者施用药物活性量的本发明的免疫球蛋白、本发明的多肽、本发明的化合物、本发明的构建体和/或包含其的药物组合物。

[1080] 更特别地，本发明涉及用于预防和/或治疗至少一种选自由本文中列出的疾病、障碍和病症组成的组的疾病、障碍和/或病症的方法，所述方法包括向有此需要的受试者施用药物活性量的本发明的免疫球蛋白、本发明的多肽、本发明的化合物、本发明的构建体和/或包含其的药物组合物。

[1081] 本发明还涉及用于减少和/或抑制钾离子从T细胞的流出的方法。

[1082] 本发明还涉及用于抑制和/或阻断T-细胞激活和/或增殖的方法。

[1083] 本发明还涉及用于抑制和/或阻断激活的T-细胞的方法。

[1084] 本发明还涉及用于预防和/或治疗T细胞介导的疾病的方法。

[1085] 本发明还涉及用于预防和/或治疗自身免疫病的方法。

[1086] 更特别地，本发明还涉及用于减少和/或抑制钾离子从T细胞的流出的方法，所述方法包括向有此需要的受试者施用药物活性量的本发明的免疫球蛋白、本发明的多肽、本发明的化合物、本发明的构建体和/或包含其的药物组合物。

[1087] 本发明还涉及用于抑制和/或阻断T-细胞激活和/或增殖的方法，所述方法包括向有此需要的受试者施用药物活性量的本发明的免疫球蛋白、本发明的多肽、本发明的化合物、本发明的构建体和/或包含其的药物组合物。

[1088] 本发明还涉及用于抑制和/或阻断激活的T-细胞的方法，所述方法包括向有此需要的受试者施用药物活性量的本发明的免疫球蛋白、本发明的多肽、本发明的化合物、本发明的构建体和/或包含其的药物组合物。

[1089] 本发明还涉及用于预防和/或治疗T细胞介导的疾病的方法，所述方法包括向有此需要的受试者施用药物活性量的本发明的免疫球蛋白、本发明的多肽、本发明的化合物、本发明的构建体和/或包含其的药物组合物。

[1090] 本发明还涉及用于预防和/或治疗自身免疫病的方法，所述方法包括向有此需要的受试者施用药物活性量的本发明的免疫球蛋白、本发明的多肽、本发明的化合物、本发明的构建体和/或包含其的药物组合物。

[1091] 更特别地，本发明还涉及用于减少和/或抑制钾离子从T细胞的流出的方法，所述方法包括施用药物活性量的SEQ ID NO:1-123、451-473和495-540中的至少一种和/或包含其的药物组合物。

[1092] 本发明还涉及用于抑制和/或阻断T-细胞激活和/或增殖的方法，所述方法包括施用药物活性量的SEQ ID NO:1-123、451-473和495-540中的至少一种和/或包含其的药物组合物。

[1093] 本发明还涉及用于抑制和/或阻断激活的T-细胞的方法，所述方法包括施用药物活性量的SEQ ID NO:1-123、451-473和495-540中的至少一种和/或包含其的药物组合物。

[1094] 本发明还涉及用于预防和/或治疗T细胞介导的疾病的方法，所述方法包括施用药物活性量的SEQ ID NO:1-123、451-473和495-540中的至少一种和/或包含其的药物组合物。

[1095] 本发明还涉及用于预防和/或治疗自身免疫病的方法，所述方法包括施用药物活性量的SEQ ID NO:1-123、451-473和495-540中的至少一种和/或包含其的药物组合物。

[1096] 特别地，本发明涉及用于预防和/或治疗多发性硬化、类风湿性关节炎、1型糖尿病、2型糖尿病、银屑病、炎性肠病、接触介导的皮炎、银屑病性关节炎、哮喘、变态反应、再狭窄、系统性硬化、纤维化、硬皮病、肾小球肾炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、舍格伦综合征、阿尔茨海默病、炎性骨吸收、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、肥胖、移植物抗宿主病、移植排斥、血管炎、抗嗜中性粒细胞胞质抗体(ANCA)相关性血管炎(AAV)、葡萄膜炎和迟发型超敏反应的方法。

[1097] 在另一个特别的方面，本发明涉及用于预防和/或治疗多发性硬化、类风湿性关节炎、1型糖尿病、2型糖尿病、银屑病、炎性肠病、接触介导的皮炎、银屑病性关节炎、哮喘、变态反应、再狭窄、系统性硬化、纤维化、硬皮病、肾小球肾炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、舍格伦综合征、阿尔茨海默病、炎性骨吸收、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、肥胖、移植物抗宿主病、移植排斥、血管炎、抗嗜中性粒细胞胞质抗体(ANCA)相关性血管炎(AAV)、葡萄膜炎和迟

发型超敏反应的方法，所述方法包括施用药物活性量的SEQ ID NO:1-123、451-473和495-540中的至少一种和/或包含其的药物组合物。

[1098] 在另一个方面，本发明涉及用于免疫疗法的方法，并且特别是用于被动免疫疗法的方法，所述方法包括向患有本文中提及的疾病和障碍或处于其风险中的受试者施用药物活性量的本发明的免疫球蛋白、本发明的多肽、本发明的化合物、本发明的构建体和/或包含其的药物组合物。

[1099] 在以上方法中，本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体和/或包含其的组合物可以以任何合适的方式施用，这取决于使用的具体药物制剂或组合物。因此，本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体和/或包含其的组合物可以例如口服施用、腹膜内施用(例如静脉内施用、皮下施用、肌肉内施用或经由绕开胃肠道的任何其他施用途径施用)、鼻内施用、透皮施用、局部施用、借助栓剂施用、通过吸入施用，这同样取决于使用的具体药物制剂或组合物。临床医生将能够选择合适的施用途径和用于此种施用的合适的药物制剂或组合物，这取决于要预防或治疗的疾病、障碍或病症以及临床医生已知的其他因素。

[1100] 本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体和/或包含其的组合物根据适用于预防和/或治疗要被预防或治疗的疾病、障碍或病症的治疗方案来施用。临床医生通常将能够根据因素如要预防或治疗的疾病、障碍或病症，要治疗的疾病的严重度和/或其症状的严重度，使用的具体的本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体，使用的具体的施用途径和药物制剂或组合物，患者的年龄、性别、体重、饮食、总体状况，以及临床医生已知的类似因素来确定合适的治疗方案。

[1101] 通常，治疗方案将包括以一种或多种药物有效量或剂量施用一种或多种本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体或一种或多种包含其的组合物。施用的具体量或剂量可以由临床医生确定(同样是基于上述因素)。

[1102] 通常，取决于治疗的具体疾病、障碍或病症，使用的具体的本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体的效价，使用的具体施用途径和具体药物制剂或组合物，临床医生将能够确定合适的日剂量。

[1103] 通常，在以上方法中，将使用本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体。然而，在本发明范围内的是组合使用两种以上的本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体。

[1104] 本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体可以与一种或多种另外的具有药物活性的化合物或成分组合使用，即，作为组合的治疗方案，这可以不或可以产生协同作用。

[1105] 同样，临床医生将能够基于上述因素及其专业判断选择此种另外的化合物或成分，以及合适的组合治疗方案。

[1106] 特别地，本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体可以与其他用于或可以用于预防和/或治疗本文中所述的疾病、障碍和病症的具有药物活性的化合物或成分组合使用，其结果是可能获得也可能不获得协同作用。此种化合物和成分以及用于施用的途径、方法和药物制剂或组合物对临床医生将是清楚的。

[1107] 当两种以上的物质或成分被作为组合治疗方案的部分使用时，其可以经由相同的施用途径施用也可以经由不同的施用途径施用，可以在基本上相同的时间施用也可以在不

同的时间施用(例如基本上同时地,连续地,或根据交替的方案)。当将所述物质或成分经由相同的施用途径同时施用时,其可以作为不同的药物制剂或组合物而被施用也可以作为组合的药物制剂或组合物的部分而被施用,如对技术人员是清楚的。

[1108] 同样,当将两种以上的活性物质或成分作为组合治疗方案的部分使用时,各物质或成分可以以与单独使用所述化合物或成分时使用的相同的量并根据相同的方案施用,并且此种组合使用可以产生协同作用也可以不产生协同作用。然而,当组合使用两种以上的活性物质或成分产生协同作用时,同样可能的是减少施用的一种、多种或所有物质或成分的量,同时仍能实现所需的治疗作用。这可以例如对避免、限制或减少当一种或多种物质或成分以其通常量使用时与所述物质或成分的使用相关的任何非所需的副作用,同时仍然获得所需的药物或治疗效果是有用的。

[1109] 根据本发明使用的治疗方案的有效性可以以任何本身已知用于涉及的疾病、障碍或病症的方式确定和/或跟踪,如对临床医生是清楚的。临床医生也能够在适当时逐例地改变或改进具体的治疗方案,从而实现所需的治疗效果,避免、限制或减少非所需的副作用,和/或实现一方面实现所需的治疗效果和另一方面避免、限制或减少非所需的副作用之间的适当平衡。

[1110] 通常,将遵循治疗方案直至实现所需的治疗效果和/或只要所需的治疗效果得以维持。同样,这可以由临床医生确定。

[1111] 在另一个方面,本发明涉及本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体在制备用于预防和/或治疗至少一种与Kv1.3相关的疾病、障碍和病症的药物组合物中的用途;和/或用于一种或多种本文中提及的治疗方法的用途。

[1112] 本发明还涉及本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体在制备药物组合物中的用途,所述药物组合物用于预防和/或治疗至少一种与Kv1.3和/或其中有Kv1.3参与的信号转导途径和/或生物学功能和响应相关的疾病、障碍和病症;和/或用于本文中所述的一种或多种方法的用途。

[1113] 本发明还涉及本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体在制备药物组合物中的用途,所述药物组合物用于预防和/或治疗至少一种可以通过调节Kv1.3,其生物学或药理学活性,和/或其中有Kv1.3参与的生物学途径或信号转导来预防和/或治疗的疾病或障碍。

[1114] 本发明还涉及本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体在制备药物组合物中的用途,所述药物组合物用于预防和/或治疗至少一种可以通过向患者施用本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体来预防和/或治疗的疾病、障碍或病症。

[1115] 更特别地,本发明涉及本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体在制备用于减少和/或抑制钾离子从T细胞的流出的药物组合物中的用途。

[1116] 本发明还涉及本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体在制备用于抑制和/或阻断T-细胞激活和/或增殖的药物组合物中的用途。

[1117] 本发明还涉及本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体在制备用于抑制和/或阻断激活的T-细胞的药物组合物中的用途。

[1118] 本发明还涉及本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体在制备用于预防和/或治疗T细胞介导的疾病的药物组合物中的用途。

[1119] 本发明还涉及本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体在制备用于预防和/或治疗自身免疫病的药物组合物中的用途。

[1120] 更特别地，本发明涉及本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体在制备药物组合物中的用途，所述药物组合物用于预防和/或治疗Kv1.3相关性障碍，并且特别是用于预防和治疗多发性硬化、类风湿性关节炎、1型糖尿病、2型糖尿病、银屑病、炎性肠病、接触介导的皮炎、银屑病性关节炎、哮喘、变态反应、再狭窄、系统性硬化、纤维化、硬皮病、肾小球肾炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、舍格伦综合征、阿尔茨海默病、炎性骨吸收、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、肥胖、移植物抗宿主病、移植排斥、血管炎、抗嗜中性粒细胞胞质抗体(ANCA)相关性血管炎(AAV)、葡萄膜炎和迟发型超敏反应。

[1121] 本发明还涉及本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体或包含其的药物组合物，其用于预防和/或治疗至少一种Kv1.3相关疾病、障碍和/或病症。

[1122] 本发明还涉及本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体或包含其的药物组合物，其用于预防和/或治疗至少一种与Kv1.3，其生物学或药理学活性，和/或其中有Kv1.3参与的生物学途径或信号转导相关的疾病、障碍和/或病症。

[1123] 本发明还涉及本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体或包含其的药物组合物，其用于预防和/或治疗至少一种可以通过调节Kv1.3，其生物学或药理学活性，和/或其中有Kv1.3参与的生物学途径或信号转导来预防和/或治疗的疾病、障碍和/或病症。

[1124] 本发明还涉及本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体或包含其的药物组合物，其用于预防和/或治疗至少一种可以通过向受试者施用本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体来预防和/或治疗的疾病、障碍和/或病症。更特别地，本发明还涉及本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体或包含其的药物组合物，其用于减少和/或抑制钾离子从T细胞的流出。

[1125] 本发明还涉及本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体或包含其的药物组合物，其用于抑制和/或阻断T-细胞激活和/或增殖。

[1126] 本发明还涉及本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体或包含其的药物组合物，其用于抑制和/或阻断激活的T-细胞。

[1127] 本发明还涉及本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体或包含其的药物组合物，其用于预防和/或治疗T细胞介导的疾病。

[1128] 本发明还涉及本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体或包含其的药物组合物，其用于预防和/或治疗自身免疫病。

[1129] 本发明还涉及本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体或包含其的药物组合物，其用于预防和/或治疗多发性硬化、类风湿性关节炎、1型糖尿病、2型糖尿病、银屑病、炎性肠病、接触介导的皮炎、银屑病性关节炎、哮喘、变态反应、再狭窄、系统性硬化、纤维化、硬皮病、肾小球肾炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、舍格伦综合征、阿尔茨海默病、炎性骨吸收、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、肥胖、移植物抗宿主病、移植排斥、血管炎、抗嗜中性粒细胞胞质抗体(ANCA)相关性血管炎(AAV)、葡萄膜炎和迟发型超敏反应。

[1130] 治疗的受试者可以是任何温血动物，并且特别是哺乳动物，并且更特别是人类。在兽医应用中，治疗的受试者包括任何出于商业目的培养或作为宠物饲养的动物。如对技术人员是清楚的，治疗的受试者将特别是患有本文中提及的疾病、障碍和病症或处于其风险

中的人。

[1131] 同样,在此种药物组合物中,一种或多种本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体,或其编码核苷酸,和/或包含其的药物组合物,也可以与一种或多种其他活性成分(如本文中提及的那些)合适地组合。

[1132] 本发明还涉及用于体外用途(例如在体外或细胞测定中)或体内用途(例如在单细胞或多细胞生物中,并且特别是在哺乳动物中,并且更特别是在人类中,如在处于本发明的疾病、障碍或病症的风险中或患有其的人类中)的组合物(如,不限于,如本文中进一步描述的药物组合物或制剂)。

[1133] 在相关的迟发型超敏反应(DTH)大鼠模型中,本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体改善炎症的作用。基于其作用方式,本发明的免疫球蛋白、多肽、化合物和/或构建体可以用于治疗其他Kv1.3相关疾病,所述疾病包括但不限于多发性硬化、类风湿性关节炎、1型糖尿病、2型糖尿病、银屑病、炎性肠病、接触介导的皮炎、银屑病性关节炎、哮喘、变态反应、再狭窄、系统性硬化、纤维化、硬皮病、肾小球肾炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、舍格伦综合征、阿尔茨海默病、炎性骨吸收、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、肥胖、移植物抗宿主病、移植排斥、血管炎、抗嗜中性粒细胞胞质抗体(ANCA)相关性血管炎(AAV)、葡萄膜炎和迟发型超敏反应。

[1134] 要理解的是,除非明确地另有所指,则对治疗的提及包括对确定的症状的治疗和预防性治疗。

[1135] 现在将借助以下非限制性的优选方面、实施例和附图来进一步描述本发明。

[1136] 本申请全篇引用的所有参考文献(包括著作文献、发表的专利、公开的专利申请以及共同未决的专利申请)的全部内容通过引用明确地结合于此,特别是对于上文中参考的教导。

实施例

[1137] 实施例1:用Kv1.3免疫羊驼,克隆仅有重链的抗体片段库(repertoire)以及噬菌体制备

[1138] 1.1免疫

[1139] 在伦理委员会(University Antwerp,Belgium)批准后,根据标准方案,通过以两周为间隔的5/8双侧、皮内体内电穿孔,用pVAX1-人Kv1.3质粒载体(Invitrogen,Carlsbad,CA,USA)(2x150μg/剂)将3只羊驼(llama glama)免疫。在第6次(对于1只羊驼为第5次)注射后,所述羊驼接受1次过表达人Kv1.3的HEK293H(DSMZ,ACC 635)或Caki细胞(Nguyen等,Adv Immunol 79:261-296,2001)的皮下注射(2E07个细胞/剂)。将细胞重悬在D-PBS中并且在注射前将其保持在冰上。1只动物在细胞加强(boost)后还接受了表达人Kv1.3的VLP(Molecular Integral,INT-793A)。

[1140] 1.2克隆仅有重链的抗体片段库和制备噬菌体

[1141] 在最终注射各亚组后,从被免疫的羊驼收集作为产生重链抗体的B细胞的来源的免疫组织。在各亚组的最后一次注射后数天,收集每只动物的血液样品。使用Ficoll-Hypaque,根据生产商的使用说明(Amersham Biosciences,Piscataway,NJ,USA)由血液样品制备外周血淋巴细胞(PBL)。自PBL和淋巴结活检(LN)提取总RNA,并将其用作RT-PCR的起

始物料来扩增编码VHH的DNA区段。对于每只经免疫的羊驼，通过汇集分离自来源于免疫时间表的特定亚组(即在一类免疫抗原之后)的样品的总RNA来构建文库。

[1142] 简言之，将PCR扩增的VHH库经由特定限制性酶切位点克隆到被设计成有助于VHH文库的噬菌体展示的载体中。所述载体来源于pUC119，其含有针对氨卡青霉素或羧苄青霉素的抗性基因和lac启动子，所述启动子之后是与下游纳米抗体克隆位点同框的(in frame)pIII蛋白信号肽的编码序列(pAX212)。与VHH编码序列同框，所述载体编码C-端3xFLAG和His6标签和大肠杆菌噬菌体pIII蛋白。根据标准方案(见例如WO 04/041865，WO 04/041863，WO 04/062551，WO 05/044858和其他现有技术以及本文中引用的由Ablynx N.V.提交的申请)制备噬菌体，并且在过滤灭菌后将其存储在4℃或-80℃在20％甘油中以用于进一步使用。

[1143] 实施例2:经由噬菌体展示选择Kv1.3特异性VHH

[1144] 获得自所有羊驼并被克隆为噬菌体文库的VHH库被用于施加多种选择条件的不同的选择策略。变量包括i)Kv1.3的呈递形式(在不同细胞背景上或在脂质体/VLP上)，ii)抗原呈递方法(当使用细胞时在溶液中，或当使用VLP时包被在平板上)，iii)抗原浓度，iv)使用的直系同源物(人或食蟹猴)，以及v)选择轮次的数目。所有固相包被的选择都在Maxisorp 96孔板(Nunc，Wiesbaden，德国)中进行。

[1145] 如下进行选择:用于固相和溶液相选择形式的Kv1.3抗原制备物如上所述以多个浓度呈递。在与噬菌体文库温育2h并且之后进行大量洗涤后，将结合的噬菌体用胰蛋白酶(1mg/mL)洗脱15分钟。当将胰蛋白酶用于噬菌体洗脱时，立即通过施用0.8mM蛋白酶抑制剂ABSF来中和蛋白酶活性。作为对照，在不存在抗原的情况下平行地进行选择。

[1146] 将噬菌体输出用于感染大肠杆菌，然后再将所述大肠杆菌用于制备用于下一轮选择的噬菌体(噬菌体拯救)。噬菌体输出也被用于感染大肠杆菌，所述大肠杆菌之后被涂板于琼脂板(LB+carb+葡萄糖$^{2\%}$)上以用于分析个体VHH克隆。为了筛选具体粘合剂的选择输出，从琼脂板挑取单个克隆并将其培养在1mL 96深孔板中。在不存在葡萄糖的情况下通过添加IPTG(1mM终浓度)来诱导LacZ-控制的VHH表达。根据标准方案(见例如WO 03/035694，WO 04/041865，WO 04/041863，WO 04/062551和其他现有技术和本文中引用的Ablynx N.V.提交的申请)制备周质提取物(体积为～80uL)。

[1147] 实施例3:筛选周质提取物

[1148] 3.1在流式细胞术测定中筛选结合Kv1.3的纳米抗体

[1149] 在FACS测定中，使用内部制备的表达Kv1.3的CHO-K1和/或HEK293H细胞，针对表达Kv1.3的细胞结合，对周质提取物进行筛选。将2×10^{5}个细胞在1:5稀释的周质提取物中在4℃孵育30min，然后充分洗涤。接着，将细胞与1μg/ml单克隆ANT-FLAG®M2抗体(Sigma-Aldrich，目录号F1804)一起在4℃孵育30min，再次洗涤，并且与山羊抗-小鼠PE标记的抗体(1:1000)一起在4℃孵育30min。将样品洗涤，重悬在补充有5nM TOPRO3(Molecular Probes，目录号T3605)的FACS缓冲液(D-PBS，来自Gibco，含有10％来自Sigma的FBS和0.05％来自Merck的叠氮化钠)。然后在FACS阵列上分析细胞悬浮液。在活的、完整的细胞上设定门控，使用正向/侧向散射和TOPRO3通道荧光参数。活细胞PE通道平均通道荧光值高于包括不相关的特异性结合纳米抗体的对照实验所获得的值，这指示克隆结合所述细胞系。此外，核查不存在与亲本细胞系的结合。

[1150] 3.2以电生理学方法筛选Kv1.3抑制性纳米抗体

[1151] 在IonFlux™自动化膜片钳上,使用表达Kv1.3的HEK293H细胞,用电生理学方法筛选周质提取物的对电压门控的钾通道Kv1.3的抑制作用。以下给出完整的经由电生理学记录评估周质提取物对人Kv1.3的调节作用的方法。

[1152] IonFlux™ 16

[1153] IonFlux™(Molecular Devices)是具有集成的Well Plate Microfluidic™技术、温度控制和连续灌注和电压钳的自动化膜片钳系统。IonFlux™ 16具有十六个平行的扩增器并且使用96孔IonFlux平板,其遵照生物分子科学学会(Society for Biomolecular Sciences)。该系统允许群体和单细胞膜片钳。

[1154] 溶液和纳米抗体处理

[1155] 胞外溶液含(以mM计):132 NaCl,5.4 KCl,1.8 CaCl2,0.8 MgCl2,10 HEPES,5葡萄糖(pH 7.2,利用NaOH,并且285-290mOsmolar)。胞内溶液含(以mM计):40 KF,100 KCl,2 MgCl2,10 HEPES,5EGTA(pH 7.45,利用CsOH,并且300-315mOsmolar)。新鲜制备这些溶液,在4℃存储不超过一个月并且在使用前过滤。将周质提取物1:5稀释在胞外溶液中并转移至V底深孔方孔板(Westburg,#AB0932)。

[1156] 细胞制备

[1157] 内部制备稳定表达人Kv1.3通道的HEK293H细胞。将细胞培养在T-175细胞培养瓶(Greinerbio-one,#660160)中,使用标准培养基DMEM Glutamax™(GIBCO,#31966),所述培养基含10%FBS(Sigma-Aldrich,#F7524),1%青霉素+链霉素(GIBCO,#15140-122),1mg/ml G418(GIBCO,#10131-027)。在IonFlux™ 16(Fluxion,Molecular Devices)上使用前分别以25.000个细胞/cm^2或12.000个细胞/cm^2的密度接种细胞达2或3天。收获前的最佳细胞汇合率从不超过80%。将所述细胞用不含Ca2+和Mg2+的d-PBS(Invitrogen,#14190)洗涤两次并且用3ml胰蛋白酶/EDTA 0.25%(Invitrogen,Cat 25200-056)在37℃解离5至10min。添加含10%FBS的DMEM Glutamax™以使胰蛋白酶引起的酶反应失活。随后,将细胞团块重悬在20ml d-PBS+10%FBS中并在室温在50ml圆锥形CELLTAR®管(Greinerbio-one,#227-261)中以200xg离心10min。对细胞进行计数(Casy TT,Roche),以1百万个细胞/ml悬浮,转移至新的50ml圆锥形CELLTAR®管中并且在室温温柔地摇动约20min。以200xg将一百万个细胞离心2min。将团块温柔地重悬在5ml胞外缓冲液中并以200xg再离心2min。最后,将团块重悬在2000μl胞外缓冲液中并立即在IonFlux™上测试。

[1158] IonFlux™ 16过程及人Kv1.3测定

[1159] 使用8通道多重移液器,将250μl的无菌细胞培养级水分配到IonFlux96孔板除了出口孔外的每个孔中。在清洗平板前,将存在于平板边缘的过量的水擦去。将指定的平板插入IonFlux系统中,然后根据标准水清洗方案清洗4次。在清洗后,将平板排空。然后手动地将入口孔填充以胞外缓冲液,将捕获孔填充以胞内缓冲液并且将稀释的纳米抗体或选择性肽分配到化合物孔(250μl/孔)中。随后,根据平板特定方案,在实际实验前预备平板。对于群体(population)平板(Molecular Devices,#910-0098):1)捕获和化合物,在5psi达t=0-160s,并且在2psi达t=160-175s,2)捕获但没有化合物,在2psi达t=175-180s,以及3)主通道,在1psi达t=0-160s并且在0.3psi达t=162-180s。对于单细胞平板(Molecular

Devices,#910-0100):1)捕获但没有化合物,在11psi达t＝0-350s并且在1.5psi达t＝625-630 2)捕获和化合物,在5psi达t＝350-600s并且在1.5psi达t＝600-625s,以及3)主通道,在0.5psi达t＝0-350s并且在1psi达t＝350-600s,并且在0.3psi达t＝600-627s。在启动(priming)后,将出口孔和入口孔排空并且将250μl制备的细胞悬浮液(即约1百万个细胞)分配到指定平板的入口孔中。在引入所述细胞后,再次启动平板:1)捕获和化合物,在5psi达t＝0-20s并且在2psi达t＝25-50s,2)捕获但没有化合物,在2psi达t＝50-55s,以及3)主通道,在1达t＝0-30s并且在0.4psi达t＝30-55s。然后,细胞被引入到主通道并且利用以下诱捕方案在侧面的诱捕位点处被诱捕:1)8mmHg的诱捕真空达t＝0至76s,2)0.2psi的主通道压力达t＝0-2s,接着13个重复的0-0.2psi的矩形脉冲,基线持续时间为4.5s并且脉冲持续时间为0.8s,之后0.2psi达2s。通过使用以下破裂方案使孔上部的膜片裂开实现全细胞接入:1)8mmHg的破裂真空达t＝0-15s,接着8-16mmHg的脉冲矩形脉冲,脉冲持续时间为10s,并且之后是5mmHg达10s,以及2)0.15psi的主通道压力达t＝0-35s。在全细胞配置后,真空压力被保持在5mmHg并且主通道压力被保持在0.1psi直至实验结束。首先允许细胞透析240s,之后测试化合物。应用时程方案以评估化合物对去极化脉冲方案引起的钾电流的作用。为了能够进行离线线性漏减,将细胞控制在-80mV达10ms然后被超极化至-100mV达50ms,并且再极化至-80mV达30ms。随后,通过以30s为间隔的达250ms的从-80mV至+40mV的去极化步骤激发钾电流(如图2A中所示)。在稳定期后,在120s内连续灌注胞外缓冲液作为阴性对照,之后相继灌注周质提取物,不同的浓度的纳米抗体或选择性肽。数种化合物添加之间的间隔为120s。在室温(21℃-24℃)记录抑制响应,每种化合物最小n＝2。

[1160] IonFlux数据准入标准和数据分析

[1161] 接受数据点,如果:

[1162] A)自动化群体膜片

[1163] 1)在数据获取期间,个体膜阻抗质量和稳定性为>50MΩ

[1164] 2)在阴性对照后,在+40mV,电流振幅质量和稳定性为>5nA

[1165] 3)在数据获取期间,上升/下降<10%

[1166] 4)在预期范围内的标准IC_{50}值

[1167] B)自动化单细胞膜片

[1168] 1)在数据获取期间,个体膜阻抗质量和稳定性为>500MΩ

[1169] 2)在阴性对照后,在+40mV,电流振幅质量和稳定性为>200pA

[1170] 3)在数据获取期间,上升/下降<10%

[1171] 4)在预期范围内的标准IC_{50}值

[1172] 电流使用IonFlux软件(Fluxion Biosciences)测量,在暴露于化合物期间连续监测,并且排除离群值以滤除丢失的记录。在化合物添加前,通过平均持续电流修正的振幅将测量的电流标准化(图2B)。在应用120s的各化合物后,通过残余响应估计电流抑制。将IonFlux软件(Fluxion Biosciences),Microsoft Excel(Microsoft)和Prism 6(GraphPad Software)用于电流分析。

[1173] 3.3筛选阻断125I-玛格毒素结合表达Kv1.3的细胞的纳米抗体

[1174] 在放射性配体125I-玛格毒素竞争测定中筛选周质提取物以评估表达的纳米抗体的阻断能力。食蟹猴Kv1.3被呈递在过表达Kv1.3的CHO细胞上。

[1175] 为了检测玛格毒素与细胞表达的Kv1.3的结合，使用放射性标记的毒素(125I-玛格毒素;MgTX;Perkin Elmer,NEX083)。为了设置测定，首先在CHO-cyKv1.3和亲本CHO K1细胞上进行一系列放射性标记的125I-玛格毒素的滴定。为了具有最大筛选灵敏度，选择EC_{30}浓度(150pM)用于筛选期间以及之后的竞争，以及表征。

[1176] 简言之，将35μl周质提取物添加至150pM标记的玛格毒素(50μl)和总计200μl的在前一天被接种在聚-D-赖氨酸包被的96孔板(BD Biocoat,Cat354620)中的40000个CHO-cyKv1.3细胞。室温孵育两小时后，将细胞洗涤两次，之后利用100μl/孔MicroScint-20(Perkin Elmer)在TopCount设备(Perkin Elmer)上进行读数。

[1177] 包括ShK-1aJ的连续稀释液(Smartox,#08SHK001)和未标记的玛格毒素(Alamone labs,Cat RTM-325)作为参比化合物。作为对照，采用这样的条件，其中在周质提取物中不存在纳米抗体或存在已知的不相关的纳米抗体并且包括这样的样品，其中包含过量的冷的玛格毒素。对于各样品，确定百分比阻断，使用对照样品来确定测定窗口。

[1178] 3.4结论

[1179] 对在流式细胞筛选、ephys测定或125I-玛格毒素竞争测定中评分为正的纳米抗体进行测序。相应的氨基酸序列显示在表A-1中。克隆基于其完整序列被归类为序列家族。鉴定了2个不同的家族(家族1和12)，其属于Kv1.3结合物的2个不同的B-细胞系。在表A-4和表A-5中分别提供相应的比对。

[1180] 实施例4:纯化的纳米抗体的表征

[1181] 选自上述实施例3中所述的筛选的结合/抑制抗-Kv1.3纳米抗体被进一步纯化和表征。选择的纳米抗体在大肠杆菌TG1中被表达为带三个Flag、His6标签的蛋白。通过添加1mM IPTG诱导表达并且允许在37℃继续表达4小时。在将细胞培养物离心后，通过冻融团块来制备周质提取物。这些提取物被用作起始物料并且纳米抗体经由IMAC和尺寸排阻色谱法(SEC)纯化，导致95％纯度(经由SDS-PAGE评估)。

[1182] 4.1抗-Kv1.3纳米抗体与在CHO细胞上表达的人、食蟹猴和大鼠Kv1.3的结合

[1183] 如在实施例3.1中所述，在FACS上评估家族1和12的2种示例单价纳米抗体与在CHO细胞上表达的人、食蟹猴和大鼠Kv1.3的结合。将始自1μM降至10pM的抗-Kv1.3纳米抗体的连续稀释液应用于所述细胞。作为对照，包括亲本CHO细胞系(见图3A-F)。两种纳米抗体都清楚地结合人、食蟹猴和大鼠Kv1.3，虽然与后者结合的效价稍低。获自剂量响应曲线的EC_{50}值显示在表B-1中。

[1184] 表B-1:如在FACS中确定的，抗-Kv1.3单价纳米抗体在结合CHO细胞上表达的食蟹猴、大鼠和人Kv1.3中的EC_{50}(M)。

[1185]

VHH ID	CHO 食蟹猴 Kv1.3	CHO 大鼠 Kv1.3	CHO 人 Kv1.3
A019400003	2.5E-09	3.8E-07	6.2E-09
A0194009G09	1.1E-08	2.4E-07	7.9E-09

[1186] 4.2单价抗-Kv1.3纳米抗体对125I玛格毒素与在CHO细胞上表达的食蟹猴Kv1.3的结合的抑制

[1187] 在人125I-MgTX竞争测定中评估纳米抗体阻断放射性标记的玛格毒素的能力，如实施例3.3中所述，不同之处在于，这里施用纯化的纳米抗体/毒素的连续稀释液(图4A-C)。纳米抗体/毒素(Shk，Smartox，#08SHK001)在阻断MgTX与人Kv1.3的相互作用中的IC_{50}值显示在表B-2中。

[1188] 表B-2：抗-Kv1.3单价纳米抗体和ShK或MgTX化合物通过结合抑制放射性标记的125I-MgTX与在CHO细胞上表达的cyKv1.3结合的IC_{50}(M)。

[1189]

VHH ID/化合物	IC_{50}(以M计)
A019400003	1.3E-09
A0194009G09	9.8E-09
ShK	2.4E-10
MgTX	2.4E-10

[1190] 4.3单价Kv1.3抑制性纳米抗体在表达人Kv1.3的HEK293H上的电生理学表征

[1191] IonFlux™

[1192] 在IonFlux™自动化膜片钳上，使用表达Kv1.3的HEK293H细胞，在人Kv1.3上在电生理学上表征选择的纳米抗体。经由电生理学记录评估纯化的纳米抗体对人Kv1.3的调节作用的过程在上述实施例3.2中给出。应用时程方案以评估纳米抗体对由去极化脉冲方案引起的钾电流的效价(IC_{50})(图2A)。在稳定期后，在120s内连续灌注胞外缓冲液作为阴性对照，接着连续灌注不同的浓度的纳米抗体或选择性hKv1.3通道阻断剂列指海葵(Stichodactyla helianthus)(ShK-1aj Smartox，#08SHK001)。若干次化合物浓度添加之间的间隔为120s。在室温，由七-点(除非另外指出)浓度-响应曲线计算半最大抑制浓度(IC_{50})，各浓度最小n＝2。

[1193] 在“洗脱(wash-off)”实验中，在120s期间施用高的单剂量(300nM)，接着连续灌注胞外缓冲液达至少5min，以评估清除期间的电流恢复速率。在这些实验中，使用群体和单细胞自动化膜片钳两者来记录电流振幅。

[1194] 在纳米抗体添加前，通过平均持续电流修正的振幅，标准化测量的电流(如图2B中所示)。在各纳米抗体浓度施用120s后，通过残余响应估计电流抑制。然后将IC_{50}和化合物浓度的斜率拟合为下式：

[1195] Y＝底+(顶-底)/(1+10^((LogIC50-X)*斜率))

[1196] 使用IonFlux软件(Fluxion Biosciences)，Microsoft Excel(Microsoft)和Prism 6(GraphPad Software)来分析和提供IC_{50}值和电流。

[1197] 结果显示所选纳米抗体的剂量依赖性抑制，具有几乎完全的电流恢复。数据在以下表B-3中给出，并且典型实验显示在图5至7中。

[1198] 表B-3：在Ionflux™上的单价人Kv1.3通道抑制性纳米抗体的表征

[1199]

纳米抗体 ID	平均 IC_{50}* (M)
A0194009G09	8.2E-09
A01940016B04	8.4E-08
A01940020A06	1.34E-08
参比化合物	**平均 IC_{50} (M)**
ShK-1aJ (Smartox , #08SHK001)	7.6E-11

[1200] (*)在IonFlux™系统上产生的IC_{50}值(Kv1.3离子通道电流是不存在化合物的情况下的电流的50%时的化合物浓度)

[1201] Ion Works

[1202] 在IonWorks自动化穿孔膜片钳上,使用表达Kv1.3的中国仓鼠肺(CHL)细胞,在人Kv1.3上对选择的纳米抗体进行电生理学表征。以下给出经由电生理学记录评估纯化的纳米抗体对人Kv1.3的调节作用的过程。

[1203] IonWorks Quattro

[1204] IonWorks Quattro(Molecular Devices)是第二代筛选仪器,其提供膜电压控制并且提供直接电生理学测定用于筛选和表征化合物。其是自动化的高通量平面穿孔膜片钳,其使用384-孔PatchPlate™基板。

[1205] 溶液和纳米抗体处理

[1206] 胞外溶液含(以mM计):138 NaCl,2.7 KCl,0.9 CaCl2,0.5 MgCl2,8 Na_2HPO_4,和1.5 KH_2PO_4(pH 7.3,利用NaOH,并且285-290mOsmolar)。胞内溶液含(以mM计):100葡糖酸钾,40 KCl,3.2 EGTA,5 HEPES和3.2 MgCl2(pH 7.3,利用KOH,并且300-315mOsmolar)。新鲜制备这些溶液,在4℃存储不超过一个月并且在使用前过滤。将选择的纳米抗体直接稀释在胞外溶液中以获得3μM样品溶液。通过转移300μL的3μM样品溶液来制备96孔样板并且进行平板上(up plate)稀释(1:3)。对于Kv1.3测定,将50μl的各样品转移至384孔板的纵列(Costar聚丙烯,#3657)。包括奎尼丁标准曲线,以及载体(低)和奎尼丁(高:300μM测定终浓度)对照。

[1207] 细胞制备

[1208] 在T-175细胞培养瓶(Greinerbio-one,#660160)中培养稳定表达全长人Kv1.3通道的中国仓鼠肺(CHL;Essen Bioscience)细胞系,使用标准培养基DMEM(Invitrogen,#41965),其含有10%FBS(HyClone,#SH3007103),1%非必需氨基酸(Invitrogen,#11140),1%丙酮酸钠(Invitrogen,#C11360),1%青霉素+链霉素(Invitrogen,#C10378),200μg/ml G418(Invitrogen,#10131),20mM HEPES(Invitrogen,#15630-114)和29mM KCl(Sigma,#P5405)。在于IonWorks(Essen Bioscience)上使用前,分别以25.000个细胞/cm^2或12.000个细胞/cm^2的密度接种细胞达2或3天。收获前的最佳细胞汇合率为50-80%。将细胞用20ml不含Ca^{2+}和Mg^{2+}的PBS(GibCo,#14190-094)洗涤并且用2ml胰蛋白酶/EDTA 0.25%(GibCo,#25200-056)在37℃解离6min。将细胞用10ml外部缓冲液(GibCo,#14040)稀释。将悬浮液转

移至15ml离心管并以200xg离心2分钟。将上清液移除并将团块重悬在4.5ml胞外缓冲液中。在利用5ml Corning Costar® stripette(Sigma-Aldrich,#CLS4487)约3次滴定后,再用200μl移液器进行另外70次滴定。将细胞悬浮液(密度为3-5M个细胞/ml)添加到IonWorks内的室皿(cell boat)并且启动实验。

[1209] IonWorks过程和测定

[1210] IonWorks自动化膜片钳电生理学的基本原理由Schroeder等(J Biomol Screen 8(1):50-64,2003)描述。其中概述的实验使用Finkel等(J Biomol Screen 11(5):488-96,2006)描述的群体膜片钳(PPC)构型。在所述测定中使用单细胞模式(HT)或群体(PPC)模式,这取决于K_v离子通道。在PPC模式中,记录自多至64个细胞/孔的电流的总体平均值。

[1211] 在内部溶液中使用100μg/ml两性霉素(Sigma,#A4888)实现电接入以获得穿孔膜片钳配置。初始将细胞保持在-80mV的保持电势达30s的时间。在对照条件中(在化合物添加前)进行以3Hz为脉冲间隔、达100ms的、从-70mV至+50mV的十五个去极化步骤(P1至P15)的脉冲串。然后,将纳米抗体孵育6至7min,之后使用相同的脉冲串进行第二次测量(如图8A中所示)。

[1212] IonWorks数据准入标准和数据分析

[1213] 如果符合以下孔和平板质量控制标准,则接受数据点:

[1214] 1)在化合物读数前和化合物读数后,个体密封阻抗>20MΩ

[1215] 2)个体峰Kv1.x电流振幅>500pA

[1216] 3)平板Z'值>0.4(当测定时)

[1217] 4)平板平均密封阻抗>30MΩ

[1218] 5)平板平均平均电流振幅>0.5nA

[1219] 6)在预期范围内的标准IC_{50}值

[1220] 使用IonWorks软件v.2.0.4.4.(Fluxion Biosciences)测量电流。Kv1.3电流被测量为门控步骤脉冲P1中的持续电流(图8B)。通过将存在化合物的情况下的电流除以化合物前的电流来量化化合物的作用。使用选择性hKv1.3通道阻断剂ShK-1aJ作为hKv1.3测定中的参比标准,而对于Kv1.5、Kv1.6和hERG测定,使用奎尼丁。然后通过使用以下等式将该百分比抑制值标准化:

[1221] $$\text{标准化\%I} = \frac{100 - \left[\left(\frac{\text{后}}{\text{前}}\right) \text{x } 100\right]}{\text{平均}\left[\left(\frac{\text{DMSO 后}}{\text{DMSO 前}}\right) \text{x } 100\right]}$$

[1222] 随后,相对最大阻断对照进一步将Kv1.3数据标准化以去除奎尼丁解锁的少量(~10%)残余外向电流的影响。使用IonWorks软件(Molecular devices)、Microsoft Excel(Microsoft)和Prism 6(GraphPad Software)来分析和提供IC_{50}值和电流。

[1223] 纳米抗体A0194009G09的代表性Kv1.3电流迹线显示强的浓度依赖性抑制,其中在最高测试剂量几乎完全阻断(图9A和9B)。被测量为标准化的平均$I_{持续}$的人Kv1.3通道的抑制的相关性浓度-响应曲线显示在图9C中。

[1224] 纳米抗体A019400003的代表性Kv1.3电流迹线显示对Kv1.3离子通道的两阶段调节作用,其中在低浓度(例如130pM),累积的脉冲间相互作用减弱(图10A),而在较高浓度

(例如100nM)则为抑制作用(图10B)。被测量为标准化的平均$I_{持续}$的人Kv1.3通道的抑制的相关性浓度-响应曲线显示在图10C中。相应的IC_{50}值在表B-4中给出。

[1225] 表B-4:在IonWorks上的单价人Kv1.3抑制性纳米抗体的表征

[1226]

纳米抗体 ID	平均 IC_{50}* (M)
A0194009G09	3.7E-08
A0194016B04	3.4E-08
A019400003	> 1 μM
参比化合物	**平均 IC_{50} (M)**
ShK-1aJ (Smartox, #08SHK001)	4E-10

[1227] (*)在IonWorks上产生的IC_{50}值(Kv1.3离子通道电流是在不存在化合物的情况下的电流的50%时的化合物浓度)

[1228] 4.4单价抗-Kv1.3纳米抗体对在用抗-CD3刺激后$CCR7^-CD45RA^-$T细胞的IFNγ生产和CD25表达的抑制

[1229] 在T细胞-激活测定中表征纯化的抗-Kv1.3纳米抗体。人T细胞首先使用RosetteSep(StemCell Technologies,#15061)收集自血沉棕黄层(来自健康志愿者,Bloodbank Gent),之后在Ficoll-Paque™ PLUS(GE Healthcare#17-1440-03)上富集。通过负选择使用生物素化的针对CD45RA(BD Bioscience#624008)和CCR7(BD Bioscence#624009)的抗体以及Dynabeads Biotin Binder(Invitrogen#110.47)分离CCR7-CD45RA-T细胞。之后在流式细胞测定中利用抗-CD3(eBioscience#12-0037-73);抗-CD8(BD Bioscience#345775);抗-CD4(BD Bioscience#345771);抗-CD45RO(BD Bioscience#555493);抗-CD45RA(BD Bioscience#550855);抗-大鼠IgG(Jackson ImmunoResearch Laboratories#112-116-143);抗-CD19(BD Bioscience#555413)和抗-人CCR7(R&D Systems#MAB197)标记的抗体检查群体的纯度。

[1230] 然后在涂覆有抗-CD3(eBioscience 16-0037-85;540ng/ml)的96-孔板上,以200000个细胞/孔的浓度,在不存在或存在抗-Kv1.3抗体的连续稀释液和ShK阳性对照(Smartox,#08SHK001)的情况下刺激分离的$CCR7^-CD45RA^-$T细胞。72h后,利用ELISA中的抗-人IFNγ抗体捕获(BD Bioscence#551221)结合生物素化的抗-人IFNγ(BD Bioscience,#554550)和链霉亲和素-HRP(Dakocytomation#P0397)作为检测,测量IFN-γ生产(图11A-11B)。

[1231] 此外,还在流式细胞术中使用抗-CD25抗体(BD Pharmingen,目录号557138)测量了CD25表达(图11C-11D)。A019400003纳米抗体不阻断T-细胞的刺激,而A0194009G09和A0194020A06明显抑制响应,然而与ShK相比效价较低。

[1232] 抗-Kv1.3单价纳米抗体的平均抑制IC_{50}值显示在表B-5中。

[1233] 表B-5:单价抗-Kv1.3纳米抗体对在用与平板结合的抗-CD3刺激后$CCR7^-CD45RA^-$ T细胞的IFNγ分泌和CD25表达的抑制

[1234]

VHH ID/化合物	IC_{50}(以M计)IFNγ读数	IC_{50}(以M计)CD25读数
不相关的Nb	无效果	无效果
MgTX	9,4E-11	无拟合
ShK	7,6E-11	2,7E-10
A0194009G09	4,7E-08	6,2E-08
A019400003	无效果	无效果
A01940020A06	3,0E-08	3,6E-08

[1235] 实施例5:多价Kv1.3阻断纳米抗体的生产和筛选

[1236] 5.1构建二价和三价、单特异性和双特异性形式

[1237] 为了增加效价和/或效力,通过遗传工程构建二价和三价分子。利用结构单元之间的35GS接头将两个或三个纳米抗体在遗传上连接在一起并且随后在毕赤酵母中根据标准条件表达。如表A-6中所列出的,制备不同的多价构建体。

[1238] 5.2多价抗-Kv1.3纳米抗体与CHO细胞上表达的人、食蟹猴和大鼠Kv1.3的结合

[1239] 二价和三价构建体与人、食蟹猴和大鼠Kv1.3的结合如实施例4.1中所述进行,并且呈现在图12A-12D中。数据指示,与其单价对应物相比,制备的变体与所有靶标的结合都得到提高(见图3)。获得自剂量响应曲线的EC_{50}值显示在表B-6中。

[1240] 表B-6:如在FACS中确定的抗-Kv1.3多价纳米抗体与CHO细胞上表达的食蟹猴、大鼠和人Kv1.3的结合的EC_{50}(M)

[1241]

VHH ID	**CHO 食蟹猴 Kv1.3**	**CHO 大鼠 Kv1.3**	**CHO 人 Kv1.3**
A019400004	4.4E-10	1.1E-09	2.2E-09
A019400013	2.4E-10	4.9E-10	3.2E-10
A019400014	4.1E-10	7.4E-10	1.1E-09
A019400015	3.1E-10	4.4E-10	6.6E-10

[1242] 5.3多价抗-Kv1.3纳米抗体抑制125I玛格毒素与在CHO细胞上表达的食蟹猴Kv1.3的结合

[1243] 如在实施例3.3和实施例4.2中所述那样研究不同的形式对玛格毒素与食蟹猴Kv1.3结合的抑制(图13A-13E)。抗-Kv1.3纳米抗体完全阻断150pM I125玛格毒素与食蟹猴Kv1.3的结合。背景(BG)是不添加I125玛格毒素的对照条件。观察到与其单价对应物相比,效价的明显提高(图4)。获得的IC_{50}值的概览显示在表B-7中。

[1244] 表B-7:抗-Kv1.3多价纳米抗体抑制放射性标记的125I-MgTX与CHO细胞上表达的食蟹猴Kv1.3的结合

[1245]

VHH ID/化合物	IC_{50} (以 M 计)
A019400013	6.6E-10
A019400004	6.4E-10
A019400012	5.0E-10
A019400014	6.1E-10
A019400015	2.0E-10
A019400032	5.6E-10
ShK-1aJ (Smartox，#08SHK001)	2.4E-10

[1246] 5.4在表达人Kv1.3的HEK293H细胞和表达Kv1.3的CHL细胞上的多价Kv1.3抑制性纳米抗体的电生理学表征

[1247] IonFlux™

[1248] 在人Kv1.3上，在IonFlux™自动化膜片钳中，使用表达Kv1.3的HEK293H细胞，在电生理学上表征选择的纳米抗体。经由电生理学记录评估纯化的纳米抗体对人Kv1.3的调节作用的完整过程在实施例3.2和4.3中给出。应用时程方案以评估纳米抗体对由去极化脉冲方案引起的钾电流的效价(IC_{50})(图2A)。在“洗脱”实验中，在120s期间施用高的单剂量的纳米抗体(300nM)，接着连续灌注胞外缓冲液达至少5min，以便评估清除期间电流恢复的速率。在这些实验中，使用群体和单细胞自动化膜片钳两者来记录电流振幅。

[1249] 选择的纳米抗体A019400009、A019400012和A019400014产生浓度依赖性抑制，在最高剂量部分至完全阻断，并且在利用胞外缓冲液的至少5min清除后不能观察到电流恢复(图14-16)。相应的IC_{50}值在表B-8中给出。

[1250] 表B-8:多价人Kv1.3通道抑制剂的表征

[1251]

纳米抗体 ID	纳米抗体形式	平均 IC_{50} *(M)
A019400009	二价	7.3E-10
A019400012	双互补位	4.2E-09
A019400014	双互补位	1.4E-08
参比化合物		**平均 IC_{50} (M)**
ShK-1aJ (Smartox，#08SHK001)		7.6E-11

[1252] (*) IonFlux™系统上产生的IC_{50}值(Kv1.3离子通道电流是在不存在化合物的情况下的电流的50％时的化合物浓度)

[1253] Ion Works

[1254] 在人Kv1.3上，在IonWorks自动化穿孔膜片钳上，使用表达Kv1.3的中国仓鼠肺(CHL)细胞，在电生理学上表征选择的纳米抗体。经由电生理学记录评估纯化的纳米抗体对人Kv1.3的调节作用的过程在实施例4.3中给出。采用重复的门控电压-命令方案以确定纳米抗体效价(IC_{50})。Kv1.3电流被测量为第一门控步骤脉冲P1中的持续电流(见图8)。

[1255] 在室温自八点浓度-响应曲线计算半最大抑制浓度(IC_{50})，各浓度n＝4。通过将在化合物存在的情况下的电流除以化合物前的电流来量化化合物的作用。在hKv1.3测定中，使用选择性hKv1.3通道阻断剂ShK-1aJ(Smartox，#08SHK001)作为参比标准。然后将该百分比抑制值标准化，如实施例4.3中所述。然后，相对最大阻断对照进一步将Kv1.3数据标准化以去除ShK-1aJ解锁的少量(～10％)残余外向电流的影响。使用IonWorks软件v.2.0.4.4.(Molecular devices)、Microsoft Excel(Microsoft)和Prism 6(GraphPad Software)来分析和提供IC_{50}值和电流。

[1256] 结果显示在图17至22中。纳米抗体A019400004的Kv1.3电流迹线显示对Kv1.3离子通道的两阶段调节作用，在低浓度(例如130pM)，累积的脉冲间相互作用减弱(图17A)，而在较高浓度(例如100nM)，为抑制作用(图17B)。测量为标准化的平均$I_{持续}$的人Kv1.3通道的抑制的相关性浓度-响应曲线显示在图17C中。

[1257] 多价纳米抗体A019400009、A019400012、A019400014、A019400015和A019400032的代表性Kv1.3电流迹线显示浓度依赖性抑制，在最高测试剂量部分至完全阻断(分别见图18A-18B至22A-22B)并且测量为标准化的平均$I_{持续}$的人K_v1.3通道的抑制的相关性浓度-响应曲线分别显示在图18C至22C中。IC_{50}值在表B-9中给出。

[1258] 表B-9：人Kv1.3通道抑制剂的表征

[1259]

纳米抗体 ID	纳米抗体形式	平均 IC_{50}* (M)
A019400004	二价	> 1 μM
A019400009	二价	8.1E-10
A019400012	双互补位	4.2E-09
A019400014	双互补位	1.4E-08
A019400015	三价	8E-10
A019400032	二价	1.2 E-09
参比化合物		**平均 IC_{50} (M)**
ShK-1aJ (Smartox， #08SHK001)		4E-10

[1260] (*)IonWorks上产生的IC_{50}值(Kv1.3离子通道电流是在不存在化合物的情况下的电流的50％时的化合物浓度)

[1261] 5.5多价抗-Kv1.3纳米抗体对在用抗-CD3刺激后CCR7 $^-$CD45RA$^-$ T细胞的IFNγ生产和CD25表达的抑制

[1262] 评估二价和三价构建体对在用抗-CD3刺激后CCR7 $^-$CD45RA$^-$ T细胞激活的抑制。使

用与以上描述的相同的测定设定(见实施例4.4)。获得的结果概述在表B-10和图23A-23F中。形式化的二价(A019400013)和三价(A019400015)纳米抗体以与ShK相比类似的效价抑制IFNγ分泌和CD25表达。双互补位纳米抗体(A019400012和A019400014)的效价稍低。

[1263] 表B-10:在多价抗-Kv1.3纳米抗体对用与平板结合的抗-CD3刺激后CCR7 $^-$CD45RA$^-$ T细胞的IFNγ分泌和CD25表达的抑制。

[1264]

VHH ID/化合物	IC_{50} (以 M 计) IFNγ 读数	IC_{50} (以 M 计) CD25 读数
A019400004	无效果	无效果
A019400013	8,3E-11	1,2E-10
A019400015	3,2E-11	5,9E-11
A019400012	3,1E-10	3,1E-10
A019400014	3,2E-10	1,1E-10
A019400032	6,9E-11	1,2E-10
ShK-1aJ (Smartox, #08SHK001)	6.5E-11	2.2E-10

[1265] 实施例6:定位抗-Kv1.3纳米抗体的结合表位

[1266] 为了确定属于不同的B-细胞系的纳米抗体的结合表位;在流式细胞术中检查抗-Kv1.3纳米抗体与在HEK293H细胞上表达的突变体Kv1.3构建体的结合。在这些突变体中,第一胞外环(EL1)被不相关的氨基酸片段代替。利用荧光标记的蝎毒素(rAgitoxin-2-Cys-TAMRA(Alomone Labs#RTA-420-T))在流式细胞术中评估这些构建体的表达(见图24)。如实施例4.1中所述那样进行实验,不同之处在于使用表达Kv1.3EL1突变体而不是WT人Kv1.3的细胞。评估的样品中没有一个显示可检测的与Kv1.3EL1突变体的结合(数据未显示)。

[1267] 实施例7:变构结合

[1268] 为了评估毒素ShK和纳米抗体之间对于结合Kv1.3的竞争,使用过表达人Kv1.3的HEK293H细胞和作为背景细胞系的亲本HEK293H细胞来进行FACS竞争实验。作为检测试剂,使用FAM-标记的ShK(6-FAM-AEEAc-列指海葵神经毒素(ShK)(Bachem,H-6088,1046522,PRT00000366/01/01))。为了设定测定,首先在HEK293H Kv1.3细胞上进行一系列标记的Shk-FAM的滴定以确定结合的EC_{50}值。为了确定变构竞争,因此在饱和浓度工作,在竞争实验中以100x EC_{50}浓度(70nM)使用标记的ShK-FAM。

[1269] 简言之,将ShK或纳米抗体的连续稀释液与标记的毒素一起添加至96孔板中的200000个细胞。4℃孵育90分钟后,将细胞洗涤三次,之后在FACS Canto(Becton Dickinson)上进行读数。首先,如由分散特征曲线确定的,在完整的细胞上设定第一门控。接着,由TOPRO染色(5nM,Molecular probes,T3605)通过其荧光特征曲线将死亡的细胞排除。结果提供在图25中。单价A019400003和A0194009G09仅部分阻断标记有FAM的ShK与Kv1.3的结合,而未标记的ShK完全阻断结合,这指示单价纳米抗体与ShK毒素变构竞争。纳米抗体阻断ShK与人Kv1.3的相互作用的抑制百分比显示在表B-11中。

[1270] 表B-11:FACS竞争测定:高浓度的ShK-Fam(70nM)和抗-Kv1.3纳米抗体之间对于结合HEK 293H hu Kv1.3细胞的竞争

[1271]

	%抑制
A019400003	87,13
A0194009G09	40,79
ShK(未标记的)	102,27

[1272] 实施例8:半衰期延伸的探索

[1273] 将Alb11(一种结合人血清白蛋白的纳米抗体)连接至多价Kv1.3纳米抗体以增加形式化的分子的体内半衰期(WO 06/122787)。制备不同的形式,其包括不同组成的纳米抗体的不同定位。探索的形式的综述显示在表A-3中。

[1274] 因为人血清白蛋白(HSA)与Alb11纳米抗体的结合可能影响(多价)纳米抗体的效价,所以在存在HSA的情况下在若干测定中表征半衰期延长的纳米抗体(见以下的实施例8.3、8.4和8.5)。

[1275] 8.1在FACS中评估Alb11纳米抗体的定位

[1276] 与实施例4.1中所述类似地,在流式细胞测定中探索半衰期延长的抗-Kv1.3纳米抗体与CHO细胞上表达的食蟹猴和大鼠Kv1.3的结合(图26A-26B)。该测定中获得的EC_{50}值列在表B-12中。

[1277] 8.2使用自动化膜片钳电生理学评估Alb11纳米抗体的定位

[1278] 在人Kv1.3上,在IonFlux™自动化膜片钳上,使用表达Kv1.3的HEK293H细胞,在电生理学上表征半衰期(HLE)延长的纳米抗体。经由电生理学记录评估纯化的纳米抗体对人Kv1.3的调节作用的完整过程在实施例4.3和5.4中给出。应用时程方案以评估纳米抗体对由去极化脉冲方案引起的钾电流的效价(IC_{50})(如图2A中所示)。在"洗脱"实验中,在120s期间应用高的单剂量,接着连续灌注胞外缓冲液达至少5min;以评估清除期间电流恢复的速率。在该实验中,使用单细胞自动化膜片钳来记录电流振幅。

[1279] 选择的纳米抗体产生浓度依赖性抑制,在最高剂量完全阻断(图27A-27B),并且在利用胞外缓冲液的至少5min清除后观察不到电流恢复(图27C)。三价纳米抗体A019400029的IC_{50}值为3.8E-09M。

[1280] 8.3在结合FACS中人血清白蛋白对效价的影响

[1281] 如实施例4.1中所述,在流式细胞测定中评估半衰期延长的纳米抗体与在CHO细胞上表达的食蟹猴和大鼠Kv1.3的结合。此外,将HSA(50μM;Sigma,目录号A8763)添加至测定期间使用的所有试剂和缓冲液以允许HSA与Alb11结合(图26C-26D)。EC_{50}值显示在表B-12中。

[1282] 表B-12:在FACS测定中在不存在和存在HSA的情况下半衰期延长的纳米抗体的结合Kv1.3(食蟹猴和大鼠)的EC_{50}(M)值

[1283]

构建体 ID	对食蟹猴 Kv1.3 的 EC_{50}	对大鼠 Kv1.3 的 EC_{50}
A019400013	3,3E-10	7,04E-10
A019400013 + HSA	4,5E-10	8,5E-10
A019400023	9,4E-10	1,2E-09
A019400023 + HSA	2,1E-09	3,7E-09
A019400024	8,1E-10	1,3E-09
A019400024 + HSA	1,6E-09	3,2E-09
A019400027	4,6E-10	8,3E-10
A019400027 + HSA	8,1E-10	2,0E-09
A019400025	7,8E-10	1,1E-09

[1284]

构建体 ID	对食蟹猴 Kv1.3 的 EC_{50}	对大鼠 Kv1.3 的 EC_{50}
A019400025 + HSA	7,6E-09	2,3E-08
A019400026	4,4E-10	7,2E-10
A019400026 + HSA	2,1E-09	7,3E-09
A019400028	7,2E-10	1,2E-09
A019400028 + HSA	5,8E-09	2,0E-08

[1285] 8.4在125I玛格毒素竞争中人血清白蛋白对效价的影响

[1286] 还评估了在存在HSA的情况下半衰期延长的纳米抗体同125I玛格毒素在结合CHO细胞上表达的食蟹猴Kv1.3方面的竞争，如之前在实施例4.2和5.3中所述。首先，评估25μM HSA(Sigma，目录号A8763)对放射性标记的I125玛格毒素的结合的影响，以确认HSA不影响I125 MgTX的剂量响应曲线(数据未显示)。接着，在不存在和存在25μM HSA的情况下进行竞争以用于比较(Sigma，目录号A8763)。图28中呈现的数据显示HSA不影响构建体的效价。IC_{50}值显示在表B-13中。

[1287] 表B-13:在存在和不存在HSA的情况下在125I MgTX竞争测定中半衰期延长的纳米抗体的IC_{50}值

[1288]

构建体 ID	对食蟹猴 Kv1.3 的 IC_{50}
A019400029	9.0E-10
A019400029 + HSA	1.4E-09

[1289] 8.5在T细胞测定中人血清白蛋白对半衰期延长的纳米抗体效价的影响

[1290] 还在T细胞测定中测试了半衰期延长的纳米抗体，如实施例5.5中所述。在不存在和存在10μM HSA(Sigma,Cat A8763)的情况下测试纳米抗体(见图29)。获得的以IFNγ和CD25读数计的IC_{50}值显示在表B-14中。

[1291] 表B-14:在存在和不存在HSA的情况下在T细胞激活测定中半衰期延长的纳米抗体对于IFNγ生产和CD25表达的IC_{50}值

[1292]

VHH ID/化合物	IC_{50}(以M计)IFNγ读数	IC_{50}(以M计)CD25读数
A019400013	8,3E-11	1,2E-10
A019400013+HSA	3,1E-11	3,7E-11
A019400032	6,9E-11	1,2E-10
A019400032+HSA	8,6E-11	3,3E-10
A019400024	1,9E-10	1,4E-10
A019400024+HSA	6,6E-10	5,5E-10
A019400028	1,0E-10	1,4E-10
A019400028+HSA	2,7E-09	5,1E-09
A019400027	3,8E-10	6,4E-10
A019400027+HSA	9,8E-10	3,4E-09
A019400026	3,6E-10	1,1E-10
A019400026+HSA	1,8E-09	3,2E-10
A019400029	1.9E-10	1.2E-10
A019400029+HSA	6,2E-10	2,7E-10
ShK	1,4E-10	7,3E-10
ShK+HSA	2,7E-11	3,8E-11

[1293] 8.6在表面等离子共振(SPR)中人和大鼠HSA结合

[1294] 在SPR(表面等离子共振)中在BIAcore T100仪器上评估半衰期延长的形式与人和大鼠血清白蛋白(SA)的结合。为了比较，还测试了单价Alb11纳米抗体与人和大鼠SA的结合。

[1295] 简言之，将人和大鼠HSA(Sigma;#8763和#A6272)分别以320和2978RU直接固定在CM5芯片上。然后以不同浓度(1.6nM至1000nM)注射纳米抗体达120s并且允许解离900s。使用BIAcore T100 Evaluation软件V2.0.3进行结合曲线的评估。通过拟合1:1相互作用模型来进行动力学分析(朗缪尔(Langmuir)结合)(R_{max}＝总的;R_I＝恒定，偏移＝0)。获得的K_D值可以在表B-15中找到。

[1296] 表B-15:HLE纳米抗体与人和大鼠血清白蛋白的结合

[1297]

	人 SA			大鼠 SA			大鼠的 K_D / 人的 K_D
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	
A019400029	4.0E+05	6.3E-03	1.6E-08	1.1E+05	4.9E-01	4.5E-06	281
ALB00011	6.0E+05	1.6E-03	2.8E-09	2.8E+05	2.3E-01	8.3E-07	296

[1298] 实施例9:抗-Kv1.3纳米抗体对在抗-CD28和抗-CD3刺激后人PBMC的IFNγ生产的作用

[1299] 评估抗-Kv1.3抑制性纳米抗体对与平板结合的抗-CD3/CD28刺激的PBMC的细胞因子分泌的作用。包括ShK作为参比化合物(图30)。此种利用抗-CD3和抗-CD28的对T-细胞的共刺激反映如急性感染期间遇到的强的免疫刺激。利用抗-CD3的单个刺激模仿与例如自身免疫病期间的情况相似的相当中度的免疫刺激。

[1300] 简言之,首先使用RosetteSep(StemCell Technologies,#15061)自血沉棕黄层(来自健康志愿者,Bloodbank Gent)收集PBMC,之后在Ficoll-Paque™ PLUS(GE Healthcare#17-1440-03)上富集。之后在流式细胞测定中,利用抗-CD3(eBioscience#12-0037-73);抗-CD8(BD Bioscience#345775);抗-CD4(BD Bioscience#345771);抗-CD45RO(BD Bioscience#555493);抗-CD45RA(BD Bioscience#550855)和抗-CD19(BD Bioscience#555413)荧光标记的抗体检查群体的纯度。然后在抗-CD3(eBioscience 16-0037-85;540ng/ml)涂覆的96-孔板上,以200 000个细胞/孔的浓度,在不存在或存在抗-CD28(1μg/ml,Sanguin,M1650)和抗-Kv1.3纳米抗体的连续稀释液或ShK参比化合物的情况下刺激分离的PBMC。72h后,利用ELISA中的抗-人IFNγ抗体捕获(BD Bioscence#551221)联合生物素化的抗-人IFNγ(BD Bioscience,#554550)和链霉亲和素-HRP(Dakocytomation#P0397)作为检测来测量IFN-γ生产。

[1301] 如图30中所示,抗-Kv1.3纳米抗体不阻断在抗-CD28和抗-CD3刺激后人PBMC的IFNγ生产,但是显示抑制这些原代细胞的单一抗-CD3刺激。

[1302] 实施例10:通过常规平面膜片钳电生理学测量的Kv1.3抑制性纳米抗体对Kv1.3离子通道的电生理学性质(作用模式)的作用

[1303] 评估HLE纳米抗体A019400029对Kv1.3 K^+通道的电生理学性质的作用。通过常规平面膜片钳电生理学,使用过表达Kv1.3的CHL细胞进行电流记录。以下给出该过程以及详细的电压命令方案。

[1304] 溶液和纳米抗体处理

[1305] 胞外溶液含(以mM计):140 NaCl,5 KCl,2 CaCl2,1 MgCl2,10 HEPES,10葡萄糖(pH 7.4,利用NaOH,并且310-330mOsmolar)。胞内溶液含(以mM计):140 KCl,1 MgCl2,20 HEPES,1 EGTA(pH 7.3,利用KOH,并且295-310mOsmolar)。将这些溶液过滤并且在4℃存储不超过6周。在记录的每一天,将选择的纳米抗体的等分试样用含0.1%BSA(Sigma,#A4503)的胞外溶液稀释以提供10nM的终浓度。

[1306] 细胞制备

[1307] 在T-175细胞培养瓶(Greinerbio-one,#660160)中培养稳定表达全长人Kv1.3通道的中国仓鼠肺(CHL;Essen Bioscience)细胞系,使用标准培养基DMEM(Invitrogen,#

41965)，所述培养基含有10％FBS(HyClone，#SH3007103)，1％非必需氨基酸(Invitrogen，#11140)，1％丙酮酸钠(Invitrogen，#C11360)，1％青霉素+链霉素(Invitrogen，#C10378)，200μg/ml G418(Invitrogen，#10131)，20mM HEPES(Invitrogen，#15630-114)和29mM KCl(Sigma，#P5405)。收获前的最佳细胞汇合率为50-80％。将所述细胞用20ml不含Ca2+和Mg2+的PBS(GibCo，#14190-094)洗涤并且利用2ml胰蛋白酶/EDTA0.25％(GibCo，#25200-056)在37℃解离6min。将所述细胞用10ml含10％FBS，1％非必需氨基酸，1％丙酮酸钠，1％青霉素+链霉素，200μg/ml G418，20mM HEPES和29mM KCl的标准细胞培养基稀释。将悬浮液转移至15ml离心管并以200xg离心2分钟。除去上清液并将团块重悬在与以上描述的相同的培养基中。在记录前1或2天，将细胞以25.000个细胞/cm^2或12.000个细胞/cm^2的密度接种在聚-D-赖氨酸涂覆的玻璃盖玻片上。

[1308] 常规平面膜片钳电生理学

[1309] 将在聚-D-赖氨酸涂覆的玻璃盖玻片上培养的表达Kv1.3的CHL细胞置于灌注有胞外溶液的记录室中并且在Nikon Eclipse倒置显微镜上可视化。电流使用标准全-细胞电压-钳技术(Hamill等，Pflugers Arch 391:85-100，1981)，在室温使用Axopatch 200B放大器记录，使用数字数据1440A模拟-数字转化器(Molecular Devices)转化为数字信号，并且以5kHz过滤低通Bessel并且以10kHz数字化。当充以胞内溶液时，从Sutter P-97水平移液器拉出器上的硼硅酸盐玻璃移液器拉出记录电极，产生2-6MΩ的阻抗。在电压钳模式中通过手动吸入形成紧密密封(>1GΩ)后，命令电压设定至-80mV并且补偿移液器容量。使细胞膜破裂并且采用补偿电路以最小化容量瞬变现象(transient)和80-85％的系列阻抗误差(平均全细胞容量为15±3pF并且系列阻抗为6.0±2.3MΩ；n＝36)。使用提供有pClamp10软件的P/4方案减去漏流。膜电势不针对连接电势(4.1mV，如通过Clampex 10软件确定的)进行修正。用于阐明纳米抗体作用机制的对电压方案的描述提供在图注中。使用位置邻近记录室(～200μm)的连接至加压螺线管控制器(ALA Scientific Instruments，ALA-VM8/BPS-8阀控制系统)的微注射针来施加样品。通过观察细胞在转换后的小移动，确认正确定位。

[1310] 数据分析

[1311] 使用Boltzmann函数拟合激活-电导图：g_K/g_K max＝1/[1+exp($V_{1/2}$-V/k)]，其中g_K是相对于最大电导(gK max)标准化的电导，V1/2是半数通道被激活时的膜电势并且k是曲线的斜率。为了允许构建失活曲线，将电流相对由-80mV至+40mV的去极化所产生的电流(I_{max})进行标准化(I)并且针对调节脉冲电势作图。根据Boltzmann函数拟合失活曲线：I/Imax＝1/[1+exp(V-$V_{1/2}$)/k]，其中V是调节脉冲电势，$V_{1/2}$是半数通道失活时的膜电势并且k是斜率。电流振幅被确定为去极化脉冲期间的峰值外向电流或当作最后5ms的电压步骤期间的平均振幅的持续电流。通过以下方式量化纳米抗体或载体对照的作用：首先将在孵育期结束时在存在治疗的情况下的KV1.3电流振幅除以添加前对照期结束时的KV1.3电流振幅，然后乘以100，得到％对照电流值。％抑制通过从100减去％对照电流来确定。所有数据分析都使用Axon pClamp10，Microsoft Excel v7.0和GraphPad Prism v5.0进行。自失活的恢复和/或抑制研究使用采用以下等式标准化的电流：％恢复＝($P2_{峰}$-$P1_{持续}$)/($P1_{峰}$-$P1_{持续}$)x100，其中$P2_{峰}$是来自测试脉冲的最大电流，$P1_{持续}$是调节脉冲结束时的电流振幅并且$P1_{峰}$是来自调节脉冲的最大电流(见图34)。

[1312] 电压方案和结果

[1313] 对激活的电压依赖性的作用是通过确定纳米抗体施用前和5分钟A019400029孵育后的电流电压关系来评估。在不存在(图31B)和存在(图31C)10nM A019400029的情况下,通过以30s为间隔、以10mV为步幅的从-80mV的保持电势至+50mV的500ms去极化脉冲激发Kv电流。电压方案的示意图在图31A中给出。分析中使用的数据点代表峰电流振幅,如图31B中所示(箭头)。为了确定阻断的电压依赖性,进行在各测试电势的I-V图和部分阻断的计算(数据未显示)。进行Boltzmann分析(G/V)以测量对激活门控的作用。

[1314] 为了评估A019400029对在CHL细胞中稳定表达的人Kv1.3通道上的Kv1.3电流的关联和清除的作用,通过每15s一次的从-80mV至+40mV的测试脉冲激发Kv1.3电流。测试脉冲持续时间为20ms或200ms以确定阻断的动力学是否依赖于激活/失活的周期(图32A-B)。在对照条件下(在化合物添加前)并且在3至5min 10nM A019400029孵育期间进行记录,之后是化合物清除。然后针对不同的时间点将峰和持续电流振幅作图。此外,为了研究A019400029对失活的电压依赖性的作用,在利用A019400029的3至5分钟孵育期间将细胞保持在-80mV或-50mV。通过每15s一次的从-80mV至+40mV的200ms测试脉冲,激发电流(图33A-B)。然后针对不同的时间点将峰和持续电流振幅作图。

[1315] 施用10nM A019400029在通道激活后显著增加电流衰减,但是没有改变激活的电压依赖性(图31C)。当通道被反复门控时,抑制性纳米抗体A019400029产生Kv1.3电流的累积阻断。在各脉冲内,观察到早期峰和持续电流两者的抑制,然而对持续电流的作用更加快和显著。当采用较短的脉冲时,纳米抗体阻断效果的开始速率较慢。在用胞外缓冲液清除后不能观察到电流恢复。抑制不要求通道失活(图32)并且在纳米抗体孵育期间使用不同的脉冲持续时间和保持电势显示由A019400029引起的抑制似乎依赖于通道门控(图33)。

[1316] 自两个脉冲间电势(-80mV和-50mV;图34C)的失活的恢复使用标准可变间隔空隙脉冲方案测量(如图34A中所示)。初始是自-80mV至+40mV的1s脉冲(P1),之后在0.5至30s的间隔后是从-80mV至+40mV达150ms的第二脉冲(P2)。在不存在和存在10nM A019400029的情况下的代表性迹线在图34B中给出。计算恢复百分比(如上所述)并且针对脉冲间隔作图以显示失活的恢复(图34C)。在存在A019400029的情况下,当采用-80mV的脉冲间电势时,可以观察到自失活的恢复和抑制两者,而在施用-50mV的脉冲间电势时,可以检测到恢复的衰减。因此,似乎10nM的A019400029的抑制的减轻是电压依赖性的(图34)。

[1317] 实施例11:通过自动化膜片钳电生理学测量的Kv1.3抑制性纳米抗体对Kv1.3、Kv1.5、Kv1.6和Kv11.1 K^+(hERG)通道的比较药理学

[1318] 由表达全长Kv1.3、Kv1.5和hERG K^+通道的中国仓鼠肺(CHL)细胞系或瞬时转染有Kv1.6cDNA的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞(ChanTest EZcells™ TT,#CT7220)产生电生理学记录。在穿孔膜片钳结构中使用IonWorks Quattro仪器进行针对hERG和Kv1.6的单细胞(HT)膜片钳或群体(PPC)膜片钳。更详细的过程连同这些实验中使用的细胞培养条件、细胞制备、胞内和胞外溶液的组成在实施例4中说明。然而,冷冻的人Kv1.6-CHO EZcells™ TT在37℃水浴中快速解冻并被转移至50ml锥形管中。将10ml含10%FBS(HyClone,#SH3007103)和1%青霉素+链霉素(Invitrogen,#C10378)以及细胞的生长培养基Ham's/F12(GibCo,#31765-027)以250xg离心5min。将团块重悬在新鲜的20ml新鲜的培养基中并且滴定以分散细胞块。将细胞悬浮液(以3-5M个细胞/ml的密度)添加至IonWorks内的室皿,然后启动实验。

[1319] 额外的注意事项:对于hERG记录,胞内溶液含(mM):140 KCl,1 MgCl2,1 EGTA,20 HEPES(pH 7.3,利用CsOH,并且300-315mOsmolar)。在对照条件下(在化合物添加前)通过以3Hz为脉冲间隔的达100ms的从-70mV至+50mV的十五个去极化步骤的脉冲串引起Kv1.3、Kv1.5和Kv1.6电流。在每串之前,电压箝位在-80mV的保持电势。通过每3s一次的从-70mV的V_H至+40mV达1sec、然后至-30mV达1s、然后至-70mV的五个脉冲的脉冲串引起hERG电流。电压方案的示意图在图35中给出。然后将纳米抗体孵育6至7min,之后使用相同的脉冲串进行第二次测量。利用重复的门控电压命令,在8个浓度(每个浓度多至4个孔)测试选择的纳米抗体。

[1320] 如果满足以下孔和平板质量对照标准,则接受数据点。

[1321] A)Kv1.3和Kv1.5

[1322] 7)化合物读数前和化合物读数后的个体密封阻抗>20MΩ

[1323] 8)个体峰Kv1.x电流振幅>500pA

[1324] 9)平板Z'值>0.4(测定时)

[1325] 10)平板平均密封阻抗>30MΩ

[1326] 11)平板平均平均电流振幅>0.5nA

[1327] 12)预期范围内的标准IC_{50}值

[1328] B)hERG和Kv1.6

[1329] 1)化合物读数前和化合物读数后的个体密封阻抗>50MΩ

[1330] 2)个体峰hERG末尾电流振幅>150pA或峰Kv1.6外向电流振幅>400pA

[1331] 3)平板平均密封阻抗>100MΩ

[1332] 4)平板平均平均电流振幅>0.3nA

[1333] 首先,使用相同的方案,在对照条件下并且在与纳米抗体孵育6至7min的时间后测量电流。Kv1.3、Kv1.5和Kv1.6电流被测量为第一门控步骤脉冲P1和脉冲15中的峰和持续电流。在自脉冲P5起的末尾步骤中的峰处测量hERG电流(如图35中所示)。通过将在存在化合物的情况下的电流除以化合物前的电流来量化化合物的作用。然后,将该百分比抑制值标准化,如实施例4中所述。然后,进一步将Kv1.3和Kv1.5数据相对于最大阻断对照标准化以去除由奎尼丁解锁的少量(~10%)残余外向电流的影响。对于Kv1.6,在分析前,将小的(平均电流0.24nA)非特异性外向电流从所有电流中减去。

[1334] 基于对抑制通道所需的纳米抗体浓度的比较,所有选择的纳米抗体都展示显著的对Kv1.3的选择性(即大于1.000倍),没有针对Kv1.5、Kv1.6和hERG K^+通道的脱靶效应的证据。在所有其他通道中,测试的最高浓度(即1μM)的最大阻断都小于50%(图36)。

[1335] 实施例12:在迟发型超敏反应(DTH)大鼠模型中评估抗-Kv1.3纳米抗体

[1336] 迟发型超敏反应(DTH)反应是响应于主要由皮肤归巢效应记忆T细胞介导的皮肤敏感和反应性半抗原如2,4-二硝基氟苯(DNFB)的激发的T细胞介导的免疫性的表达(Azam P等,J Invest Dermatol 127(6):1419-29,2007;Matheu MP等,Immunity 29(4):602-14,2008)。电压门控的钾通道Kv1.3在T细胞中表达,并且在保持T细胞激活中是重要的(主要是效应记忆T细胞)。

[1337] 为了体内概念验证,评估抗-Kv1.3纳米抗体对DNFB引发的Wistar大鼠中的迟发型超敏反应的效力。如下引发大鼠中的DTH反应(见图37):在第0天(生活开始(start of in-

life))和第1天,将制备于4:1丙酮/橄榄油中的100μL的1%(重量/体积)DNFB涂覆至剃了毛的背部用于致敏。在第5天,用制备于4:1丙酮/橄榄油中的50μL的0.5%(重量/体积)DNFB在动物的右耳翼两侧上对动物进行激发。在激发前12小时和/或1小时,动物(n=10只大鼠/组)接受载体、参比化合物ShK或抗-Kv1.3纳米抗体(A019400029)的一次或两次皮下(s.c.)注射。作为阳性对照,将动物用地塞米松处理(局部,0.75mg,在激发后1小时和6小时)。在第5天在DNFB激发前,测量基线右耳翼厚度,并且在激发后24小时用载弹簧测微计测定净的耳肿胀反应。

[1338] 实验结果显示在图38中。用载体处理的对照动物显示平均0.280±0.037mm的右耳厚度的增加。来自在激发后1h和6h用地塞米松处理(局部)的阳性对照组的大鼠显示耳肿胀反应的明显减少(耳厚度平均增加0.027±0.017mm)。相比于载体,用两次皮下注射10μg/kg的参比化合物ShK处理的大鼠显示具有统计学显著性的耳肿胀反应的减小(耳厚度平均增加0.213±0.019mm)。相比于载体处理的动物,三个纳米抗体处理组也显示耳肿胀的相当的且显著的减小:(i)用两次注射(激发前12h和1h)等摩尔剂量的105μg/kg的半衰期延长的抗-Kv1.3纳米抗体A019400029处理的动物显示耳厚度平均增加0.178±0.013mm;(ii)用仅一次的A019400029施用(105μg/kg,激发前1h)处理的动物显示类似的耳肿胀反应(耳厚度平均增加0.184±0.033mm);(iii)用两次注射(激发前12h和1h)等摩尔剂量的69.3μg/kg的非半衰期延长的抗-Kv1.3纳米抗体A019400032处理的动物显示耳厚度平均增加0.195±0.038mm。在三个纳米抗体处理组中任意之间或在ShK处理的组和任意纳米抗体处理组之间不存在统计学显著性差异。

[1339] 结论是,与载体组相比,在与参比化合物ShK相比的等摩尔剂量,利用抗-Kv1.3纳米抗体的治疗导致大鼠中DTH反应的显著减小。这些结果凸显了抗-Kv1.3纳米抗体在自身免疫病中的免疫抑制潜能。

[1340] 实施例13:迟发型超敏反应(DTH)大鼠模型中的体内概念验证和标杆(benchmarking)研究

[1341] 评估抗-Kv1.3纳米抗体(A019400029)对Wistar大鼠中的DNFB引起的迟发型超敏反应的体内效力并与抗-Kv1.3肽毒素ShK(海葵毒素)相比。基于来源于之前在相同的DTH模型中获得的纳米抗体和ShK的结果(见实施例12)的非劣性边际,设计研究以证明具有80%效力(power)的纳米抗体相比于ShK的非劣性。如下引起大鼠中的DTH反应(见图37):在第0天(生活开始(start of in-life))和第1天,将制备于4:1丙酮/橄榄油中的100μL的1%(重量/体积)DNFB涂覆至剃了毛的背部用于致敏。在第5天,用制备于4:1丙酮/橄榄油中的50μL的0.5%(重量/体积)DNFB在动物的右耳翼两侧上对动物进行激发。在激发前12小时和/或1小时,动物(n=10只大鼠/组)接受载体、标杆化合物ShK或抗-Kv1.3纳米抗体的两次皮下(s.c.)注射。作为阳性对照,将动物用地塞米松处理(局部,0.75mg,在激发后1小时和6小时)。在第5天在DNFB激发前,测量基线右耳翼厚度,并且在激发后24小时用载弹簧测微计测定净的耳肿胀反应。

[1342] 实验结果显示在图39中。用载体处理的对照动物显示右耳厚度平均增加0.266±0.027mm。来自在激发后1h和6h用地塞米松处理(局部)的阳性对照组的大鼠显示耳肿胀反应的明显减小(耳厚度平均增加0.018±0.016mm)。相比于载体,两个皮下注射100μg/kg的参比化合物ShK导致具有统计学显著性的耳肿胀反应的减小(耳厚度平均增加0.136±

0.024mm)。用等摩尔剂量的纳米抗体(1.05mg/kg)处理的大鼠显示耳肿胀的相当的且显著的减小(耳厚度平均增加0.120±0.022mm)。与标杆ShK组相比,该反应在统计学上是非劣性的。另一方面,与100μg/kg的标杆ShK组相比,在减小耳肿胀反应方面,用5倍的更高剂量的纳米抗体(5.25mg/kg)处理的大鼠以5%显著性水平显示统计学优越性(耳厚度平均增加0.102±0.014mm)。

[1343] 结论是,这些结果证明,对于治疗大鼠中的DTH反应,抗-Kv1.3纳米抗体优于ShK,并且凸显了其治疗自身免疫病的免疫抑制潜能。

[1344] 实施例14:在迟发型超敏反应(DTH)大鼠模型中的抗-Kv1.3纳米抗体的药物动力学

[1345] 在Wistar大鼠中的DNFB引起的迟发型超敏反应模型中确定抗-Kv1.3纳米抗体A019400029的药物动力学(见实施例12和实施例13)。给动物服用0.105、1.05或5.25mg/kg纳米抗体并且在用DNFB激发后的多个时间点分离血浆(n=4)。使用酶联免疫吸附测定(ELISA)测量血浆中的总纳米抗体浓度。简言之,在4℃用50μL/孔的内部纯化的抗-纳米抗体纳米抗体(0.5μg/mL)过夜包被96-孔微量滴定板(Maxisorp,Nunc,Wiesbaden,德国)。接着,抽吸平板并用PBS/1%酪蛋白在室温封闭1小时。在用PBS/0.05%Tween20将平板洗涤3次后,将样品1/10稀释并在室温(RT)将50μL稀释的样品在平板上孵育1小时同时以600rpm振动。将平板洗涤,并在室温在振动的同时添加50μL/孔的内部生物素化的抗-纳米抗体纳米抗体(0.05μg/mL,在PBS/0.1%酪蛋白中)达1小时。通过在室温在以600rpm振动的同时添加50μL/孔的辣根过氧化物酶(HRP)标记的链霉亲和素(1μg/mL,在PBS/0.1%酪蛋白中)达0.5小时来检测生物素化的抗-纳米抗体纳米抗体。在最后的洗涤步骤后,加入50μL的HRP-底物增强的可溶的3,3',5,5'-四甲基对二氨基联苯(esTMB,SDT,Brussels,Belgium)。测定的检测极限(LOD)为9.77ng/mL。

[1346] 图40显示在用DNFB激发后的不同时间点在个体动物中A019400029的血浆药物动力学特征曲线。记录2次重复测量的平均反应。报导的最高血浆浓度为0.105mg/kg用药组中的149.4ng/mL(激发后12小时);1.05mg/kg用药组中的5629.3ng/mL(激发后12小时)和5.25mg/kg用药组中的17227ng/mL(激发后8小时)。

[1347] 结论是,这些数据确认了动物在迟发型超敏反应大鼠模型中在用A019400029给药后的暴露,并且证明了该暴露是剂量依赖性的。

[1348] 实施例15:抗-Kv1.3纳米抗体A0194009G09的序列优化

[1349] 15.1序列优化:序列分析

[1350] 将亲本野生型纳米抗体序列突变以产生与人VH3-JH生殖系共有序列更为一致的纳米抗体序列。将框架区中在纳米抗体和人VH3-JH生殖系共有序列之间不同的具体氨基酸改变为人对应物,改变的方式是使得蛋白结构、活性和稳定性保持完整。基于A0194009G09和A0194020A06序列与VH3-23/JH5人生殖系的比对,特别地产生以下4种变体:A019400071、A019400072、A019400073和A019400074(分别为SEQ ID NO:514至517)。这些变体包括7个突变L11V、A14P、G19R、T62S、A74S、K83R和V89L(根据Kabat编号)。在这些变体中,位置53处的甲硫氨酸被谷氨酰胺(A019400071和A019400072)或丙氨酸(A019400073和A019400074)进一步置换。此外,变体A019400071和A019400073具有S94G突变并且变体A019400072和A019400074具有T97E突变。相应的氨基酸序列显示在表A-3和表A-9中。

[1351] 15.2在表达特征方面评估四种选择的人源化变体

[1352] 克隆、拷贝数确定和表达分析

[1353] 在该实施例中，我们描述了使用来自Invitrogen/RTC的市售系统将纳米抗体A019400071、A019400072、A019400073和A019400074克隆到巴斯德毕赤酵母X33中，其拷贝数确定以及在摇瓶和进料分批发酵中生产后的表达水平。这些三价纳米抗体中的亚基利用$(GGGGS)_n$接头进行头尾融合。

[1354] 使用gBlocks®（Integrated DNA Technologies）合成编码纳米抗体A019400071、A019400072、A019400073和A019400074的基因以用于毕赤酵母表达。纳米抗体序列在aMF信号肽序列(用于向培养基中分泌的来自酵母α配对因子的信号肽)的下游并且与其同框。pPICZa载体中的纳米抗体在AOX1甲醇诱导型启动子的控制下。

[1355] X-33柱的转化利用获得的表达载体根据'User manual for pPicZalphaA,B and C'(D版,110801,手册部分no.25-0148;Invitrogen)和Methods in Molecular Biology 2007(Humana Press Inc.)进行并且在含博来霉素(zeocin)的平板上选择克隆。随机挑取克隆并且划线在新的博来霉素平板上。进行qPCR以根据其拷贝数来给克隆分类。对于各纳米抗体构建体，基于qPCR拷贝数筛选测定，选择具有低和高拷贝数的克隆。接着，测试各构建体的代表性克隆在摇瓶中的表达水平，如图41中所示。该图显示在培养基样品的SDS-Page分析后的相对表达水平。在序列优化的形式(A019400071-74)中，各构建体的具有较高拷贝数的克隆显示较高的表达水平;对于亲本克隆(A019400031)，存在逆相关。

[1356] 经由培养基级别(2L)的发酵的生产

[1357] 使用复合培养基进一步评估不同的构建体在2L发酵罐级别的表达水平。在第一批和甘油给料批次期期间，之后在纳米抗体被分泌到发酵培养基中的MeOH诱导期期间，累积细胞生物质。5种不同构建体的评估的表达效价显示在表B-16中。插入的序列优化突变的组显著增加估计的产率。

[1358] 表B-16:SDS-Page分析后不同的纳米抗体构建体的估计的表达产率的概览

[1359]

构建体	发酵结束时的细胞湿重(g/L)	估计的产率 (g/L 无细胞培养基)
A019400031	430	0.04
A019400071	361	1.4
A019400072	368	0.8
A019400073	383	1.1
A019400074	436	0.9

[1360] 在效价测定中表征四种选择的人源化变体

[1361] 在如实施例4.4中所述的T-细胞激活测定中，将变体A019400071、A019400072、A019400073和A019400074与A019400031和ShK毒素进行比较。评估引入的突变对抑制在用抗-CD3刺激后CCR7-CD45RA-T细胞的IFNγ生产的能力的影响。在存在和不存在HSA(2.5μM)

的情况下进行测定。IC50值显示在表B-17中。在不存在和存在HSA的情况下都没有注意到具体突变的明显影响。

[1362] 表B-17:T-细胞激活测定中测量的选择的变体的效价分析

[1363]

构建体	IC50 (M)
A019400031	3,6E-11
A019400031 + HSA	1,9E-10
A019400071	9,6E-11
A019400071 + HSA	4,1E-10
A019400072	3,2E-10
A019400072 + HSA	6,7E-10
A019400073	1,4E-10
A019400073 + HSA	4,6E-10
A019400074	1,6E-10
A019400074 + HSA	5,7E-10
Shk	4,1E-11
Shk + HSA	1,3E-11

[1364] 表

[1365] 表A-1:单价抗-Kv1.3纳米抗体的氨基酸序列(“ID”涉及本文中所用的SEQ ID NO)

[1366]

名称	ID	氨基酸序列
A0194009B01	1	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCSASGLLFSVNSAGWYRQAPGKQRDFVARIRS GGSTNYADSVKGRFTISRDKATNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWRTGAYEYW GQGTLVTVSS
A0194009B06	2	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCSASGLLFSVNSAGWYRQAPGKQRDFVARIRS GGSTNYADSVKGRFTISRDKATNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWRTGAYEYW GQGTQVTVSS
A0194009G09_1	3	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRM GGSINYADTVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWRTGFYEYW GQGTQVTVSS
A0194009G09	495	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRM GGSINYADTVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWRTGFYEYW GQGTLVTVSS
A0194016A05	4	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCSASGLLFSVNSAGWYRQAPGKQRDFVARIRS GGSTNYADSVKGRFTISRDKATNTVHLQMNSLKPEDTAVYYCGSWRTGAYEY WGQGTLVTVSS
A0194016B04	5	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCSASGLLFSVNSAGWYRQAPGKQRDFVARIRS GGSTNYADSVKGRFTISRDKATNTLYLQMNNLKPEDTAVYYCSSWRTEAYEYW GRGTLVTVSS
A0194016B06	6	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCSASGLLFSVNSAGWYRQAPGKQRDFVARIRS GGSTNYADSVKGRFTISRDKATNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWRTGAYEHW GQGTLVTVSS
A0194016C03	7	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCSASGLLFSVNSAGWYRQAPGKQRDFVARIRS GGSTNYADSVKGRFTISRDKATNTLYLQVNNLKPEDTAVYYCSSWRTEAYEYW GRGTLVTVSS
A0194016C10	8	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCSASGLLFSVNSAGWYRQAPGKQRDFVARIRSS GSTNYADSVKGRFTISRDKATNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWRTGAYEYWG QGAQVTVSS

[1367]

名称	ID	氨基酸序列
A0194016F09	9	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSVNSAGWYRQAPGKQRDFVARIRS GGSTNYADSVKGRFTISRDKATNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWRTGAYEYW GQGTQVTVSS
A0194016F11	10	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCSASGLLFSVNSAGWYRQAPGKQRDLVARIRS GGSTNYADSVKGRFTISRDKATNTLYLQMNNLKPEDTAVYYCSSWRTEAYEYW GRGTQVTVSS
A0194016G07	11	EVQLVESGGGLVQAGGSLELSCSASGLLFSRNSVGWYRQAPGKKRDFVARIRSG GSTNYADSVKGRFIISRDNAKNTLYLQMNALKPEDTGVYYCSSWRTGAYEYWG QGTLVTVSS
A0194016G08	12	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCSASGLLFSANSAGWYRQAPGKQRDFVARIRS GGSTNYADSVKGRFTVSRDNAKNTMYLQMNGLKPEDTAVYYCSSWRTGAYEY WGQGTQVTVSS
A0194020A06	13	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKRREFVARIRM GGSINYADSVKGRFTVSRDNAKNMMYLQMNDLKPEDTAVYFCSGWREGFYEY WGQGTLVTVSS
A0194020A07	14	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRRAPGKQREFVARIRM GGSINYADSVKGRFTTSRDNAKNTIYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWREGFYEYW GQGTLVTVSS
A0194020B10	15	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCSASGLLFSVNSVGWYRRAPGKQREFVARLRTT GSTNYAQSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYYCSAWRIEAYEYWG QGTQVTVSS
A0194020C03	16	EVQLVESGGGLVQPGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRM GGSINYADSVKGRFTTSRDNAKNTIYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWREGFYEYW GQGTLVTVSS
A0194020C04	17	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRM GGSINYGDSVKGRFTVSRDIAKNTMYLQMNDLKPEDTAKYFCSSWREGFYEYW GQGTLVTVSS
A0194020F09	18	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRM GGSINYADSVKGRFTTSRDNAKNTIYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWREGFYEYW GQGTQVTVSS

[1368]

名称	ID	氨基酸序列
7257f0227ef9f636dc7630192ad6e1c2	19	EVQLVESAGGLVQAGGSPGLSSSDSGLLFSRHSAGWYRPAPGKRREFVARIRMGGSINYADSVKGRFTVSRDNAKNMMYLQMNDLKPEDTAVYFCSGWREGFYEYWGQGTQVTVSS
5e260b33fe6df6b5c8488d5a032f4852	20	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKRRELVARIRMGGSINYADSVKGRFTVSRDNAKNMMYLLMNDLNREYTAVYFCSGWREGFFEYWGQGTQVTVSS
afc519230558a133019113e9509a672d	21	EVQLVESGGGLVQAGGALGLPCSASGLLFIRNSASWYRQAPGKRREFVARIRMGGSINYADSVKGRFTVSRDNAKNMMYLQMIDLKPEDTTVYCCSGWREGFYEYWGQGTQVTVSS
728cbff15841abbeb52d482b0016f638	22	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRMGGSINYADSVKGRFTTSRDNAKNTIYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWREGFYEYWGQVTQVTVSS
f678139d1aa501f05ed990e993ff2875	23	EVQLVESGGGLAQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGRYRQAPGKRPEFFARVRMGGSINYADSVKGRFTVSRDNAKNMMYLQMNDLKPEDTAVYFCSGWREGFYEYSGQGTQVTVSS
46dd642501e86a0a2dd21551e7faf09d	24	EVQLVESGGGFVQAGGSLGHSCSASGLLSSCNTAGWYRQAPGKRREFVARIRMVGSINYADSVKGRFTVSRDNAKNMMYLQMNDLKPEDTAVYFCSGWREGFYGYWGQGTQVTVSS
7e991df80879caf6e5e247f65a8a8511	25	EVQLVESGGGLVQAGGSLGASRSASGLPLSRNSAGWYRQGPGKRREFVARIRMGGSINYADSVKGRFTVSGDNAKNMMYLQMNDLKPEDTAGYFCSGWREGFYEYWGQGTQVTVSS
9e441891a0fa341c41527504c05ed15b	26	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSAPGLLFSRNSAGWCRQAPGKRREFVARTRMGGSINYADSVKGRFTVSRDNAKNMMYLQMNGLKPEDTAVCLCSGWREGFYEYWRQGTQVTVSS
efd395f1c79fe9a34e97926be4a9338a	27	EVQLVESGGCLVQAGGSLGLSCSASLLFFSRNSARWYRQAPVKRREFVGRIRMGGSINYADSGKGRFTVSRDNAKNMMYLQMNDLKPEDTAVYFCSGWREGFYEYWGQGTQVTVSS
343640744296c3de37b6202ce181a132	28	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLACSASGLLISRNSAGWYRHAPGKQRAFVARVRMGGSINYGDAVKGRFTASRDIAKNTMYLQMNDLKPEDTAIYFCSSWREGFYEYWGQGTQVTVSS

[1369]

名称	ID	氨基酸序列
4f9e2c0a8018ba1c7e16fe3b803d0f49	29	EVQLVESGGGLVQAGGALGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKKRDFVARIRMGGSINYGVSVKGRFTVSRDIAKNTMYPQMNDLKPEDAAKYFCSSWRKGFYEYWGQGTQVTVSS
213bd8ef8a6baa96fc7d30be8aafff99	30	EVQLVESGGGSAQPGESLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRMGGSINYGDSVKGRFTVSRDIAKNTMYLQMNDLKPEDTAKYFCSSWREGFYEYWGQGTQVTVSS
c12bd10881dd3a7abf989d49cdf44468	31	EVQLVESGGGLVQAGGALGFTCSDSRLLFSRNSAGWYRQAAGKQREFVARIRMGGSINYGDSVKGRFTVSRDIAKNTMYLRMNDLKPEDTAIYFCSSWREGFYEYWGQGTQVTVSS
36af9242c324d9ba4c518859deec3094	32	EVQLVESGGALVQAGGSLGLPCSAPGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVAGVRMGGSINYGGSVKGRFTVSRDIAKNTMYLQMNDLKPEDTAVYFCSSWRGGFYEYWGQGTQVTVSS
f9bb0eb8f0f497fa30f6d5bc51778ee1	33	EVQLVESGGGFDQAGGSLGLPCSAPGLLFSRNRVGWYRQAPGKQRDFVARIRMGGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNMVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTQVTVSS
74c0c7da4aae9a3f64407f504af93fa6	34	EVQLVESGGDLVQAGGALGLSCPASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQRELVACIRMGGSINYGDSVKGRFTVSRDIAKNTMYLQVDDLKPEDTAIYFCSSWREGFYEYWGQGTQVTVSS
cf31a849d3da18aeedc44dd4d393fef0	35	EVQLVESGGGLVKAGGSLGLSCSASGLLFSRNSVGWYRQAPGKQREFVARIRMGGSINYGGSVKGRFTVSRDIAKNTMYLQMNDLKPEETAWYFCSSWREGFYEYWSQRTQVTVSS
b077a6b050fff43ea3758b7a56dafb9b	36	EVQLVESAGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRMGGSINYGDSVKGRFTVSRDIAKDTRYMQINDLKPEDTAKYFCRSWREGLYEYWGQGTQVTVSS
d800d638e066182304b00f51542faf38	37	EVQLVESGGGLLQAGGSLGLSCSASGLLLSRNRARWYRQAPGKQREFVARIRMGGSMNDGDSVKGRFTVSRDIAKNTMYLQMNDLKPEDTAIYFCRSWREGFYEYWGQGTQVTVSS
45e8d1be704b2eef9ed8156abc03c6d8	38	EVQLVESGGGLVQAGGALGLSCSASGLLFSRNSAGWHRQAPGKQREFVARIRMGGSINYGDSVKGRFTVSRDIAKNTMYLQMNELKPEDTAKYLCRSWREGFYESWGRGTQVTVSS

[1370]

名称	ID	氨基酸序列
32a3666f797cfcd58659bc01153ccb38	39	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRPAPGKQREFVARIRMGGSINYGDSVKGRFTVARDIAKNTMYLQMNDLKPEETAIYFCSSWREGVYKYGGKGTQVTVSS
1584d2e29498ea04b8cefac5c34d263d	40	EVQLVESGGGLVQAGGRRGLSCSASGFLFRRPSAGWYRQDPGKQREFVARIRMGGSINYGDSVKGRFTVSRDIAKNTMYLQMNDVKPEDTAKYFCSSWREGFYEYWGQGTQVTVSS
2b7789fd646b01f675945e09acc89530	41	EVQLVESGGALVQAGGSLGLSCSASGLLFIRNSAGCYRQAPGKHREFVARIRMGGSINYGDSVKGRFTVSRDIAKNTVYLQMNDLKPEYTAIYFCSSWREGYYEYWGQGTQVTVSS
97276e7c5dea225b4fbb58426d23b2e5	42	EVQLVESGGGLVEAGGSLGLSCSASGLLFSRISAGWYREAPGQQRECVARIRMGGSINYGDSVKGRFTVSRDIAKNTMYLQMNDLKPEHTAKYLCSSWREGFYEYWGQGTQVTVSS
a0615e93638f77818f6936045f94977f	43	EVQLVESGEGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSPNSAGWYRQAPGKQRKFVARIRRGGGINYGDSVKGRFTVSRDIAKNTMYLQMNDLKPEDTAIYFCSSWREGFDEYWAQGTQVTVSS
5f18d5599843f072a1eed218d2a74048	44	EVQLVESGGGLVQAGGPLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQLAFVGRIGMGGCINYGDSVKGRFTVSRDIAKNTMYLQMNGLKPEDTAKYFCSSWREGFYEYWGQGTQVTVSS
0f4d6d2f274ddd6f2beb50c53e54d4f4	45	EVQLVESGGGLVQAAGSLGLPCSASGLLFSRMSARWYRQAPGEQREFVARIRMGGSINYGDSVKGRFTVTRDIAKNTMYLQMNDLKPEDTAKYFCSSWREGFYEYWCQGTQVTVSS
545db63aa3771946a230075631c4d56d	46	EVQLVESGEGLVPAGGSLGPSCSASGLLFSRYSAGWYRQAPGKQREFVARSRMGGSINYGDSVKGRFTVSRDIAKNTMYLQMNDLKPEDTAEYFCSSWREGFYEYWGIGTQVTVSS
aff17a29c9e12331adb924c5c79b1643	47	EVQLVESGGALVQAGGPPGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRMGGSINDGDSVKGRFTVSRDIDKNTMYLQMNDLKPENTAKYFCSSWREGFYKYWGQGTQVTVSS
ef8dd380aee92f426ec4a6b86dcba935	48	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCSASGLLFSVNSAGWYRQAPGQKREFVARIRTGGSTNYADSVKGRFTVSRGNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYYCSSWRTGAYEYWGQGTQVTVSS

[1371]

名称	ID	氨基酸序列
6812576932a2c1e0f08ec106e0d0a04e	49	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNIAGWYRPAPGKQREFVARIRMGGSINYGDSVKGRFNGSRDIAKNTMYLQMDDLKPEDTAICFCSSGREGFYEYWGQGTQVTVSS
01ebe14f074a754cc51561530766ead4	50	EVQLVESAGGLVQAGGPLGLSCSSSGLLFSLNSAGCSRQPPGKQREFVARIRMGGSINYGDSVKGRFTVSRDIAKNTMYLQMNDLKPEDTAKYFCSSWREGFYEYWGQGTQVTVSS
eb93eef0aa2380097f9dc5733bc6dd43	51	EVQLVESGGALMQAGGSLGPPCPASGPLFRRTRAGWYRQAPGKQREFVARIRMGGSINYGDSVKGRFTVSRDIAKNTMYLQMNDLKPEDTAKYFCSSWREGFYEYWGQGTQVTVSS
28c4a7cd04f53076c4f5acb03236ef61	52	EVQLVESGGCLVQAGGSLGLSCSAPGLLFSPNSAGWYRQAPGKQREFVARILMGGSINYGDSVKGRFTVSRDIAKNTMYLQMKDLKPEDTAKYFCSRWREGFYEYCGQGTQVTVSS
8c06f7a5597c4192b17846077a8fce8a	53	EVQLVESGGGLVQAGGPLGLSCSASGIPFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRMGGSRNYGDSVKGRFTVSGDIAKNTMYLQMNDLKPEDTAKDFGSSWREGFYEYWGQGTQVTVSS
63394ed3c69537d64eb90d1f6971fc43	54	EVQLVESGGGLVQTGGSLTLSCSASGLLFSVNSAGWYRQAPGKQRDFVARIRRGGDTNYAESVRGRFTVSRDKAKNTMYLQMNSLKPEDTAVYYCASWRTGSYEYWGQGTQVTVSS
fc796afb415f19e50d23537a96a99ae0	55	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCSASGLLFSVNSAGWYRQAPGKQRIFVARLRRGGDTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSAWRAGTYEYWGQVTQVTVSS
af47752f179d4b7a61f3a0536bbf4cfc	56	EVQLVESGGGSVHPGGSLRLSCSASGLLFSVNSAGWYRQAPGKQRIFVARLRRGGDTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSAWRAGTYEYWGQGTQVTVSS
4738fe2c7cdba35563859b889c0914be	57	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCSASGLLFSVNSVGWYRRAPGKQREFVARLRTTGSTNYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYYCSAWRIEAYEYWGQGTQVTVSS
7ca2189f04d2906f692762b2d3820dd2	58	EVQLVESGGGLEQAGGSLRLSCSASGLLFSVNSAGWYRQAPGKQRDFVARIRSGGSTNYADSVKGRSTVSRDNAKNTLYLQLYSLKPEDTAVYYCSSWRTGAYEYWGQWTQVTVSS

[1372]

名称	ID	氨基酸序列
3f009bd0371fd5a057e1dd514a697a0d	59	EVQLVESGGGLVKAGGSLRLSCSASGLLFRVNSVGWYRQAPGKQRDFVARIRRGGSTNYADTVKGRVTISRDNAKNTVYLQMNSLSPADTGVYYCSSWREGAYEYWGQGTQVTVSS
8d7c16aaec812b89b63ecfe25917a02d	60	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCSASGLLFSVNSAGWYRRAPGKQREFVARLRRGGETNYGDSVKGRFTISRDKATNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCSSWRTGSYEYWGQGTQVTVSS
0049b650b8e87b0381fc26f80b9c4525	61	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCSASGLLFRVNSAGWYRQAQGKQREFVARIRSGGSTNYADSVKGRFIISRDNAQNTLYLQMNNLSPEDTAAYYCSSWRIDAYEYWGQGTQVTVSS
a0f1f7e657eebacae2796f435e4e4fda	62	EVQLVESAGGLVPAGGSLRLPCSAPGLLFSVDSAGWYRQAPGKQRDFVARIRSGGSTNDADSVKGRFTVSRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWRTGAYEYWGQGTQVTVSS
d9f77b8d61469fbeacad1fffa6142a31	63	EVQLVESGGGFVQAGGSLRLSCSASGLLFSVNSTVSYRQAPGKQRDCVARIRSGGSTNYADSVKGRFTVSRDNAKNTVYLQMNSLKHEDTAVYYCSSWRTGAYEYWGQGTQVTVSS
2f69e44b1b5912bda2c7dee779e5c265	64	EVQLVESGEGLVKAGESLRLSCSASGLLFSVDSTGWYRQAPGKQREFFARIRSGGSINYGDSVKGRFTISRDKATNTLYLQMSNLNPEDTAVYYCSSWRIGSYEYWGQGTQVTVSS
A0194003A02	65	EVQLVESGGGLVQAGDSLSLSCTASRGTFRNFGMGWFRQAQGKEREFVAAISRSGGHKYYSDSVKGRFTISKDNAKNMVSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRFDDGTSYYQRAFYDFWGQGTLVTVSS
A0194003A04	66	EVQLVESGGGLVQAGDSLSLSCTASRGTFRNFGMGWSRQAQGKEREFVAAISRSGGHKYYSDSVKGRFTISKDNAKNMVSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRFDDGTSYYQRAFYDFWGQGTLVTVSS
A0194003A08	67	EVQLVESGGGLVQAGDSLSLSCTASAGTFRNFGMGWFRQARGEEREFVATISRSARHTYYSDSVKGRFTISRDNAKNMVSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRSDDGTYYYQRAFYDFWGQGTQVTVSS
A0194003A09	68	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTASGGTFRNYGMGWFRQAQGKEREFVAAISRSAGRTYYSDSVKGRFTISKNNAKNIMSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRFDDGTYYYQRAFYDFWGQGTLVTVSS

[1373]

名称	ID	氨基酸序列
A0194003A12	69	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTASGGTFRNYGMGWFRQAQGKEREFVAAIS RSASRTYYSDSVKGRFTISKNNAKNIMSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRFDDGT YYYQRAFYDFWGQGTQVTVSS
A0194003B01	70	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTASGGTFRNFGMGWFRQAQGKEREFVAAIS RSGGHIYYSDSVKGRFTIARANAKNMVSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRFDDG TYYYQRAFYDFWGQGTQVTVSS
A0194003B06	71	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTVSGGNFRNFGMGWFRQAHGKEREFVAAIS RSGGRTYYADSVKGRFTISRDNAKNMVSLQMNSLKPEDTAVYSCAARFRSDDG TYYYQRAFYDFWGQGTQVTVSS
A0194003B09	72	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTASGGTFRNYGMGWFRQAQGKEREFVAAIS RSAGRTYYSDSVKGRFTISKNNAKNVMSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRFDDG TYYYQRAFYDFWGQGTLVTVSS
A0194003B11	73	EVQLVESGGGLVRAGGSLSLSCTSSSGTFRNFAMGWFRQAQGKEREFVATISRS GGHTYYSDSVKGRFTISRDNAKNLVSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRFDDDTYY YQRAFYDFWGQGTLVTVSS
A0194003C08	74	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTASGGTFRNYGMGWFRQAQGKEREFVAAIS RSGGRTYYSDSVKGRFTISKNNAKNIMSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRFDDGT YYYQRAFYDFWGQGTQVTVSS
A0194003F08	75	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTASGGTFRNFGMGWFRQDQGQEREFVAAIS RSGGRTYFSDSVKGRFTISKDNAKNILSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRFDDGTY YYQRAFYDFWGQGTQVTVSS
A0194004F06	76	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTASRGTFRNFGMGWFRQAQGKEREFVAAISR SAGHTYYSDSVKGRFTISRDNAKNMVSLQMDSLKPEDTAVYYCAARFRFDDGT YYYQRTFYDFWGQGTQVTVSS
A0194007A01	77	EVQLVESGGGLAQAGGSLSLSCTASGGNFRNFGMGWFRQVQGTEREFVAAIS RTGGRTYFSDSVKGRFTISRDNAKNMVSLQMNSLKPEDSAVYYCAARFRFGDG TYYYQRNFYDFWGQGTQVTVSS
A0194007B04	78	EVQLVESGGGLVQAGDSLSLSCTASRGTFRNFGMGWFRQAQGKEREFVAAISR SGGHKYYSDSVQGRFTISKDNAKNMVSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRFDDGT SYYQRAFYDFWGQGTQVTVSS

[1374]

名称	ID	氨基酸序列
A0194007B09	79	EVQLVESGGGLVQTGGSLSLSCTASGGTFRNYGMGWFRQAQGKEREFVAAISR SAGRTYYSDSVKGRFTISKNNAKNIMSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRFDDGTY YYQRAFYDFWGQGTQVTVSS
A0194007B12	80	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTASGGTFRNYAMGWFRQAQGKEREFVATISR SGGYTYYSDSVKGRFTISRDNAKNMVSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRFGDGT YYYQRAFYDFWGQGTQVTVSS
A0194007C01	81	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTASGGTFRNFGMGWFRQAQGKEREFVAAIS RSGGRTYYSDSVKGRFTISKDNAKNIMSLQMNSLRPEDTAVYYCAARFRFDDGT YYYQRAFYDFWGQGTQVTVSS
A0194007D01	82	EVQLVESGGGSVQAGGSLSLSCTASRGTFRNFGMGWFRQAQGKEREFVAAISR TGGRTYYSDSVKGRFTISRDNAKNMVSLQMNSLKPEDTAIYYCAARFRFDDGTY YYQRAFYDFWGQGTLVTVSS
A0194007D10	83	EVQLVESGGGLVQAGDSLSLSCTASAGTFRNFGMGWFRQARGEEREFVATISR SARHTYYSDSVKGRFTISRDNAKNMVSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRSDGGT YYYQRAFYDFWGQGTQVTVSS
A0194007D11	84	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTASAGTFRNFGMGWFRQAQGKEREFVAAISR SGGHTYYSDSVKGRFTISKDNAKNMVSLKMNSLKPEDTADYYCAARFRFDDGT YYYQRAFYDFWGQGTQVTVSS
A0194007E04	85	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTASGGTFRNFGMGWFRQVQGKEREFVAAIS RSGGHIFYSDSVKGRFTISKDNAKNILFLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRFDDGTY YYQRAFYDFWGQGTQVTVSS
A0194007E08	86	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTASGGTFRNYGMGWFRQAQGKEREFVAAIS RSAGRTYYSDSAKGRFTISKNNAKNIMSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRFDDGT YYYQRAFYDFWGQGTLVTVSS
A0194007E12	87	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTASGGNFRNFGMGWFRQAQGKEREFVAAIS RSGGHTYYSDSVKGRFTISRDNAKNMVSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRYGDG TYYYQRAFYDFWGQGTLVTVSS
A0194007F01	88	EVQLVESGGGLVQAGDSLSLSCTASRGTFRNFGMGWFRQAQGKEREFVAAISR SGGRKYYSDSVKGRFTISKDNAKNMVSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRFDDGT SYYQRAFYDFWGQGTLVTVSS

[1375]

名称	ID	氨基酸序列
A0194007G09	89	EVQLVESGGGLVEAGGSLSLSCTASAGTFRNFGMGWFRQARGEEREFVATISRS ARHTYYSDSVKGRFTISRDNAKNMVSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRSDDGTY YYQRAFYDFWGQGTQVTVSS
A0194008A01	90	EVQLVESGGGLVQAGDSLSLSCTASAGTLRNFGMGWFRQARGEEREFVATISR SARHTYYSDSVKGRFTISRDNAKNMVSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRSDDGT YYYQRRFYDFWGQGTQVTVSS
A0194008A02	91	EVQLVESGGGLVQAGDSLSLSCTASAGTLRNFGMGWFRQARGEEREFVATISR SARHTYYSDSVKGRFTISRDNAKNMVSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRSGDGT YYYQRAFYDFWGQGTQVTVSS
A0194008A09	92	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTASGGTFRNYGMGWFRQAQGKEREFVAAIS RTGGHTYYSDSVKGRFTISKNNAKNIMSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRFGDG TYYYQRAFYDFWGQGTLVTVSS
A0194008A11	93	EVQLVESGGGLVQAGDSLSLSCTASAGTLRNFGMGWFRQARGEEREFVATISR SARHTYYSDSVKGRFTISRDNAKNMVSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRSDDGT YYYQRAFYDFWGQGTQVTVSS
A0194008B01	94	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTSSKGTFRNFAMGWFRQAQGKEREFVATISR SGGHTYYSDSVKGRFAISRDNAKNLVSLQMNSLNAEDTAVYYCAARFRSDDDT YYYQRAFYDFWGQGTLVTVSS
A0194008C01	95	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLPCTASGGTFRNYGMGWFRQAQGKEREFVAAIS RSAGRTYYSDSVKGRFTISKNNAKNIMSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRFDDGT YYYQRAFYDFWGQGTLVTVSS
A0194008C07	96	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTASGGTFRNYGMGWFRQAQGKERDFVAAIS RTNGHIYYSDSVKGRFTISKDNAKNILSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRFGDGTY YYQRTFYDFWGQGTLVTVSS
A0194008C08	97	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTASGGTFRNFAMGWFRQAQGKEREFVATISR SGGHIYYSDSVKGRFTISRDNAKNMVSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRFDDGTS YYQRAFYDFWGQGTLVTVSS
A0194008D08	98	EVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCTASGGTFRNYGMGWFRQAQGKEREFVAAIS RTGGHTYYSDSVKGRFTISKDNAKNIVSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRFGDGT YYYQRNFYDFWGQGTQVTVSS

[1376]

名称	ID	氨基酸序列
A0194008F05	99	EVQLVESGGGLVQAGGPLSLSCTASGGTFRNYGMGWFRQAQGKEREFVAAIS RSAGRTYYSDSVKGRFTISKNNAKNIMSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRFDDGT YYYQRAFYDFWGQGTLVTVSS
A0194008G10	100	EVQLVESGGGSVQAGGSLRLVCAFSGGTFRNFAMGWFRQAQGKEREFVATIS RSGGHTYYSDSVKGRFTISKDNAKNMVYLQMYSLKPEDTAVYYCAGRFRFGDG AYYYQRTFYDFWGQGTLVTVSS
KV13BIIPMP026D09	101	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTASRGTFRNFAMGWFRQAQGKEREFVATISR SGGHIYYSDSVKGRFTISKDNAKNMVSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRFDDGTS YYQRAFYDFWGQGTQVTVSS
KV13BIIPMP026F08	102	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTASRGTFRNYAMGWFRQAQGKEREFVATISR SGGHIYYSDSVKGRFAISKDNAKNMMSLRMNSLKPEDTAVYYCAARFRFDDGT YFYQRAFYDFWGQGTQVTVSS
KV13BIIPMP027A11	103	KVQLVESRGGLVQAGGSLRLSCTASGGTFRNYGMGWFRQAQGKEREFVAAVS RTGGRTYYSDSVKGRFTISRDNAKNMVSLQMNKLKPEDTAVYYCAARFRFDDG TYYYQRAFYDFWGQGTQVTVSS
KV13BIIPMP027B10	104	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTASGGTFRSYGMGWFRQAQGKEREFVAAISR TGGHTYYSDSVKGRFTISKNNAKNIMSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRFGDGTY YYQRAFYDFWGQGTQVTVSS
KV13BIIPMP027B12	105	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTASGGNFRNFGMGWFRQAQGTEREFVAAIS RTGGRTYFSDSVKGRFTISRDNAKNMVSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRFDDG TYYYQRNFYDFWGQGAQVTVSS
KV13BIIPMP027D09	106	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTASGGTFRNFAMGWFREAQGKEREFVATISR SGGHTYYSDSVKGRFTISRDNAKNMVALQMNSLKPEDTAVYYCAARFRFDDGT YYYQRAFYNLWGQGTQVTVSS
KV13BIIPMP027D10	107	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTASGGTFRNYGMGWFRQAQGKEREFVAAIS RTGGHTYYSDSVKGRFTISKDNAKNMVSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRFGDG TYYYQRNFYDFWGQGTQVTVSS
KV13BIIPMP027E08	108	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTASVGNFRNFGMGWFRQAQGKEREFVAAIS RSGGHTYYSDSVKGRFTISRDNAKNMVSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRFDDG TYYYQRAFYDFWGQGTQVTVSS

[1377]

名称	ID	氨基酸序列
KV13BIIPMP027E11	109	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTVSGGNFRNFGMGWFRQAHGKEREFVAAIS RSGGRTYYADSVKGRFTVSRDNAKNMVSLQMNSLKPEDTAVYSCAARFRSDD GTYYYQRAFYDFWGQGTQVTVSS
A019400003	110	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTASGGTFRNFGMGWFRQAQGKEREFVAAIS RTGGHTYYQDSVKGRFTISKDNAKNILSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRFGDGT YYYQRAFYDFWGQGTQVTVSS
KV13BIIPMP027H08	111	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTASGGTFRNFAMGWFRQAQGKEREFVATISR SGGHIFYSESVKGRFTISRDNAKNMVSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRSDDGTY YYQRIFYDFWGQGTQVTVSS
KV13BIIPMP027H09	112	EVQLVESGGGLVQPGGSLSLSCTASAGTFRNFGMGWFRQARGEEREFVATISR SARHTYYSDSVKGRFTISRDNAKNMVSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRSDDGT YYYQRAFYDFWGQGTQVTVSS
KV13BIIPMP027H10	113	EVQLVESGGGSVQAGGSLSLSCTASRGTFRNYGMGWFRQAQGKEREFVAAISR SGGHTYYSDSVKGRFTISKDNAKNIMSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRFDDGTY YYQRAFYDFWGQGTQVTVSS
KV13BIIPMP049B09	114	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTVSGGNFRNFGVGWFRQAHGKEREFVAAISR AGGRTYYADSVKGRFAISRDNAKNMVSLQMNSLKPEDTAVYTCAARFRSGDG TSYYERAFYDFWGQGTQVTVSS
KV13BIIPMP049E10	115	KVQLVESGGGLVQPGGSLSLSCTASAGTFRNFGMGWFRQAQGTEREFVAAISR SGGRTYFSDSVKGRFTISKDNAKNMLSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRSDDGTY YYQRAFYDFWGQGAQVTVSS
KV13BIIPMP050A07	116	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTVSGGTFRNYGMGWFRQFQGKEREFVAAISR SGGHIFYSESVKGRFTISRDNAKNMVSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRSGDGTY YYQRAFYDFWGQGTQVTVSS
KV13BIIPMP050A09	117	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTASAGTFRNFGMGWFRQARGEAREFVATISR SGGHIYYSDSVKGRFTISRDNAKNMVSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRSDDGTY YYQRAFYDFWGQGTQVTVSS
KV13BIIPMP050A10	118	EVQLVESGGGLVRAGGSLSLSCTSSSGTFRNFAMGWFRQAQGKEREFVATISRS GGHTYYSDSVKGRFTISRDNAKNLVSLQMSSLKPEDTAVYYCAARFRFDDDTYY YQRAFYDFWGQGTQVTVSS

[1378]

名称	ID	氨基酸序列
KV13BIIPMP050B11	119	EVQLVESGGGSVQAGNSLSLSCTASGGTFRNYAMGWFRQAQGKEREFVATISR SGGHIYYSDSVKGRFTISRDNAKNMVSLQMNSLKPEDTAAYYCAARFRFGDGT YYYQRAFYDFWGQGTQVTVSS
KV13BIIPMP050C09	120	EVQLVESGGGLVQAGDSLSLSCTASRGTFRNFGMGWFRQAQGKEREFVAAISR SGGHKYYSDSVKGRSTISKDNAKNMVSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRFDDGT SYYQRAFYDFWGQGTQVTVSS
KV13BIIPMP050D09	121	EVQLVESGGGLAQAGGSLSLSCTASGGNFRNFGMGWFRQVQGTEREFVAAIS RTGGRTYFSDSVKGRFTISRDNAKNMVSLQMNSLKPEDSAVYYCAARFRFGDG TYYYQRNFYGFWGQGAQVTVSS
KV13BIIPMP050E12	122	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTASGGTFRNYGMGWFRQAQGKEREFVAAIS RSAGHIYYLNSVKGRFTISKDNAKNILSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRFDDGTY YYQRAFYDFWGQGTQVTVSS
KV13BIIPMP050F11	123	EVQLVESGGGLVQAGNSLSLSCTASAGTLRNFGMGWFRQARGEEREFVATISR SARHTYYSDSVKGRFTISRDNAKNMVSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRSDDGT YYYQRAFYDFWGQGTQVTVSS

[1379]

表 **A-2: CDR** 和框架加上式 **I (**即 **FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4)**中提供的优选组合的序列(以下术语：**"ID"**涉及给出的 **SEQ ID NO)**

ID	纳米抗体	ID	FR1	ID	CDR1	ID	FR2	ID	CDR2	ID	FR3	ID	CDR3	ID	FR4
1	A0194009B01	124	EVQLVESGGG LVQAGGSLRL SCSAS	181	GLLFSV NSAG	227	WYRQAPG KQRDFVA	268	RIRSG GSTN	310	YADSVKGRFTISRDKA TNTVYLQMNSLKPEDT AVYYCSS	393	WRTGAYEY	436	WGQGT LVTVSS
2	A0194009B06	124	EVQLVESGGG LVQAGGSLRL SCSAS	181	GLLFSV NSAG	227	WYRQAPG KQRDFVA	268	RIRSG GSTN	310	YADSVKGRFTISRDKA TNTVYLQMNSLKPEDT AVYYCSS	393	WRTGAYEY	437	WGQGT QVTVSS
3	A0194009G09_1	125	EVQLVESGGG LVQAGGSLGL SCSAS	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	269	RIRMG GSIN	311	YADTVKGRFTISRDNA KNTVYLQMNSLKPED TAVYYCSS	394	WRTGFYEY	437	WGQGT QVTVSS
495	A0194009G09	125	EVQLVESGGG LVQAGGSLGL SCSAS	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	269	RIRMG GSIN	311	YADTVKGRFTISRDNA KNTVYLQMNSLKPED TAVYYCSS	394	WRTGFYEY	436	WGQGT LVTVSS
4	A0194016A05	124	EVQLVESGGG LVQAGGSLRL SCSAS	181	GLLFSV NSAG	227	WYRQAPG KQRDFVA	268	RIRSG GSTN	312	YADSVKGRFTISRDKA TNTVHLQMNSLKPEDT AVYYCGS	393	WRTGAYEY	436	WGQGT LVTVSS
5	A0194016B04	124	EVQLVESGGG LVQAGGSLRL SCSAS	181	GLLFSV NSAG	227	WYRQAPG KQRDFVA	268	RIRSG GSTN	313	YADSVKGRFTISRDKA TNTLYLQMNNLKPEDT AVYYCSS	395	WRTEAYEY	438	WGRGT LVTVSS

[1380]

ID	纳米抗体	ID	FR1	ID	CDR1	ID	FR2	ID	CDR2	ID	FR3	ID	CDR3	ID	FR4
6	A0194016B06	124	EVQLVESGGG LVQAGGSLRL SCSAS	181	GLLFSV NSAG	227	WYRQAPG KQRDFVA	268	RIRSG GSTN	310	YADSVKGRFTISRDKA TNTVYLQMNSLKPEDT AVYYCSS	396	WRTGAYEH	436	WGQGT LVTVSS
7	A0194016C03	124	EVQLVESGGG LVQAGGSLRL SCSAS	181	GLLFSV NSAG	227	WYRQAPG KQRDFVA	268	RIRSG GSTN	314	YADSVKGRFTISRDKA TNTLYLQVNNLKPEDT AVYYCSS	395	WRTEAYEY	438	WGRGT LVTVSS
8	A0194016C10	124	EVQLVESGGG LVQAGGSLRL SCSAS	181	GLLFSV NSAG	227	WYRQAPG KQRDFVA	270	RIRSSG STN	310	YADSVKGRFTISRDKA TNTVYLQMNSLKPEDT AVYYCSS	393	WRTGAYEY	439	WGQGA QVTVSS
9	A0194016F09	125	EVQLVESGGG LVQAGGSLGL SCSAS	181	GLLFSV NSAG	227	WYRQAPG KQRDFVA	268	RIRSG GSTN	310	YADSVKGRFTISRDKA TNTVYLQMNSLKPEDT AVYYCSS	393	WRTGAYEY	437	WGQGT QVTVSS
10	A0194016F11	124	EVQLVESGGG LVQAGGSLRL SCSAS	181	GLLFSV NSAG	229	WYRQAPG KQRDLVA	268	RIRSG GSTN	313	YADSVKGRFTISRDKA TNTLYLQMNNLKPEDT AVYYCSS	395	WRTEAYEY	440	WGRGT QVTVSS
11	A0194016G07	126	EVQLVESGGG LVQAGGSLEL SCSAS	183	GLLFSR NSVG	230	WYRQAPG KKRDFVA	268	RIRSG GSTN	315	YADSVKGRFIISRDNA KNTLYLQMNALKPED TGVYYCSS	393	WRTGAYEY	436	WGQGT LVTVSS

[1381]

ID	纳米抗体	ID	FR1	ID	CDR1	ID	FR2	ID	CDR2	ID	FR3	ID	CDR3	ID	FR4
12	A0194016G08	124	EVQLVESGGG LVQAGGSLRL SCSAS	184	GLLFSA NSAG	227	WYRQAPG KQRDFVA	268	RIRSG GSTN	316	YADSVKGRFTVSRDN AKNTMYLQMNGLKPE DTAVYYCSS	393	WRTGAYEY	437	WGQGT QVTVSS
13	A0194020A06	125	EVQLVESGGG LVQAGGSLGL SCSAS	182	GLLFSR NSAG	231	WYRQAPG KRREFVA	269	RIRMG GSIN	317	YADSVKGRFTVSRDN AKNMMYLQMNDLKP EDTAVYFCSG	397	WREGFYEY	436	WGQGT LVTVSS
14	A0194020A07	125	EVQLVESGGG LVQAGGSLGL SCSAS	182	GLLFSR NSAG	232	WYRRAPG KQREFVA	269	RIRMG GSIN	318	YADSVKGRFTTSRDNA KNTIYLQMNSLKPEDT AVYYCSS	397	WREGFYEY	436	WGQGT LVTVSS
15	A0194020B10	124	EVQLVESGGG LVQAGGSLRL SCSAS	185	GLLFSV NSVG	232	WYRRAPG KQREFVA	271	RLRTT GSTN	319	YAQSVKGRFTISRDNA KNTVYLQMNNLKPED TAVYYCSA	398	WRIEAYEY	437	WGQGT QVTVSS
16	A0194020C03	127	EVQLVESGGG LVQPGGSLGL SCSAS	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	269	RIRMG GSIN	318	YADSVKGRFTTSRDNA KNTIYLQMNSLKPEDT AVYYCSS	397	WREGFYEY	436	WGQGT LVTVSS
17	A0194020C04	125	EVQLVESGGG LVQAGGSLGL SCSAS	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	269	RIRMG GSIN	320	YGDSVKGRFTVSRDIA KNTMYLQMNDLKPED TAKYFCSS	397	WREGFYEY	436	WGQGT LVTVSS
18	A0194020F09	125	EVQLVESGGG	182	GLLFSR	228	WYRQAPG	269	RIRMG	318	YADSVKGRFTTSRDNA	397	WREGFYEY	437	WGQGT

[1382]

ID	纳米抗体	ID	FR1	ID	CDR1	ID	FR2	ID	CDR2	ID	FR3	ID	CDR3	ID	FR4
			LVQAGGSLGL SCSAS		NSAG		KQREFVA		GSIN		KNTIYLQMNSLKPEDT AVYYCSS				QVTVSS
19	7257f0227ef9f63 6dc7630192ad6e1 e2	128	EVQLVESAGG LVQAGGSPGL SSSDS	186	GLLFSR HSAG	233	WYRPAPG KRREFVA	269	RIRMG GSIN	317	YADSVKGRFTVSRDN AKNMMYLQMNDLKP EDTAVYFCSG	397	WREGFYEY	437	WGQGT QVTVSS
20	5e260b33fe6df6b 5c8488d5a032f48 52	125	EVQLVESGGG LVQAGGSLGL SCSAS	182	GLLFSR NSAG	234	WYRQAPG KRRELVA	269	RIRMG GSIN	321	YADSVKGRFTVSRDN AKNMMYLLMNDLNR EYTAVYFCSG	399	WREGFFEY	437	WGQGT QVTVSS
21	afc519230558a13 3019113e9509a67 2d	129	EVQLVESGGG LVQAGGALG LPCSAS	187	GLLFIR NSAS	231	WYRQAPG KRREFVA	269	RIRMG GSIN	322	YADSVKGRFTVSRDN AKNMMYLQMIDLKPE DTTVYCCSG	397	WREGFYEY	437	WGQGT QVTVSS
22	728cbff15841abb eb52d482b0016f6 38	125	EVQLVESGGG LVQAGGSLGL SCSAS	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	269	RIRMG GSIN	318	YADSVKGRFTTSRDNA KNTIYLQMNSLKPEDT AVYYCSS	397	WREGFYEY	441	WGQVT QVTVSS
23	f678139d1aa501f 05ed990e993ff28 75	130	EVQLVESGGG LAQAGGSLG LSCSAS	188	GLLFSR NSAG	235	RYRQAPGK RPEFFA	272	RVRMG GSIN	317	YADSVKGRFTVSRDN AKNMMYLQMNDLKP EDTAVYFCSG	397	WREGFYEY	442	SGQGT QVTVSS
24	46dd642501e86a 0a2dd21551e7faf	131	EVQLVESGGG FVQAGGSLG	189	GLLSSC NTAG	231	WYRQAPG KRREFVA	273	RIRMV GSIN	317	YADSVKGRFTVSRDN AKNMMYLQMNDLKP	400	WREGFYGY	437	WGQGT QVTVSS

[1383]

ID	纳米抗体	ID	FR1	ID	CDR1	ID	FR2	ID	CDR2	ID	FR3	ID	CDR3	ID	FR4
	09d		HSCSAS								EDTAVYFCSG				
25	7e991df80879caf6e5e247f65a8a8511	132	EVQLVESGGGLVQAGGSLGASRSAS	190	GLPLSRNSAG	236	WYRQGPGKRREFVA	269	RIRMGGSIN	323	YADSVKGRFTVSGDNAKNMMYLQMNDLKPEDTAGYFCSG	397	WREGFYEY	437	WGQGTQVTVSS
26	9e441891a0fa341c41527504e05ed15b	133	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSAP	182	GLLFSRNSAG	237	WCRQAPGKRREFVA	274	RTRMGGSIN	324	YADSVKGRFTVSRDNAKNMMYLQMNGLKPEDTAVCLCSG	397	WREGFYEY	443	WRQGTQVTVSS
27	efd395f1c79fe9a34e97926be4a9338a	134	EVQLVESGGCLVQAGGSLGLSCSAS	191	LLFFSRNSAR	238	WYRQAPVKRREFVG	269	RIRMGGSIN	325	YADSGKGRFTVSRDNAKNMMYLQMNDLKPEDTAVYFCSG	397	WREGFYEY	437	WGQGTQVTVSS
28	34364074429 6c3de37b6202ce181a132	135	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLACSAS	192	GLLISRNSAG	239	WYRHAPGKQRAFVA	272	RVRMGGSIN	326	YGDAVKGRFTASRDIAKNTMYLQMNDLKPEDTAIYFCSS	397	WREGFYEY	437	WGQGTQVTVSS
29	4f9e2c0a8018ba1c7e16fe3b803d0f49	136	EVQLVESGGGLVQAGGALGLSCSAS	182	GLLFSRNSAG	230	WYRQAPGKKRDFVA	269	RIRMGGSIN	327	YGVSVKGRFTVSRDIAKNTMYPQMNDLKPEDTAAKYFCSS	401	WRKGFYEY	437	WGQGTQVTVSS
30	213bd8ef8a6baa96fc7d30be8aafff99	137	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCSAS	182	GLLFSRNSAG	228	WYRQAPGKQREFVA	269	RIRMGGSIN	320	YGDSVKGRFTVSRDIAKNTMYLQMNDLKPEDTAKYFCSS	397	WREGFYEY	437	WGQGTQVTVSS

[1384]

ID	纳米抗体	ID	FR1	ID	CDR1	ID	FR2	ID	CDR2	ID	FR3	ID	CDR3	ID	FR4
31	c12bd10881dd3a7abf989d49cdf44468	138	EVQLVESGGGLVQAGGALGFTCSDS	193	RLLFSRNSAG	240	WYRQAAGKQREFVA	269	RIRMGGSIN	328	YGDSVKGRFTVSRDIAKNTMYLRMNDLKPEDTAIYFCSS	397	WREGFYEY	437	WGQGTQVTVSS
32	36af9242c324d9ba4c518859deec3094	139	EVQLVESGGALVQAGGSLGLPCSAP	182	GLLFSRNSAG	228	WYRQAPGKQREFVA	275	GVRMGGSIN	329	YGGSVKGRFTVSRDIAKNTMYLQMNDLKPEDTAVYFCSS	402	WRGGFYEY	437	WGQGTQVTVSS
33	f9bb0eb8f0f497fa30f6d5bc51778ec1	140	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLPCSAP	194	GLLFSRNRVG	227	WYRQAPGKQRDFVA	276	RIRMGGSTN	330	YADSVKGRFTISRDNAKNTMYLQMNSLKPEDTAVYYCSS	394	WRTGFYEY	437	WGQGTQVTVSS
34	74c0c7da4aae9a3f64407f504af93fa6	141	EVQLVESGGDLVQAGGALGLSCPAS	182	GLLFSRNSAG	241	WYRQAPGKQRELVA	277	CIRMGGSIN	331	YGDSVKGRFTVSRDIAKNTMYLQVDDLKPEDTAIYFCSS	397	WREGFYEY	437	WGQGTQVTVSS
35	cf31a849d3da18aeedc44dd4d393fef0	142	EVQLVESGGGLVKAGGSLGLSCSAS	183	GLLFSRNSVG	228	WYRQAPGKQREFVA	269	RIRMGGSIN	332	YGGSVKGRFTVSRDIAKNTMYLQMNDLKPEETAWYFCSS	397	WREGFYEY	444	WSQRTQVTVSS
36	b077a6b050fff43e3758b7a56dafb9b	143	EVQLVESAGGLVQAGGSLGLSCSAS	182	GLLFSRNSAG	228	WYRQAPGKQREFVA	269	RIRMGGSIN	333	YGDSVKGRFTVSRDIAKDTRYMQINDLKPEDTAKYFCRS	403	WREGLYEY	437	WGQGTQVTVSS
37	d800d638e06618	144	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSAS	195	GLLLSRNSAG	228	WYRQAPGKQREFVA	278	RIRMGGSIN	334	DGDSVKGRFTVSRDIAKNTMYLQMNDLKPEDTAVYFCSS	397	WREGFYEY	437	WGQGTQVTVSS

[1385]

ID	纳米抗体	ID	FR1	ID	CDR1	ID	FR2	ID	CDR2	ID	FR3	ID	CDR3	ID	FR4
	2304b00f51542fa f38		LLQAGGSLGL SCSAS		NRAR		KQREFVA		GSMN		KNTMYLQMNDLKPED TAIYFCRS				QVTVSS
38	45e8d1be704b2ee f9ed8156abc03c6 d8	136	EVQLVESGGG LVQAGGALG LSCSAS	182	GLLFSR NSAG	242	WHRQAPG KQREFVA	269	RIRMG GSIN	335	YGDSVKGRFTVSRDIA KNTMYLQMNELKPED TAKYLCRS	404	WREGFYES	440	WGRGT QVTVSS
39	32a3666f797cfcd 58659bc01153ccb 38	125	EVQLVESGGG LVQAGGSLGL SCSAS	182	GLLFSR NSAG	243	WYRPAPG KQREFVA	269	RIRMG GSIN	336	YGDSVKGRFTVARDIA KNTMYLQMNDLKPEE TAIYFCSS	405	WREGVYKY	445	GGKGT QVTVSS
40	1584d2e29498ea0 4b8cefac5c34d26 3d	145	EVQLVESGGG LVQAGGRRG LSCSAS	196	GFLFRR PSAG	244	WYRQDPG KQREFVA	269	RIRMG GSIN	337	YGDSVKGRFTVSRDIA KNTMYLQMNDVKPED TAKYFCSS	397	WREGFYEY	437	WGQGT QVTVSS
41	2b7789fd646b01f 675945e09acc895 30	146	EVQLVESGGA LVQAGGSLGL SCSAS	197	GLLFIR NSAG	245	CYRQAPGK HREFVA	269	RIRMG GSIN	338	YGDSVKGRFTVSRDIA KNTVYLQMNDLKPEY TAIYFCSS	406	WREGYYEY	437	WGQGT QVTVSS
42	97276e7c5dea225 b4fbb58426d23b2 e5	147	EVQLVESGGG LVEAGGSLGL SCSAS	198	GLLFSRI SAG	246	WYREAPG QQRECVA	269	RIRMG GSIN	339	YGDSVKGRFTVSRDIA KNTMYLQMNDLKPEH TAKYLCSS	397	WREGFYEY	437	WGQGT QVTVSS
43	a0615e93638f778 18f693604 5f9497	148	EVQLVESGEG LVQAGGSLGL	199	GLLFSP NSAG	247	WYRQAPG KQRKFVA	279	RIRRG GGIN	340	YGDSVKGRFTVSRDIA KNTMYLQMNDLKPED	407	WREGFDEY	446	WAQGT QVTVSS

[1386]

ID	纳米抗体	ID	FR1	ID	CDR1	ID	FR2	ID	CDR2	ID	FR3	ID	CDR3	ID	FR4
	7f		SCSAS								TAIYFCSS				
44	5f18d5599843f07	149	EVQLVESGGG	182	GLLFSR	248	WYRQAPG	280	RIGMG	341	YGDSVKGRFTVSRDIA	397	WREGFYEY	437	WGQGT
	2a1eed218d2a740		LVQAGGPLGL		NSAG		KQLAFVG		GCIN		KNTMYLQMNGLKPED				QVTVSS
	48		SCSAS								TAKYFCSS				
45	0f4d6d2f274ddd6	150	EVQLVESGGG	200	GLLFSR	249	WYRQAPG	269	RIRMG	342	YGDSVKGRFTVTRDIA	397	WREGFYEY	447	WCQGT
	f2beb50c53e54d4		LVQAAGSLGL		MSAR		EQREFVA		GSIN		KNTMYLQMNDLKPED				QVTVSS
	f4		PCSAS								TAKYFCSS				
46	545db63aa37719	151	EVQLVESGEG	201	GLLFSR	228	WYRQAPG	281	RSRMG	343	YGDSVKGRFTVSRDIA	397	WREGFYEY	448	WGIGT
	46a2300756 31c4		LVPAGGSLGP		YSAG		KQREFVA		GSIN		KNTMYLQMNDLKPED				QVTVSS
	d56d		SCSAS								TAEYFCSS				
47	aff17a29c9e1233	152	EVQLVESGGA	182	GLLFSR	228	WYRQAPG	269	RIRMG	344	DGDSVKGRFTVSRDID	408	WREGFYKY	437	WGQGT
	1adb924c5c79b16		LVQAGGPPGL		NSAG		KQREFVA		GSIN		KNTMYLQMNDLKPEN				QVTVSS
	43		SCSAS								TAKYFCSS				
48	ef8dd380aee92f4	124	EVQLVESGGG	181	GLLFSV	250	WYRQAPG	282	RIRTG	345	YADSVKGRFTVSRGN	393	WRTGAYEY	437	WGQGT
	26ec4a6b86dcba9		LVQAGGSLRL		NSAG		QKREFVA		GSTN		AKNTVYLQMNNLKPE				QVTVSS
	35		SCSAS								DTAVYYCSS				
49	6812576932a2c1e	125	EVQLVESGGG	202	GLLFSR	243	WYRPAPG	269	RIRMG	346	YGDSVKGRFNGSRDIA	409	GREGFYEY	437	WGQGT
	0f08ec106e0d0a0		LVQAGGSLGL		NIAG		KQREFVA		GSIN		KNTMYLQMDDLKPED				QVTVSS
	4e		SCSAS								TAICFCSS				

[1387]

ID	纳米抗体	ID	FR1	ID	CDR1	ID	FR2	ID	CDR2	ID	FR3	ID	CDR3	ID	FR4
50	01ebe14f074a754cc5156153076 6ead4	153	EVQLVESAGGLVQAGGPLGLSCSSS	203	GLLFSLNSAG	251	CSRQPPGKQREFVA	269	RIRMGGSIN	320	YGDSVKGRFTVSRDIAKNTMYLQMNDLKPEDTAKYFCSS	397	WREGFYEY	437	WGQGTQVTVSS
51	eb93eef0aa23800 97f9dc5733bc6dd43	154	EVQLVESGGALMQAGGSLGPPCPAS	204	GPLFRRTRAG	228	WYRQAPGKQREFVA	269	RIRMGGSIN	320	YGDSVKGRFTVSRDIAKNTMYLQMNDLKPEDTAKYFCSS	397	WREGFYEY	437	WGQGTQVTVSS
52	28c4a7cd04f5307 6c4f5acb03236ef61	155	EVQLVESGGCLVQAGGSLGLSCSAP	199	GLLFSPNSAG	228	WYRQAPGKQREFVA	283	RILMGGSIN	347	YGDSVKGRFTVSRDIAKNTMYLQMKDLKPEDTAKYFCSR	397	WREGFYEY	449	CGQGTQVTVSS
53	8c06f7a5597c419 2b17846077a8fce8a	149	EVQLVESGGGLVQAGGPLGLSCSAS	205	GIPFSRNSAG	228	WYRQAPGKQREFVA	284	RIRMGGSRN	348	YGDSVKGRFTVSGDIAKNTMYLQMNDLKPEDTAKDFGSS	410	WREGFYEY	437	WGQGTQVTVSS
54	63394ed3c69537 d64eb90d1f6971fc43	156	EVQLVESGGGLVQTGGSLTLSCSAS	181	GLLFSVNSAG	227	WYRQAPGKQRDFVA	285	RIRRGGDTN	349	YAESVRGRFTVSRDKAKNTMYLQMNSLKPEDTAVYYCAS	411	WRTGSYEY	437	WGQGTQVTVSS
55	fc796afb415f19e50d23537a96a99ae0	124	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCSAS	181	GLLFSVNSAG	252	WYRQAPGKQRIFVA	286	RLRRGGDTN	350	YADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSA	412	WRAGTYEY	441	WGQVTQVTVSS
56	af47752f179d4b7	157	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCSAS	181	GLLFSVNSAG	252	WYRQAPGKQREFVA	286	RLRRGGDTN	350	YADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSA	412	WRAGTYEY	437	WGQGTQVTVSS

[1388]

ID	纳米抗体	ID	FR1	ID	CDR1	ID	FR2	ID	CDR2	ID	FR3	ID	CDR3	ID	FR4
	a61f3a0536bbf4cf c		SVHPGGSLRL SCSAS		NSAG		KQRIFVA		GDTN		KNTVYLQMNSLKPED TAVYYCSA				QVTVSS
57	4738fe2c7cdba35 563859b889c091 4be	124	EVQLVESGGG LVQAGGSLRL SCSAS	185	GLLFSV NSVG	232	WYRRAPG KQREFVA	271	RLRTT GSTN	351	YAESVKGRFTISRDNA KNTVYLQMNNLKPED TAVYYCSA	398	WRIEAYEY	437	WGQGT QVTVSS
58	7ca2189f04d2906 f692762b2d3820d d2	158	EVQLVESGGG LEQAGGSLRL SCSAS	181	GLLFSV NSAG	227	WYRQAPG KQRDFVA	268	RIRSG GSTN	352	YADSVKGRSTVSRDN AKNTLYLQLYSLKPED TAVYYCSS	393	WRTGAYEY	450	WGQW TQVTV SS
59	3f009bd0371fd5a 057e1dd514a697a 0d	159	EVQLVESGGG LVKAGGSLRL SCSAS	206	GLLFRV NSVG	227	WYRQAPG KQRDFVA	287	RIRRG GSTN	353	YADTVKGRVTISRDNA KNTVYLQMNSLSPAD TGVYYCSS	413	WREGAYEY	437	WGQGT QVTVSS
60	8d7c16aaec812b8 9b63ecfe25917a0 2d	124	EVQLVESGGG LVQAGGSLRL SCSAS	181	GLLFSV NSAG	232	WYRRAPG KQREFVA	288	RLRRG GETN	354	YGDSVKGRFTISRDKA TNTLYLQMNSLRTEDT AVYYCSS	411	WRTGSYEY	437	WGQGT QVTVSS
61	0049b650b8e87b 0381fc26f80b9c4 525	124	EVQLVESGGG LVQAGGSLRL SCSAS	207	GLLFRV NSAG	253	WYRQAQG KQREFVA	268	RIRSG GSTN	355	YADSVKGRFIISRDNA QNTLYLQMNNLSPEDT AAYYCSS	414	WRIDAYEY	437	WGQGT QVTVSS

[1389]

ID	纳米抗体	ID	FR1	ID	CDR1	ID	FR2	ID	CDR2	ID	FR3	ID	CDR3	ID	FR4
62	a0f1f7e657eebaca e2796f435e4e4fd a	160	EVQLVESAGG LVPAGGSLRL PCSAP	208	GLLFSV DSAG	227	WYRQAPG KQRDFVA	268	RIRSG GSTN	356	DADSVKGRFTVSRDN AKNTVYLQMNSLKPE DTAVYYCSS	393	WRTGAYEY	437	WGQGT QVTVSS
63	d9f77b8d61469fb eacad1ffa6142a3 1	161	EVQLVESGGG FVQAGGSLRL SCSAS	209	GLLFSV NSTV	254	SYRQAPGK QRDCVA	268	RIRSG GSTN	357	YADSVKGRFTVSRDN AKNTVYLQMNSLKHE DTAVYYCSS	393	WRTGAYEY	437	WGQGT QVTVSS
64	2f69e44b1b5912b da2c7dee779e5c2 65	162	EVQLVESGEG LVKAGESLRL SCSAS	210	GLLFSV DSTG	255	WYRQAPG KQREFFA	289	RIRSG GSIN	358	YGDSVKGRFTISRDKA TNTLYLQMSNLNPEDT AVYYCSS	415	WRIGSYEY	437	WGQGT QVTVSS
65	A0194003A02	163	EVQLVESGGG LVQAGDSLSL SCTAS	211	RGTFRN FGMG	256	WFRQAQG KEREFVA	290	AISRSG GHKY	359	YSDSVKGRFTISKDNA KNMVSLQMNSLKPED TAVYYCAA	416	RFRFDDGTS YYQRAFYD F	436	WGQGT LVTVSS
66	A0194003A04	163	EVQLVESGGG LVQAGDSLSL SCTAS	211	RGTFRN FGMG	257	WSRQAQG KEREFVA	290	AISRSG GHKY	359	YSDSVKGRFTISKDNA KNMVSLQMNSLKPED TAVYYCAA	416	RFRFDDGTS YYQRAFYD F	436	WGQGT LVTVSS
67	A0194003A08	163	EVQLVESGGG LVQAGDSLSL SCTAS	212	AGTFRN FGMG	258	WFRQARG EEREFVA	291	TISRSA RHTY	360	YSDSVKGRFTISRDNA KNMVSLQMNSLKPED TAVYYCAA	417	RFRSDDGTY YYQRAFYD F	437	WGQGT QVTVSS
68	A0194003A09	164	EVQLVESGGG	213	GGTFRN	256	WFRQAQG	292	AISRSA	361	YSDSVKGRFTISKNNA	418	RFRFDDGTY	436	WGQGT

[1390]

ID	纳米抗体	ID	FR1	ID	CDR1	ID	FR2	ID	CDR2	ID	FR3	ID	CDR3	ID	FR4
			LVQAGGSLSL SCTAS		YGMG		KEREFVA		GRTY		KNIMSLQMNSLKPEDT AVYYCAA		YYQRAFYD F		LVTVSS
69	A0194003A12	164	EVQLVESGGG LVQAGGSLSL SCTAS	213	GGTFRN YGMG	256	WFRQAQG KEREFVA	293	AISRSA SRTY	361	YSDSVKGRFTISKNNA KNIMSLQMNSLKPEDT AVYYCAA	418	RFRFDDGTY YYQRAFYD F	437	WGQGT QVTVSS
70	A0194003B01	164	EVQLVESGGG LVQAGGSLSL SCTAS	214	GGTFRN FGMG	256	WFRQAQG KEREFVA	294	AISRSG GHIY	362	YSDSVKGRFTIARANA KNMVSLQMNSLKPED TAVYYCAA	418	RFRFDDGTY YYQRAFYD F	437	WGQGT QVTVSS
71	A0194003B06	165	EVQLVESGGG LVQAGGSLSL SCTVS	215	GGNFR NFGMG	259	WFRQAHG KEREFVA	295	AISRSG GRTY	363	YADSVKGRFTISRDNA KNMVSLQMNSLKPED TAVYSCAA	417	RFRSDDGTY YYQRAFYD F	437	WGQGT QVTVSS
72	A0194003B09	164	EVQLVESGGG LVQAGGSLSL SCTAS	213	GGTFRN YGMG	256	WFRQAQG KEREFVA	292	AISRSA GRTY	364	YSDSVKGRFTISKNNA KNVMSLQMNSLKPED TAVYYCAA	418	RFRFDDGTY YYQRAFYD F	436	WGQGT LVTVSS
73	A0194003B11	166	EVQLVESGGG LVRAGGSLSL SCTSS	216	SGTFRN FAMG	256	WFRQAQG KEREFVA	296	TISRSG GHTY	365	YSDSVKGRFTISRDNA KNLVSLQMNSLKPEDT AVYYCAA	419	RFRFDDDTY YYQRAFYD F	436	WGQGT LVTVSS

[1391]

ID	纳米抗体	ID	FR1	ID	CDR1	ID	FR2	ID	CDR2	ID	FR3	ID	CDR3	ID	FR4
74	A0194003C08	164	EVQLVESGGG LVQAGGSLSL SCTAS	213	GGTFRN YGMG	256	WFRQAQG KEREFVA	295	AISRSG GRTY	361	YSDSVKGRFTISKNNA KNIMSLQMNSLKPEDT AVYYCAA	418	RFRFDDGTY YYQRAFYD F	437	WGQGT QVTVSS
75	A0194003F08	164	EVQLVESGGG LVQAGGSLSL SCTAS	214	GGTFRN FGMG	260	WFRQDQG QEREFVA	295	AISRSG GRTY	366	FSDSVKGRFTISKDNA KNILSLQMNSLKPEDT AVYYCAA	418	RFRFDDGTY YYQRAFYD F	437	WGQGT QVTVSS
76	A0194004F06	164	EVQLVESGGG LVQAGGSLSL SCTAS	211	RGTFRN FGMG	256	WFRQAQG KEREFVA	297	AISRSA GHTY	367	YSDSVKGRFTISRDNA KNMVSLQMDSLKPED TAVYYCAA	420	RFRFDDGTY YYQRTFYDF	437	WGQGT QVTVSS
77	A0194007A01	167	EVQLVESGGG LAQAGGSLSL SCTAS	215	GGNFR NFGMG	261	WFRQVQG TEREFVA	298	AISRTG GRTY	368	FSDSVKGRFTISRDNA KNMVSLQMNSLKPED SAVYYCAA	421	RFRFGDGTY YYQRNFYD F	437	WGQGT QVTVSS
78	A0194007B04	163	EVQLVESGGG LVQAGDSLSL SCTAS	211	RGTFRN FGMG	256	WFRQAQG KEREFVA	290	AISRSG GHKY	369	YSDSVQGRFTISKDNA KNMVSLQMNSLKPED TAVYYCAA	416	RFRFDDGTS YYQRAFYD F	437	WGQGT QVTVSS
79	A0194007B09	168	EVQLVESGGG LVQTGGSLSL SCTAS	213	GGTFRN YGMG	256	WFRQAQG KEREFVA	292	AISRSA GRTY	361	YSDSVKGRFTISKNNA KNIMSLQMNSLKPEDT AVYYCAA	418	RFRFDDGTY YYQRAFYD F	437	WGQGT QVTVSS
80	A0194007B12	164	EVQLVESGGG	217	GGTFRN	256	WFRQAQG	299	TISRSG	360	YSDSVKGRFTISRDNA	422	RFRFGDGTY	437	WGQGT

[1392]

ID	纳米抗体	ID	FR1	ID	CDR1	ID	FR2	ID	CDR2	ID	FR3	ID	CDR3	ID	FR4
			LVQAGGSLSL SCTAS		YAMG		KEREFVA		GYTY		KNMVSLQMNSLKPED TAVYYCAA		YYQRAFYD F		QVTVSS
81	A0194007C01	164	EVQLVESGGG LVQAGGSLSL SCTAS	214	GGTFRN FGMG	256	WFRQAQG KEREFVA	295	AISRSG GRTY	370	YSDSVKGRFTISKDNA KNIMSLQMNSLRPEDT AVYYCAA	418	RFRFDDGTY YYQRAFYD F	437	WGQGT QVTVSS
82	A0194007D01	169	EVQLVESGGG SVQAGGSLSL SCTAS	211	RGTFRN FGMG	256	WFRQAQG KEREFVA	298	AISRTG GRTY	371	YSDSVKGRFTISRDNA KNMVSLQMNSLKPED TAIYYCAA	418	RFRFDDGTY YYQRAFYD F	436	WGQGT LVTVSS
83	A0194007D10	163	EVQLVESGGG LVQAGDSLSL SCTAS	212	AGTFRN FGMG	258	WFRQARG EEREFVA	291	TISRSA RHTY	360	YSDSVKGRFTISRDNA KNMVSLQMNSLKPED TAVYYCAA	423	RFRSDGGTY YYQRAFYD F	437	WGQGT QVTVSS
84	A0194007D11	164	EVQLVESGGG LVQAGGSLSL SCTAS	212	AGTFRN FGMG	256	WFRQAQG KEREFVA	300	AISRSG GHTY	372	YSDSVKGRFTISKDNA KNMVSLKMNSLKPED TADYYCAA	418	RFRFDDGTY YYQRAFYD F	437	WGQGT QVTVSS
85	A0194007E04	164	EVQLVESGGG LVQAGGSLSL SCTAS	214	GGTFRN FGMG	262	WFRQVQG KEREFVA	301	AISRSG GHIF	373	YSDSVKGRFTISKDNA KNILFLQMNSLKPEDT AVYYCAA	418	RFRFDDGTY YYQRAFYD F	437	WGQGT QVTVSS
86	A0194007E08	164	EVQLVESGGG LVQAGGSLSL	213	GGTFRN YGMG	256	WFRQAQG KEREFVA	292	AISRSA GRTY	374	YSDSAKGRFTISKNNA KNIMSLQMNSLKPEDT	418	RFRFDDGTY YYQRAFYD	436	WGQGT LVTVSS

[1393]

ID	纳米抗体	ID	FR1	ID	CDR1	ID	FR2	ID	CDR2	ID	FR3	ID	CDR3	ID	FR4
			SCTAS								AVYYCAA		F		
87	A0194007E12	164	EVQLVESGGG LVQAGGSLSL SCTAS	215	GGNFR NFGMG	256	WFRQAQG KEREFVA	300	AISRSG GHTY	360	YSDSVKGRFTISRDNA KNMVSLQMNSLKPED TAVYYCAA	424	RFRYGDGT YYYQRAFY DF	436	WGQGT LVTVSS
88	A0194007F01	163	EVQLVESGGG LVQAGDSLSL SCTAS	211	RGTFRN FGMG	256	WFRQAQG KEREFVA	302	AISRSG GRKY	359	YSDSVKGRFTISKDNA KNMVSLQMNSLKPED TAVYYCAA	416	RFRFDDGTS YYQRAFYD F	436	WGQGT LVTVSS
89	A0194007G09	170	EVQLVESGGG LVEAGGSLSL SCTAS	212	AGTFRN FGMG	258	WFRQARG EEREFVA	291	TISRSA RHTY	360	YSDSVKGRFTISRDNA KNMVSLQMNSLKPED TAVYYCAA	417	RFRSDDGTY YYQRAFYD F	437	WGQGT QVTVSS
90	A0194008A01	163	EVQLVESGGG LVQAGDSLSL SCTAS	218	AGTLRN FGMG	258	WFRQARG EEREFVA	291	TISRSA RHTY	360	YSDSVKGRFTISRDNA KNMVSLQMNSLKPED TAVYYCAA	425	RFRSDDGTY YYQRRFYD F	437	WGQGT QVTVSS
91	A0194008A02	163	EVQLVESGGG LVQAGDSLSL SCTAS	218	AGTLRN FGMG	258	WFRQARG EEREFVA	291	TISRSA RHTY	360	YSDSVKGRFTISRDNA KNMVSLQMNSLKPED TAVYYCAA	426	RFRSGDGTY YYQRAFYD F	437	WGQGT QVTVSS
92	A0194008A09	164	EVQLVESGGG LVQAGGSLSL SCTAS	213	GGTFRN YGMG	256	WFRQAQG KEREFVA	303	AISRTG GHTY	361	YSDSVKGRFTISKNNA KNIMSLQMNSLKPEDT AVYYCAA	422	RFRFGDGTY YYQRAFYD F	436	WGQGT LVTVSS

[1394]

ID	纳米抗体	ID	FR1	ID	CDR1	ID	FR2	ID	CDR2	ID	FR3	ID	CDR3	ID	FR4
93	A0194008A11	163	EVQLVESGGG LVQAGDSLSL SCTAS	218	AGTLRN FGMG	258	WFRQARG EEREFVA	291	TISRSA RHTY	360	YSDSVKGRFTISRDNA KNMVSLQMNSLKPED TAVYYCAA	417	RFRSDDGTY YYQRAFYD F	437	WGQGT QVTVSS
94	A0194008B01	171	EVQLVESGGG LVQAGGSLSL SCTSS	219	KGTFRN FAMG	256	WFRQAQG KEREFVA	296	TISRSG GHTY	375	YSDSVKGRFAISRDNA KNLVSLQMNSLNAEDT AVYYCAA	427	RFRSDDDTY YYQRAFYD F	436	WGQGT LVTVSS
95	A0194008C01	172	EVQLVESGGG LVQAGGSLSL PCTAS	213	GGTFRN YGMG	256	WFRQAQG KEREFVA	292	AISRSA GRTY	361	YSDSVKGRFTISKNNA KNIMSLQMNSLKPEDT AVYYCAA	418	RFRFDDGTY YYQRAFYD F	436	WGQGT LVTVSS
96	A0194008C07	164	EVQLVESGGG LVQAGGSLSL SCTAS	213	GGTFRN YGMG	263	WFRQAQG KERDFVA	304	AISRTN GHIY	376	YSDSVKGRFTISKDNA KNILSLQMNSLKPEDT AVYYCAA	428	RFRFGDGTY YYQRTFYDF	436	WGQGT LVTVSS
97	A0194008C08	164	EVQLVESGGG LVQAGGSLSL SCTAS	220	GGTFRN FAMG	256	WFRQAQG KEREFVA	305	TISRSG GHIY	360	YSDSVKGRFTISRDNA KNMVSLQMNSLKPED TAVYYCAA	416	RFRFDDGTS YYQRAFYD F	436	WGQGT LVTVSS
98	A0194008D08	173	EVQLVESGGD LVQPGGSLRL SCTAS	213	GGTFRN YGMG	256	WFRQAQG KEREFVA	303	AISRTG GHTY	377	YSDSVKGRFTISKDNA KNIVSLQMNSLKPEDT AVYYCAA	421	RFRFGDGTY YYQRNFYD F	437	WGQGT QVTVSS
99	A0194008F05	174	EVQLVESGGG	213	GGTFRN	256	WFRQAQG	292	AISRSA	361	YSDSVKGRFTISKNNA	418	RFRFDDGTY	436	WGQGT

[1395]

ID	纳米抗体	ID	FR1	ID	CDR1	ID	FR2	ID	CDR2	ID	FR3	ID	CDR3	ID	FR4
			LVQAGGPLSL SCTAS		YGMG		KEREFVA		GRTY		KNIMSLQMNSLKPEDT AVYYCAA		YYQRAFYD F		LVTVSS
100	A0194008G10	175	EVQLVESGGG SVQAGGSLRL VCAFS	220	GGTFRN FAMG	256	WFRQAQG KEREFVA	296	TISRSG GHTY	378	YSDSVKGRFTISKDNA KNMVYLQMYSLKPED TAVYYCAG	429	RFRFGDGAY YYQRTFYDF	436	WGQGT LVTVSS
101	KV13BIIPMP026 D09	164	EVQLVESGGG LVQAGGSLSL SCTAS	221	RGTFRN FAMG	256	WFRQAQG KEREFVA	305	TISRSG GHIY	359	YSDSVKGRFTISKDNA KNMVSLQMNSLKPED TAVYYCAA	416	RFRFDDGTS YYQRAFYD F	437	WGQGT QVTVSS
102	KV13BIIPMP026 F08	164	EVQLVESGGG LVQAGGSLSL SCTAS	222	RGTFRN YAMG	256	WFRQAQG KEREFVA	305	TISRSG GHIY	379	YSDSVKGRFAISKDNA KNMMSLRMNSLKPED TAVYYCAA	430	RFRFDDGTY FYQRAFYDF	437	WGQGT QVTVSS
103	KV13BIIPMP027 A11	176	KVQLVESRGG LVQAGGSLRL SCTAS	213	GGTFRN YGMG	256	WFRQAQG KEREFVA	306	AVSRT GGRTY	380	YSDSVKGRFTISRDNA KNMVSLQMNKLKPED TAVYYCAA	418	RFRFDDGTY YYQRAFYD F	437	WGQGT QVTVSS
104	KV13BIIPMP027 B10	164	EVQLVESGGG LVQAGGSLSL SCTAS	223	GGTFRS YGMG	256	WFRQAQG KEREFVA	303	AISRTG GHTY	361	YSDSVKGRFTISKNNA KNIMSLQMNSLKPEDT AVYYCAA	422	RFRFGDGTY YYQRAFYD F	437	WGQGT QVTVSS
105	KV13BIIPMP027 B12	164	EVQLVESGGG LVQAGGSLSL	215	GGNFR NFGMG	264	WFRQAQG TEREFVA	298	AISRTG GRTY	381	FSDSVKGRFTISRDNA KNMVSLQMNSLKPED	431	RFRFDDGTY YYQRNFYD	439	WGQGA QVTVSS

[1396]

ID	纳米抗体	ID	FR1	ID	CDR1	ID	FR2	ID	CDR2	ID	FR3	ID	CDR3	ID	FR4
			SCTAS								TAVYYCAA		F		
106	KV13BIIPMP027	164	EVQLVESGGG	220	GGTFRN	265	WFREAQG	296	TISRSG	382	YSDSVKGRFTISRDNA	432	RFRFDDGTY	437	WGQGT
	D09		LVQAGGSLSL		FAMG		KEREFVA		GHTY		KNMVALQMNSLKPED		YYQRAFYN		QVTVSS
			SCTAS								TAVYYCAA		L		
107	KV13BIIPMP027	164	EVQLVESGGG	213	GGTFRN	256	WFRQAQG	303	AISRTG	359	YSDSVKGRFTISKDNA	421	RFRFGDGTY	437	WGQGT
	D10		LVQAGGSLSL		YGMG		KEREFVA		GHTY		KNMVSLQMNSLKPED		YYQRNFYD		QVTVSS
			SCTAS								TAVYYCAA		F		
108	KV13BIIPMP027	164	EVQLVESGGG	224	VGNFR	256	WFRQAQG	300	AISRSG	360	YSDSVKGRFTISRDNA	418	RFRFDDGTY	437	WGQGT
	E08		LVQAGGSLSL		NFGMG		KEREFVA		GHTY		KNMVSLQMNSLKPED		YYQRAFYD		QVTVSS
			SCTAS								TAVYYCAA		F		
109	KV13BIIPMP027	165	EVQLVESGGG	215	GGNFR	259	WFRQAHG	295	AISRSG	383	YADSVKGRFTVSRDN	417	RFRSDDGTY	437	WGQGT
	E11		LVQAGGSLSL		NFGMG		KEREFVA		GRTY		AKNMVSLQMNSLKPE		YYQRAFYD		QVTVSS
			SCTVS								DTAVYSCAA		F		
110	A019400003	164	EVQLVESGGG	214	GGTFRN	256	WFRQAQG	303	AISRTG	384	YQDSVKGRFTISKDNA	422	RFRFGDGTY	437	WGQGT
			LVQAGGSLSL		FGMG		KEREFVA		GHTY		KNILSLQMNSLKPEDT		YYQRAFYD		QVTVSS
			SCTAS								AVYYCAA		F		
111	KV13BIIPMP027	164	EVQLVESGGG	220	GGTFRN	256	WFRQAQG	307	TISRSG	385	YSESVKGRFTISRDNA	433	RFRSDDGTY	437	WGQGT
	H08		LVQAGGSLSL		FAMG		KEREFVA		GHIF		KNMVSLQMNSLKPED		YYQRIFYDF		QVTVSS
			SCTAS								TAVYYCAA				

[1397]

ID	纳米抗体	ID	FR1	ID	CDR1	ID	FR2	ID	CDR2	ID	FR3	ID	CDR3	ID	FR4
112	KV13BIIPMP027	177	EVQLVESGGG	212	AGTFRN	258	WFRQARG	291	TISRSA	360	YSDSVKGRFTISRDNA	417	RFRSDDGTY	437	WGQGT
	H09		LVQPGGSLSL SCTAS		FGMG		EEREFVA		RHTY		KNMVSLQMNSLKPED TAVYYCAA		YYQRAFYD F		QVTVSS
113	KV13BIIPMP027	169	EVQLVESGGG	225	RGTFRN	256	WFRQAQG	300	AISRSG	386	YSDSVKGRFTISKDNA	418	RFRFDDGTY	437	WGQGT
	H10		SVQAGGSLSL SCTAS		YGMG		KEREFVA		GHTY		KNIMSLQMNSLKPEDT AVYYCAA		YYQRAFYD F		QVTVSS
114	KV13BIIPMP049	165	EVQLVESGGG	226	GGNFR	259	WFRQAHG	308	AISRA	387	YADSVKGRFAISRDNA	434	RFRSGDGTS	437	WGQGT
	B09		LVQAGGSLSL SCTVS		NFGVG		KEREFVA		GGRTY		KNMVSLQMNSLKPED TAVYTCAA		YYERAFYDF		QVTVSS
115	KV13BIIPMP049	178	KVQLVESGG	212	AGTFRN	264	WFRQAQG	295	AISRSG	388	FSDSVKGRFTISKDNA	417	RFRSDDGTY	439	WGQGA
	E10		GLVQPGGSLS LSCTAS		FGMG		TEREFVA		GRTY		KNMLSLQMNSLKPED TAVYYCAA		YYQRAFYD F		QVTVSS
116	KV13BIIPMP050	165	EVQLVESGGG	213	GGTFRN	266	WFRQFQG	301	AISRSG	385	YSESVKGRFTISRDNA	426	RFRSGDGTY	437	WGQGT
	A07		LVQAGGSLSL SCTVS		YGMG		KEREFVA		GHIF		KNMVSLQMNSLKPED TAVYYCAA		YYQRAFYD F		QVTVSS
117	KV13BIIPMP050	164	EVQLVESGGG	212	AGTFRN	267	WFRQARG	305	TISRSG	360	YSDSVKGRFTISRDNA	417	RFRSDDGTY	437	WGQGT
	A09		LVQAGGSLSL SCTAS		FGMG		EAREFVA		GHIY		KNMVSLQMNSLKPED TAVYYCAA		YYQRAFYD F		QVTVSS

[1398]

ID	纳米抗体	ID	FR1	ID	CDR1	ID	FR2	ID	CDR2	ID	FR3	ID	CDR3	ID	FR4
118	KV13BIIPMP050 A10	166	EVQLVESGGG LVRAGGSLSL SCTSS	216	SGTFRN FAMG	256	WFRQAQG KEREFVA	296	TISRSG GHTY	389	YSDSVKGRFTISRDNA KNLVSLQMSSLKPEDT AVYYCAA	419	RFRFDDDTY YYQRAFYD F	437	WGQGT QVTVSS
119	KV13BIIPMP050 B11	179	EVQLVESGGG SVQAGNSLSL SCTAS	217	GGTFRN YAMG	256	WFRQAQG KEREFVA	305	TISRSG GHIY	390	YSDSVKGRFTISRDNA KNMVSLQMNSLKPED TAAYYCAA	422	RFRFGDGTY YYQRAFYD F	437	WGQGT QVTVSS
120	KV13BIIPMP050 C09	163	EVQLVESGGG LVQAGDSLSL SCTAS	211	RGTFRN FGMG	256	WFRQAQG KEREFVA	290	AISRSG GHKY	391	YSDSVKGRSTISKDNA KNMVSLQMNSLKPED TAVYYCAA	416	RFRFDDGTS YYQRAFYD F	437	WGQGT QVTVSS
121	KV13BIIPMP050 D09	167	EVQLVESGGG LAQAGGSLSL SCTAS	215	GGNFR NFGMG	261	WFRQVQG TEREFVA	298	AISRTG GRTY	368	FSDSVKGRFTISRDNA KNMVSLQMNSLKPED SAVYYCAA	435	RFRFGDGTY YYQRNFYG F	439	WGQGA QVTVSS
122	KV13BIIPMP050 E12	164	EVQLVESGGG LVQAGGSLSL SCTAS	213	GGTFRN YGMG	256	WFRQAQG KEREFVA	309	AISRSA GHIY	392	YLNSVKGRFTISKDNA KNILSLQMNSLKPEDT AVYYCAA	418	RFRFDDGTY YYQRAFYD F	437	WGQGT QVTVSS
123	KV13BIIPMP050 F11	180	EVQLVESGGG LVQAGNSLSL SCTAS	218	AGTLRN FGMG	258	WFRQARG EEREFVA	291	TISRSA RHTY	360	YSDSVKGRFTISRDNA KNMVSLQMNSLKPED TAVYYCAA	417	RFRSDDGTY YYQRAFYD F	437	WGQGT QVTVSS
498	A019400050	125	EVQLVESGGG	182	GLLFSR	228	WYRQAPG	541	RIRAG	311	YADTVKGRFTISRDNA	394	WRTGFYEY	436	WGQGT

[1399]

ID	纳米抗体	ID	FR1	ID	CDR1	ID	FR2	ID	CDR2	ID	FR3	ID	CDR3	ID	FR4
			LVQAGGSLGL SCSAS		NSAG		KQREFVA		GSIN		KNTVYLQMNSLKPED TAVYYCSS				LVTVSS
499	A019400051	125	EVQLVESGGG LVQAGGSLGL SCSAS	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	542	RIREG GSIN	311	YADTVKGRFTISRDNA KNTVYLQMNSLKPED TAVYYCSS	394	WRTGFYEY	436	WGQGT LVTVSS
500	A019400052	125	EVQLVESGGG LVQAGGSLGL SCSAS	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	543	RIRFG GSIN	311	YADTVKGRFTISRDNA KNTVYLQMNSLKPED TAVYYCSS	394	WRTGFYEY	436	WGQGT LVTVSS
501	A019400053	125	EVQLVESGGG LVQAGGSLGL SCSAS	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	544	RIRGG GSIN	311	YADTVKGRFTISRDNA KNTVYLQMNSLKPED TAVYYCSS	394	WRTGFYEY	436	WGQGT LVTVSS
502	A019400054	125	EVQLVESGGG LVQAGGSLGL SCSAS	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	545	RIRHG GSIN	311	YADTVKGRFTISRDNA KNTVYLQMNSLKPED TAVYYCSS	394	WRTGFYEY	436	WGQGT LVTVSS
503	A019400055	125	EVQLVESGGG LVQAGGSLGL SCSAS	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	546	RIRKG GSIN	311	YADTVKGRFTISRDNA KNTVYLQMNSLKPED TAVYYCSS	394	WRTGFYEY	436	WGQGT LVTVSS
504	A019400056	125	EVQLVESGGG LVQAGGSLGL	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	547	RIRLG GSIN	311	YADTVKGRFTISRDNA KNTVYLQMNSLKPED	394	WRTGFYEY	436	WGQGT LVTVSS

[1400]

ID	纳米抗体	ID	FR1	ID	CDR1	ID	FR2	ID	CDR2	ID	FR3	ID	CDR3	ID	FR4
			SCSAS								TAVYYCSS				
505	A019400057	125	EVQLVESGGG LVQAGGSLGL SCSAS	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	548	RIRPG GSIN	311	YADTVKGRFTISRDNA KNTVYLQMNSLKPED TAVYYCSS	394	WRTGFYEY	436	WGQGT LVTVSS
506	A019400058	125	EVQLVESGGG LVQAGGSLGL SCSAS	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	549	RIRQG GSIN	311	YADTVKGRFTISRDNA KNTVYLQMNSLKPED TAVYYCSS	394	WRTGFYEY	436	WGQGT LVTVSS
507	A019400059	125	EVQLVESGGG LVQAGGSLGL SCSAS	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	550	RIRRG GSIN	311	YADTVKGRFTISRDNA KNTVYLQMNSLKPED TAVYYCSS	394	WRTGFYEY	436	WGQGT LVTVSS
508	A019400060	125	EVQLVESGGG LVQAGGSLGL SCSAS	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	289	RIRSG GSIN	311	YADTVKGRFTISRDNA KNTVYLQMNSLKPED TAVYYCSS	394	WRTGFYEY	436	WGQGT LVTVSS
509	A019400061	125	EVQLVESGGG LVQAGGSLGL SCSAS	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	551	RIRTG GSIN	311	YADTVKGRFTISRDNA KNTVYLQMNSLKPED TAVYYCSS	394	WRTGFYEY	436	WGQGT LVTVSS
510	A019400062	125	EVQLVESGGG LVQAGGSLGL SCSAS	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	552	RIRVG GSIN	311	YADTVKGRFTISRDNA KNTVYLQMNSLKPED TAVYYCSS	394	WRTGFYEY	436	WGQGT LVTVSS

[1401]

ID	纳米抗体	ID	FR1	ID	CDR1	ID	FR2	ID	CDR2	ID	FR3	ID	CDR3	ID	FR4
511	A019400063	125	EVQLVESGGG LVQAGGSLGL SCSAS	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	553	RIRWG GSIN	311	YADTVKGRFTISRDNA KNTVYLQMNSLKPED TAVYYCSS	394	WRTGFYEY	436	WGQGT LVTVSS
512	A019400064	125	EVQLVESGGG LVQAGGSLGL SCSAS	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	554	RIRYG GSIN	311	YADTVKGRFTISRDNA KNTVYLQMNSLKPED TAVYYCSS	394	WRTGFYEY	436	WGQGT LVTVSS
513	A019400065	125	EVQLVESGGG LVQAGGSLGL SCSAS	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	555	RIRIGG SIN	311	YADTVKGRFTISRDNA KNTVYLQMNSLKPED TAVYYCSS	394	WRTGFYEY	436	WGQGT LVTVSS
526	A019400071_1	559	DVQLVESGG GVVQPGGSL RLSCSAS	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	549	RIRQG GSIN	557	YADSVKGRFTISRDNS KNTVYLQMNSLRPED TALYYCSG	394	WRTGFYEY	436	WGQGT LVTVSS
535	A019400071_2	556	EVQLVESGGG VVQPGGSLRL SCSAS	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	549	RIRQG GSIN	557	YADSVKGRFTISRDNS KNTVYLQMNSLRPED TALYYCSG	394	WRTGFYEY	436	WGQGT LVTVSS
527	A019400072_1	559	DVQLVESGG GVVQPGGSL RLSCSAS	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	549	RIRQG GSIN	558	YADSVKGRFTISRDNS KNTVYLQMNSLRPED TALYYCSS	397	WREGFYEY	436	WGQGT LVTVSS
536	A019400072_2	556	EVQLVESGGG	182	GLLFSR	228	WYRQAPG	549	RIRQG	558	YADSVKGRFTISRDNS	397	WREGFYEY	436	WGQGT

[1402]

ID	纳米抗体	ID	FR1	ID	CDR1	ID	FR2	ID	CDR2	ID	FR3	ID	CDR3	ID	FR4
			VVQPGGSLRL SCSAS		NSAG		KQREFVA		GSIN		KNTVYLQMNSLRPED TALYYCSS				LVTVSS
523	A019400073_1	559	DVQLVESGG GVVQPGGSL RLSCSAS	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	541	RIRAG GSIN	557	YADSVKGRFTISRDNS KNTVYLQMNSLRPED TALYYCSG	394	WRTGFYEY	436	WGQGT LVTVSS
532	A019400073_2	556	EVQLVESGGG VVQPGGSLRL SCSAS	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	541	RIRAG GSIN	557	YADSVKGRFTISRDNS KNTVYLQMNSLRPED TALYYCSG	394	WRTGFYEY	436	WGQGT LVTVSS
524	A019400074_1	559	DVQLVESGG GVVQPGGSL RLSCSAS	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	541	RIRAG GSIN	558	YADSVKGRFTISRDNS KNTVYLQMNSLRPED TALYYCSS	397	WREGFYEY	436	WGQGT LVTVSS
533	A019400074_2	556	EVQLVESGGG VVQPGGSLRL SCSAS	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	541	RIRAG GSIN	558	YADSVKGRFTISRDNS KNTVYLQMNSLRPED TALYYCSS	397	WREGFYEY	436	WGQGT LVTVSS
525	A019400075_1	559	DVQLVESGG GVVQPGGSL RLSCSAS	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	541	RIRAG GSIN	557	YADSVKGRFTISRDNS KNTVYLQMNSLRPED TALYYCSG	397	WREGFYEY	436	WGQGT LVTVSS
534	A019400075_2	556	EVQLVESGGG VVQPGGSLRL	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	541	RIRAG GSIN	557	YADSVKGRFTISRDNS KNTVYLQMNSLRPED	397	WREGFYEY	436	WGQGT LVTVSS

[1403]

ID	纳米抗体	ID	FR1	ID	CDR1	ID	FR2	ID	CDR2	ID	FR3	ID	CDR3	ID	FR4
			SCSAS								TALYYCSG				
529	A019400076_1	559	DVQLVESGG GVVQPGGSL RLSCSAS	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	554	RIRYG GSIN	557	YADSVKGRFTISRDNS KNTVYLQMNSLRPED TALYYCSG	394	WRTGFYEY	436	WGQGT LVTVSS
538	A019400076_2	556	EVQLVESGGG VVQPGGSLRL SCSAS	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	554	RIRYG GSIN	557	YADSVKGRFTISRDNS KNTVYLQMNSLRPED TALYYCSG	394	WRTGFYEY	436	WGQGT LVTVSS
530	A019400077_1	559	DVQLVESGG GVVQPGGSL RLSCSAS	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	554	RIRYG GSIN	558	YADSVKGRFTISRDNS KNTVYLQMNSLRPED TALYYCSS	397	WREGFYEY	436	WGQGT LVTVSS
539	A019400077_2	556	EVQLVESGGG VVQPGGSLRL SCSAS	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	554	RIRYG GSIN	558	YADSVKGRFTISRDNS KNTVYLQMNSLRPED TALYYCSS	397	WREGFYEY	436	WGQGT LVTVSS
531	A019400078_1	559	DVQLVESGG GVVQPGGSL RLSCSAS	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	554	RIRYG GSIN	557	YADSVKGRFTISRDNS KNTVYLQMNSLRPED TALYYCSG	397	WREGFYEY	436	WGQGT LVTVSS
540	A019400078_2	556	EVQLVESGGG VVQPGGSLRL SCSAS	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	554	RIRYG GSIN	557	YADSVKGRFTISRDNS KNTVYLQMNSLRPED TALYYCSG	397	WREGFYEY	436	WGQGT LVTVSS

[1404]

ID	纳米抗体	ID	FR1	ID	CDR1	ID	FR2	ID	CDR2	ID	FR3	ID	CDR3	ID	FR4
528	A019400079_1	559	DVQLVESGG GVVQPGGSL RLSCSAS	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	549	RIRQG GSIN	557	YADSVKGRFTISRDNS KNTVYLQMNSLRPED TALYYCSG	397	WREGFYEY	436	WGQGT LVTVSS
537	A019400079_2	556	EVQLVESGG VVQPGGSLRL SCSAS	182	GLLFSR NSAG	228	WYRQAPG KQREFVA	549	RIRQG GSIN	557	YADSVKGRFTISRDNS KNTVYLQMNSLRPED TALYYCSG	397	WREGFYEY	436	WGQGT LVTVSS

表 **A-3**：选择的多价抗-**Kv1.3** 纳米抗体的氨基酸序列

名称	ID	氨基酸序列
A019400004 (A019400003-40GS-A019400003)	451	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTASGGTFRNFGMGWFRQAQGKEREFVAAISRTGGHTYYQDS VKGRFTISKDNAKNILSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRFGDGTYYYQRAFYDFWGQGTQVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLSL SCTASGGTFRNFGMGWFRQAQGKEREFVAAISRTGGHTYYQDSVKGRFTISKDNAKNILSLQM NSLKPEDTAVYYCAARFRFGDGTYYYQRAFYDFWGQGTQVTVSS

[1405]

名称	ID	氨基酸序列
A019400009 (A0194009G09-35GS-A0194009G09)	452	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRMGGSINYADTV KGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGW YRQAPGKQREFVARIRMGGSINYADTVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWR TGFYEYWGQGTLVTVSS
A019400010 (A0194009G09-35GS- A019400003)	453	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRMGGSINYADTV KGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTASGGTFRNFGMGW FRQAQGKEREFVAAISRTGGHTYYQDSVKGRFTISKDNAKNILSLQMNSLKPEDTAVYYCAARF RFGDGTYYYQRAFYDFWGQGTLVTVSS
A019400011 (A019400003-35GS-A0194009G09)	454	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTASGGTFRNFGMGWFRQAQGKEREFVAAISRTGGHTYYQDS VKGRFTISKDNAKNILSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRFGDGTYYYQRAFYDFWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASG LLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRMGGSINYADTVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPED TAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSS

[1406]

名称	ID	氨基酸序列
A019400012 (A0194009G09-35GS- A019400003)	455	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRMGGSINYADTV KGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTASGGTFRNFGMGW FRQAQGKEREFVAAISRTGGHTYYQDSVKGRFTISKDNAKNILSLQMNSLKPEDTAVYYCAARF RFGDGTYYYQRAFYDFWGQGTLVTVSS
A019400013 (A0194009G09-35GS-A0194009G09)	456	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRMGGSINYADTV KGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGW YRQAPGKQREFVARIRMGGSINYADTVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWR TGFYEYWGQGTLVTVSS
A019400014 (A019400003-35GS-A0194009G09)	457	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCTASGGTFRNFGMGWFRQAQGKEREFVAAISRTGGHTYYQDS VKGRFTISKDNAKNILSLQMNSLKPEDTAVYYCAARFRFGDGTYYYQRAFYDFWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASG LLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRMGGSINYADTVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPED TAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSS

[1407]

名称	ID	氨基酸序列
A019400015 (A0194009G09-35GS-A0194009G09-35GS-A0194009G09)	458	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRMGGSINYADTV KGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGW YRQAPGKQREFVARIRMGGSINYADTVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWR TGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGG GLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRMGGSINYADTVKGRFTISRDN AKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A019400016 (A0194009G09-35GS-A0194009G09-35GS-A0194009G09-35GS-A0194009G09)	459	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRMGGSINYADTV KGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGW YRQAPGKQREFVARIRMGGSINYADTVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWR TGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGG GLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRMGGSINYADTVKGRFTISRDN AKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQR EFVARIRMGGSINYADTVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWRTGFYEYWGQ GTLVTVSS

[1408]

名称	ID	氨基酸序列
A019400032 (A0194020A06-35GS-A0194020A06)	460	DVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKRREFVARIRMGGSINYADSV KGRFTVSRDNAKNMMYLQMNDLKPEDTAVYFCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSA GWYRQAPGKRREFVARIRMGGSINYADSVKGRFTVSRDNAKNMMYLQMNDLKPEDTAVYFCS GWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A019400023 (A0194020B10-35GS-A0194020B10-35GS-AL B11)	461	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCSASGLLFSVNSVGWYRRAPGKQREFVARLRTTGSTNYAQSV KGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYYCSAWRIEAYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCSASGLLFSVNSVGW YRRAPGKQREFVARLRTTGSTNYAQSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYYCSAW RIEAYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRD NAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
A019400024 (A0194020A06-35GS-A0194020A06-35GS-AL B11)	462	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKRREFVARIRMGGSINYADSV KGRFTVSRDNAKNMMYLQMNDLKPEDTAVYFCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSA GWYRQAPGKRREFVARIRMGGSINYADSVKGRFTVSRDNAKNMMYLQMNDLKPEDTAVYFCS GWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVE SGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTI SRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS

[1409]

名称	ID	氨基酸序列
A019400025 (A0194020B10-9GS-ALB11-9GS-A0194020B10)	463	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCSASGLLFSVNSVGWYRRAPGKQREFVARLRTTGSTNYAQSV KGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYYCSAWRIEAYEYWGQGTLVTVSSGGGSGGGS EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGSGGGSEVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCSASGLLFSVNSVGWYRRAPGKQREFVARLRTTGSTNYAQSVKGRF TISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYYCSAWRIEAYEYWGQGTLVTVSS
A019400026 (A0194009G09-9GS-ALB11-9GS-A0194009G09)	464	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRMGGSINYADTV KGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSSGGGSGGGS EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGSGGGSEVQL VESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRMGGSINYADTVKGRF TISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A019400027 (A0194009G09-35GS-A0194009G09-35GS-ALB11)	465	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRMGGSINYADTV KGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSSGGGSGGGG SGGGGSGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGW YRQAPGKQREFVARIRMGGSINYADTVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWR TGFYEYWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRD NAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS

[1410]

名称	ID	氨基酸序列
A019400028 (A0194020A06-9GS-ALB11-9GS-A0194020A06)	466	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKRREFVARIRMGGSINYADSV
		KGRFTVSRDNAKNMMYLQMNDLKPEDTAVYFCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGG
		GSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYAD
		SVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGSEV
		QLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKRREFVARIRMGGSINYADSVKG
		RFTVSRDNAKNMMYLQMNDLKPEDTAVYFCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A019400029_1 (A0194020A06-35GS-A0194020A06-35GS-ALB11)	467	DVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKRREFVARIRMGGSINYADSV
		KGRFTVSRDNAKNMMYLQMNDLKPEDTAVYFCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGG
		GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSA
		GWYRQAPGKRREFVARIRMGGSINYADSVKGRFTVSRDNAKNMMYLQMNDLKPEDTAVYFCS
		GWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVE
		SGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTI
		SRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS

[1411]

名称	ID	氨基酸序列
A019400034 (A0194020A06-9GS-A0194020A06-35GS-ALB 11)	468	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKRREFVARIRMGGSINYADSV KGRFTVSRDNAKNMMYLQMNDLKPEDTAVYFCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GSEVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKRREFVARIRMGGSINYAD SVKGRFTVSRDNAKNMMYLQMNDLKPEDTAVYFCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYC TIGGSLSRSSQGTLVTVSS
A019400035 (A0194020A06-15GS-A0194020A06-35GS-AL B11)	469	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKRREFVARIRMGGSINYADSV KGRFTVSRDNAKNMMYLQMNDLKPEDTAVYFCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKRREFVARIRMGG SINYADSVKGRFTVSRDNAKNMMYLQMNDLKPEDTAVYFCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGF TFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDT AVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS

[1412]

名称	ID	氨基酸序列
A019400036 (A0194020A06-20GS-A0194020A06-35GS-AL B11)	470	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKRREFVARIRMGGSINYADSV KGRFTVSRDNAKNMMYLQMNDLKPEDTAVYFCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKRREFVA RIRMGGSINYADSVKGRFTVSRDNAKNMMYLQMNDLKPEDTAVYFCSGWREGFYEYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLS CAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNS LRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
A019400037 (A0194020A06-25GS-A0194020A06-35GS-AL B11)	471	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKRREFVARIRMGGSINYADSV KGRFTVSRDNAKNMMYLQMNDLKPEDTAVYFCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKR REFVARIRMGGSINYADSVKGRFTVSRDNAKNMMYLQMNDLKPEDTAVYFCSGWREGFYEY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG NSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTL YLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS

[1413]

名称	ID	氨基酸序列
A019400038 (A0194020A06-40GS-A0194020A06-35GS-ALB11)	472	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKRREFVARIRMGGSINYADSV KGRFTVSRDNAKNMMYLQMNDLKPEDTAVYFCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLF SRNSAGWYRQAPGKRREFVARIRMGGSINYADSVKGRFTVSRDNAKNMMYLQMNDLKPEDTA VYFCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGSE VQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVK GRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
A019400039 (A0194020A06-35GS-ALB11-35GS-A0194020A06)	473	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKRREFVARIRMGGSINYADSV KGRFTVSRDNAKNMMYLQMNDLKPEDTAVYFCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMS WVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIG GSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGL VQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKRREFVARIRMGGSINYADSVKGRFTVSRDNA KNMMYLQMNDLKPEDTAVYFCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSS

[1414]

名称	ID	氨基酸序列
A019400029 (A0194020A06(E1D)-35GS-A0194020A06-35GS-ALB11-A)	496	DVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKRREFVARIRMGGSINYADSV
		KGRFTVSRDNAKNMMYLQMNDLKPEDTAVYFCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGG
		GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSA
		GWYRQAPGKRREFVARIRMGGSINYADSVKGRFTVSRDNAKNMMYLQMNDLKPEDTAVYFCS
		GWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVE
		SGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTI
		SRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
A019400031 (A0194009G09(E1D)-35GS-A0194009G09-35GS-ALB11-A)	497	DVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRMGGSINYADTV
		KGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG
		SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGW
		YRQAPGKQREFVARIRMGGSINYADTVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWR
		TGFYEYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGG
		GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRD
		NAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA

[1415]

名称	ID	氨基酸序列
A019400071 (A0194009G09(E1D,L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G)-35GS-A0194009 G09(L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G)-35GS-ALB82-A)	514	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSV KGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGW YRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRT GFYEYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGG VVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
A019400072 (A0194009G09(E1D,L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,T97E)-35GS-A0194009 G09(L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L,T97E)-35GS-ALB82-A)	515	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSV KGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWY RQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREG FYEYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGV VQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNA KTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA

[1416]

名称	ID	氨基酸序列
A019400073 (A0194009G09(E1D,L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G)-35GS-A0194009G09(L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G)-35GS-ALB82-A)	516	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSSAGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
A019400074 (A0194009G09(E1D,L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,T97E)-35GS-A0194009G09(L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,T97E)-35GS-ALB82-A)	517	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA

[1417]

名称	ID	氨基酸序列
A019400075 (A0194009G09(E1D,L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G,T97E)-35GS-0194009G09(L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G,T97E)-35GS-ALB82-A)	518	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSV KGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGW YRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWR EGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGG GVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRD NAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
A019400076 (A0194009G09(E1D,L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G)-35GS-A0194009G09(L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G)-35GS-ALB82-A)	519	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSV KGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGW YRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRT GFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGG VVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA

[1418]

名称	ID	氨基酸序列
A019400077 (A0194009G09(E1D,L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L,T97E)-35GS-A0194009G09(L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L,T97E)-35GS-ALB82-A)	520	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
A019400078 (A0194009G09(E1D,L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G,T97E)-35GS-0194009G09(L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G,T97E)-35GS-ALB82-A)	521	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA

[1419]

名称	ID	氨基酸序列
A019400079 (A0194009G09(E1D,L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G,T97E)-35GS-0194 009G09(L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G,T97E)-35GS-ALB82-A)	522	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSV KGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGW YRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWR EGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGG GVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRD NAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA

[1420]

表 A-4：Kv1.3 家族 1 结合物的序列比对

[1421]

表 A-5: Kv1.3 家族 12 结合物的序列比对

[1422]

表 A-6：代表性多价形式

构建体 ID	VHH 同一性	家族	接头	VHH 同一性	家族	接头	VHH 同一性	家族
A019400004	A019400003	1	40 GS	A019400003	1			
A019400012 A019400010	A0194009G09	12	35 GS	A019400003	1			
A019400013 A019400009	A0194009G09	12	35 GS	A0194009G09	12			
A019400014 A019400011	A019400003	1	35 GS	A0194009G09	12			
A019400015	A0194009G09	12	35 GS	A0194009G09	12	35 GS	A0194009G09	12
A019400032	A0194020A06	12	35 GS	A0194020A06	12			
A019400023	A0194020B10	12	35GS	A0194020B10	12	35GS	Alb11	
A019400024	A0194020A06	12	35GS	A0194020A06	12	35GS	Alb11	
A019400025	A0194020B10	12	9GS	Alb11		9GS	A0194020B10	12
A019400026	A0194009G09	12	9GS	Alb11		9GS	A0194009G09	12
A019400027	A0194009G09	12	35GS	A0194009G09	12	35GS	Alb11	
A019400028	A0194020A06	12	9GS	Alb11		9GS	A0194020A06	12
A019400029	A0194020A06	12	35GS	A0194020A06	12	35GS	Alb11	

[1423]

表 A-7：来自不同物种的 Kv1.3 序列("ID"涉及本文中所用的 SEQ ID NO)

Prot ID	物种	ID	序列
P22001	智人(Homo sapiens)	474	MDERLSLLRSPPPPSARHRAHPPQRPASSGGAHTLVNHGYAEPAAGRELPPDMTVVPGDHL
			LEPEVADGGGAPPQGGCGGGGCDRYEPLPPSLPAAGEQDCCGERVVINISGLRFETQLKTL
			CQFPETLLGDPKRRMRYFDPLRNEYFFDRNRPSFDAILYYYQSGGRIRRPVNVPIDIFSEEIR
			FYQLGEEAMEKFREDEGFLREEERPLPRRDFQRQVWLLFEYPESSGPARGIAIVSVLVILISI
			VIFCLETLPEFRDEKDYPASTSQDSFEAAGNSTSGSRAGASSFSDPFFVVETLCIIWFSFELLV
			RFFACPSKATFSRNIMNLIDIVAIIPYFITLGTELAERQGNGQQAMSLAILRVIRLVRVFRIFKL
			SRHSKGLQILGQTLKASMRELGLLIFFLFIGVILFSSAVYFAEADDPTSGFSSIPDAFWWAVV
			TMTTVGYGDMHPVTIGGKIVGSLCAIAGVLTIALPVPVIVSNFNYFYHRETEGEEQSQYMH
			VGSCQHLSSSAEELRKARSNSTLSKSEYMVIEEGGMNHSAFPQTPFKTGNSTATCTTNNNP
			NSCVNIKKIFTDV
P78352	褐家鼠(Rattus norvegicus)	475	MTVVPGDHLLEPEAAGGGGDPPQGGCVSGGGCDRYEPLPPALPAAGEQDCCGERVVINI
			SGLRFETQLKTLCQFPETLLGDPKRRMRYFDPLRNEYFFDRNRPSFDAILYYYQSGGRIRRP
			VNVPIDIFSEEIRFYQLGEEAMEKFREDEGFLREEERPLPRRDFQRQVWLLFEYPESSGPAR
			GIAIVSVLVILISIVIFCLETLPEFRDEKDYPASPSQDVFEAANNSTSGASSGASSFSDPFFVVE
			TLCIIWFSFELLVRFFACPSKATFSRNIMNLIDIVAIIPYFITLGTELAERQGNGQQAMSLAILR
			VIRLVRVFRIFKLSRHSKGLQILGQTLKASMRELGLLIFFLFIGVILFSSAVYFAEADDPSSGF
			NSIPDAFWWAVVTMTTVGYGDMHPVTIGGKIVGSLCAIAGVLTIALPVPVIVSNFNYFYHR
			ETEGEEQAQYMHVGSCQHLSSSAEELRKARSNSTLSKSEYMVIEEGGMNHSAFPQTPFKT

[1424]

			GNSTATCTTNNNPNSCVNIKKIFTDV
P16390	小鼠(Mus musculus)	476	MTVVPGDHLLEPEAAGGGGGDPPQGGCGSGGGGGGCDRYEPLPPALPAAGEQDCCGERV VINISGLRFETQLKTLCQFPETLLGDPKRRMRYFDPLRNEYFFDRNRPSFDAILYYYQSGGR IRRPVNVPIDIFSEEIRFYQLGEEAMEKFREDEGFLREEERPLPRRDFQRQVWLLFEYPESSG PARGIAIVSVLVILISIVIFCLETLPEFRDEKDYPASPSQDVFEAANNSTSGAPSGASSFSDPFF VVETLCIIWFSFELLVRFFACPSKATFSRNIMNLIDIVAIIPYFITLGTELAERQGNGQQAMSL AILRVIRLVRVFRIFKLSRHSKGLQILGQTLKASMRELGLLIFFLFIGVILFSSAVYFAEADDPS SGFNSIPDAFWWAVVTMTTVGYGDMHPVTIGGKIVGSLCAIAGVLTIALPVPVIVSNFNYF YHRETEGEEQAQYMHVGSCQHLSSSAEELRKARSNSTLSKSEYMVIEEGGMNHSAFPQTP FKTGNSTATCTTNNNPNSCVNIKKIFTDV
XP_005542459	食蟹猴(Macaca fascicularis)	477	MDEHLSLLRSPPPPSARHRAHPAQRPASSGGAHTLVNPGYAEPAAGPELPPDMTVVPGDHL LEPEVADGGGAPPQGGCGGGGCDRYEPLPPSLPAAGEQDCCGERVVINISGLRFETQLKTL CQFPETLLGDPKRRMRYFDPLRNEYFFDRNRPSFDAILYYYQSGGRIRRPVNVPIDIFSEEIR FYQLGEEAMEKFREDEGFLREEERPLPRRDFQRQVWLLFEYPESSGPARGIAIVSVLVILISI VIFCLETLPEFRDEKDYPASPSQDSFDAAGNSTSGAAAGASSFSDPFFVVETLCIIWFSFELL VRFFACPSKATFSRNIMNLIDIVAIIPYFITLGTELAERQGNGQQAMSLAILRVIRLVRVFRIFK LSRHSKGLQILGQTLKASMRELGLLIFFLFIGVILFSSAVYFAEADDPTSGFSSIPDAFWWAV VTMTTVGYGDMHPVTIGGKIVGSLCAIAGVLTIALPVPVIVSNFNYFYHRETEGEEQAQYM HVGSCQHLSSSAEELRKARSNSTLSKSEYMVIEEGGMNHSAFPQTPFKTGNSTATCTTNNN PNSCVNIKKIFTDV

[1425]

AFH32312	猕猴(Macaca mulatta)	477	MDEHLSLLRSPPPPSARHRAHPAQRPASSGGAHTLVNPGYAEPAAGPELPPDMTVVPGDHL
			LEPEVADGGGAPPQGGCGGGGCDRYEPLPPSLPAAGEQDCCGERVVINISGLRFETQLKTL
			CQFPETLLGDPKRRMRYFDPLRNEYFFDRNRPSFDAILYYYQSGGRIRRPVNVPIDIFSEEIR
			FYQLGEEAMEKFREDEGFLREEERPLPRRDFQRQVWLLFEYPESSGPARGIAIVSVLVILISI
			VIFCLETLPEFRDEKDYPASPSQDSFDAAGNSTSGAAAGASSFSDPFFVVETLCIIWFSFELL
			VRFFACPSKATFSRNIMNLIDIVAIIPYFITLGTELAERQGNGQQAMSLAILRVIRLVRVFRIFK
			LSRHSKGLQILGQTLKASMRELGLLIFFLFIGVILFSSAVYFAEADDPTSGFSSIPDAFWWAV
			VTMTTVGYGDMHPVTIGGKIVGSLCAIAGVLTIALPVPVIVSNFNYFYHRETEGEEQAQYM
			HVGSCQHLSSSAEELRKARSNSTLSKSEYMVIEEGGMNHSAFPQTPFKTGNSTATCTTNNN
			PNSCVNIKKIFTDV

[1426] 表A-8:多种氨基酸序列(“ID”涉及本文中所用的SEQ ID NO)

[1427]

名称	ID	氨基酸序列
Alb-11	478	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYC TIGGSLSRSSQGTLVTVSS
5GS接头	479	GGGGS
7GS接头	480	sggsggs
8GS接头	481	ggggcgggs
9GS接头	482	GGGGSGGGS
10GS接头	483	GGGGSGGGGS
15GS接头	484	GGGGSGGGGSGGGGS
18GS接头	485	GGGGSGGGGSGGGGGGGS
20GS接头	486	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
25GS接头	487	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
30GS接头	488	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
35GS接头	489	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS GGGGS
40GS接头	490	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGS
G1铰链	491	EPKSCDKTHTCPPCP
9GS-G1铰链	492	GGGGSGGGSEPKSCDKTHTCPPCP
羊驼上部长铰链区	493	epktpkpqpaaa
G3铰链	494	ELKTPLGDTTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEP KSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCP

[1428] 表A-9:单价序列优化的抗-Kv1.3纳米抗体的氨基酸序列(“ID”涉及本文中所用的SEQ ID NO)

[1429]

名称	ID	氨基酸序列
A019400050	498	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGK QREFVARIRAGGSINYADTVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A019400051	499	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGK QREFVARIREGGSINYADTVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A019400052	500	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGK QREFVARIRFGGSINYADTVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A019400053	501	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGK QREFVARIRGGGSINYADTVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A019400054	502	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGK QREFVARIRHGGSINYADTVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A019400055	503	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGK QREFVARIRKGGSINYADTVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A019400056	504	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGK QREFVARIRLGGSINYADTVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A019400057	505	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGK QREFVARIRPGGSINYADTVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSS

[1430]

名称	ID	氨基酸序列
A019400058	506	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGK QREFVARIRQGGSINYADTVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A019400059	507	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGK QREFVARIRRGGSINYADTVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A019400060	508	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGK QREFVARIRSGGSINYADTVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A019400061	509	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGK QREFVARIRTGGSINYADTVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A019400062	510	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGK QREFVARIRVGGSINYADTVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A019400063	511	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGK QREFVARIRWGGSINYADTVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A019400064	512	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGK QREFVARIRYGGSINYADTVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A019400065	513	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGK QREFVARIRIGGSINYADTVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE DTAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSS

[1431]

名称	ID	氨基酸序列
A019400073_1 A0194009G09E1D,L11 V,A14P,G19R,M53A,T6 2S,A74S,K83R,V89L,S9 4G	523	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGK QREFVARIRAGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPE DTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A019400074_1 A0194009G09E1D,L11 V,A14P,G19R,M53A,T6 2S,A74S,K83R,V89L,T9 7E	524	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGK QREFVARIRAGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPE DTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A019400075_1 A0194009G09E1D,L11 V,A14P,G19R,M53A,T6 2S,A74S,K83R,V89L,S9 4G,T97E	525	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGK QREFVARIRAGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPE DTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A019400071_1 A0194009G09E1D,L11 V,A14P,G19R,M53Q,T6 2S,A74S,K83R,V89L,S9 4G	526	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGK QREFVARIRQGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPE DTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A019400072_1 A0194009G09E1D,L11 V,A14P,G19R,M53Q,T6 2S,A74S,K83R,V89L,T9 7E	527	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGK QREFVARIRQGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPE DTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSS

[1432]

名称	ID	氨基酸序列
A019400079_1 A0194009G09E1D,L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G,T97E	528	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A019400076_1 A0194009G09E1D,L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G	529	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A019400077_1 A0194009G09E1D,L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L,T97E	530	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A019400078_1 A0194009G09E1D,L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G,T97E	531	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A019400073_2 A0194009G09L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L，S94G	532	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A019400074_2 A0194009G09L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L，T97E	533	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSS

[1433]

名称	ID	氨基酸序列
A019400075_2 A0194009G09L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L，S94G,T97E	534	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A019400071_2 A0194009G09L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L，S94G	535	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A019400072_2 A0194009G09L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L，T97E	536	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A019400079_2 A0194009G09L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L，S94G,T97E	537	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A019400076_2 A0194009G09L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L，S94G	538	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A019400077_2 A0194009G09L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L，T97E	539	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSS

[1434]

名称	ID	氨基酸序列
A019400078_2 A0194009G09L11V,A14 P,G19R,M53Y,T62S,A7 4S,K83R,V89L , S94G,T97E	540	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGK QREFVARIRYGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPE DTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSS

[1435] 等同物

[1436] 上述书面说明书被认为足以使得本领域技术人员能够实施本发明。本发明不限于提供的实施例的范围内，因为实施例意在说明本发明的某些方面和实施方案。其他功能性等同实施方案在本发明的范围内。除了本文中显示和描述的以外，由上述说明书，本发明的多种改进对于本领域技术人员来说将是明显的并且落在后附权利要求的范围内。本发明的优点和目的不一定被本发明的每个实施方案所涵盖。

[0001] 序列表

[0002] <110> 埃博灵克斯股份有限公司

[0003] 埃博灵克斯股份有限公司

[0004] <120> 结合KV1.3的免疫球蛋白

[0005] <130> P14-001-PCT-1

[0006] <150> US 62/133,624

[0007] <151> 2015-03-16

[0008] <150> US 62/014,023

[0009] <151> 2014-06-18

[0010] <150> NL 2013661

[0011] <151> 2014-10-21

[0012] <160> 559

[0013] <170> PatentIn version 3.5

[0014] <210> 1

[0015] <211> 116

[0016] <212> PRT

[0017] <213> 人工序列

[0018] <220>

[0019] <223> 纳米抗体序列

[0020] <400> 1

[0021] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[0022] 1 5 10 15

[0023] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Val Asn

[0024] 20 25 30

[0025] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Phe Val

[0026] 35 40 45

[0027] Ala Arg Ile Arg Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[0028] 50 55 60

[0029] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Lys Ala Thr Asn Thr Val Tyr Leu

[0030] 65 70 75 80

[0031] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser

[0032] 85 90 95

[0033] Ser Trp Arg Thr Gly Ala Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

[0034] 100 105 110

[0035] Thr Val Ser Ser

[0036] 115

[0037] <210> 2

[0038] <211> 116

[0039] <212> PRT

[0040] <213> 人工序列

[0041] <220>

[0042] <223> 纳米抗体序列

[0043] <400> 2

[0044] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[0045] 1 5 10 15

[0046] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Val Asn

[0047] 20 25 30

[0048] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Phe Val

[0049] 35 40 45

[0050] Ala Arg Ile Arg Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[0051] 50 55 60

[0052] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Lys Ala Thr Asn Thr Val Tyr Leu

[0053] 65 70 75 80

[0054] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser

[0055] 85 90 95

[0056] Ser Trp Arg Thr Gly Ala Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

[0057] 100 105 110

[0058] Thr Val Ser Ser

[0059] 115

[0060] <210> 3

[0061] <211> 116

[0062] <212> PRT

[0063] <213> 人工序列

[0064] <220>

[0065] <223> 纳米抗体序列

[0066] <400> 3

[0067] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[0068] 1 5 10 15

[0069] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

[0070] 20 25 30

[0071] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

[0072] 35 40 45

[0073] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys

[0074] 50 55 60

[0075] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

[0076] 65 70 75 80

[0077] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser

[0078] 85 90 95

[0079] Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

[0080] 100 105 110

[0081] Thr Val Ser Ser

[0082] 115

[0083] <210> 4

[0084] <211> 116

[0085] <212> PRT

[0086] <213> 人工序列

[0087] <220>

[0088] <223> 纳米抗体序列

[0089] <400> 4

[0090] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[0091] 1 5 10 15

[0092] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Val Asn

[0093] 20 25 30

[0094] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Phe Val

[0095] 35 40 45

[0096] Ala Arg Ile Arg Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[0097] 50 55 60

[0098] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Lys Ala Thr Asn Thr Val His Leu

[0099] 65 70 75 80

[0100] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly

[0101] 85 90 95

[0102] Ser Trp Arg Thr Gly Ala Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

[0103] 100 105 110

[0104] Thr Val Ser Ser

[0105] 115

[0106] <210> 5

[0107] <211> 116

[0108] <212> PRT

[0109] <213> 人工序列

[0110] <220>

[0111] <223> 纳米抗体序列

[0112] <400> 5

[0113] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[0114] 1 5 10 15

[0115] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Val Asn

[0116] 20 25 30

[0117] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Phe Val
[0118] 35 40 45
[0119] Ala Arg Ile Arg Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[0120] 50 55 60
[0121] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Lys Ala Thr Asn Thr Leu Tyr Leu
[0122] 65 70 75 80
[0123] Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
[0124] 85 90 95
[0125] Ser Trp Arg Thr Glu Ala Tyr Glu Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val
[0126] 100 105 110
[0127] Thr Val Ser Ser
[0128] 115
[0129] <210> 6
[0130] <211> 116
[0131] <212> PRT
[0132] <213> 人工序列
[0133] <220>
[0134] <223> 纳米抗体序列
[0135] <400> 6
[0136] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[0137] 1 5 10 15
[0138] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Val Asn
[0139] 20 25 30
[0140] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Phe Val
[0141] 35 40 45
[0142] Ala Arg Ile Arg Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[0143] 50 55 60
[0144] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Lys Ala Thr Asn Thr Val Tyr Leu
[0145] 65 70 75 80
[0146] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
[0147] 85 90 95
[0148] Ser Trp Arg Thr Gly Ala Tyr Glu His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[0149] 100 105 110
[0150] Thr Val Ser Ser
[0151] 115
[0152] <210> 7
[0153] <211> 116
[0154] <212> PRT
[0155] <213> 人工序列

[0156] <220>

[0157] <223> 纳米抗体序列

[0158] <400> 7

[0159] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[0160] 1 5 10 15

[0161] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Val Asn

[0162] 20 25 30

[0163] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Phe Val

[0164] 35 40 45

[0165] Ala Arg Ile Arg Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[0166] 50 55 60

[0167] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Lys Ala Thr Asn Thr Leu Tyr Leu

[0168] 65 70 75 80

[0169] Gln Val Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser

[0170] 85 90 95

[0171] Ser Trp Arg Thr Glu Ala Tyr Glu Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val

[0172] 100 105 110

[0173] Thr Val Ser Ser

[0174] 115

[0175] <210> 8

[0176] <211> 116

[0177] <212> PRT

[0178] <213> 人工序列

[0179] <220>

[0180] <223> 纳米抗体序列

[0181] <400> 8

[0182] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[0183] 1 5 10 15

[0184] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Val Asn

[0185] 20 25 30

[0186] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Phe Val

[0187] 35 40 45

[0188] Ala Arg Ile Arg Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[0189] 50 55 60

[0190] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Lys Ala Thr Asn Thr Val Tyr Leu

[0191] 65 70 75 80

[0192] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser

[0193] 85 90 95

[0194] Ser Trp Arg Thr Gly Ala Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Ala Gln Val

[0195] 100 105 110

[0196] Thr Val Ser Ser

[0197] 115

[0198] <210> 9

[0199] <211> 116

[0200] <212> PRT

[0201] <213> 人工序列

[0202] <220>

[0203] <223> 纳米抗体序列

[0204] <400> 9

[0205] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[0206] 1 5 10 15

[0207] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Val Asn

[0208] 20 25 30

[0209] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Phe Val

[0210] 35 40 45

[0211] Ala Arg Ile Arg Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[0212] 50 55 60

[0213] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Lys Ala Thr Asn Thr Val Tyr Leu

[0214] 65 70 75 80

[0215] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser

[0216] 85 90 95

[0217] Ser Trp Arg Thr Gly Ala Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

[0218] 100 105 110

[0219] Thr Val Ser Ser

[0220] 115

[0221] <210> 10

[0222] <211> 116

[0223] <212> PRT

[0224] <213> 人工序列

[0225] <220>

[0226] <223> 纳米抗体序列

[0227] <400> 10

[0228] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[0229] 1 5 10 15

[0230] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Val Asn

[0231] 20 25 30

[0232] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val

[0233] 35 40 45

[0234] Ala Arg Ile Arg Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[0235] 50 55 60
[0236] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Lys Ala Thr Asn Thr Leu Tyr Leu
[0237] 65 70 75 80
[0238] Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
[0239] 85 90 95
[0240] Ser Trp Arg Thr Glu Ala Tyr Glu Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val
[0241] 100 105 110
[0242] Thr Val Ser Ser
[0243] 115
[0244] <210> 11
[0245] <211> 116
[0246] <212> PRT
[0247] <213> 人工序列
[0248] <220>
[0249] <223> 纳米抗体序列
[0250] <400> 11
[0251] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[0252] 1 5 10 15
[0253] Ser Leu Glu Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[0254] 20 25 30
[0255] Ser Val Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Lys Arg Asp Phe Val
[0256] 35 40 45
[0257] Ala Arg Ile Arg Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[0258] 50 55 60
[0259] Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
[0260] 65 70 75 80
[0261] Gln Met Asn Ala Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ser
[0262] 85 90 95
[0263] Ser Trp Arg Thr Gly Ala Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[0264] 100 105 110
[0265] Thr Val Ser Ser
[0266] 115
[0267] <210> 12
[0268] <211> 116
[0269] <212> PRT
[0270] <213> 人工序列
[0271] <220>
[0272] <223> 纳米抗体序列

[0273] <400> 12

[0274] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[0275] 1 5 10 15

[0276] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Ala Asn

[0277] 20 25 30

[0278] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Phe Val

[0279] 35 40 45

[0280] Ala Arg Ile Arg Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[0281] 50 55 60

[0282] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Met Tyr Leu

[0283] 65 70 75 80

[0284] Gln Met Asn Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser

[0285] 85 90 95

[0286] Ser Trp Arg Thr Gly Ala Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

[0287] 100 105 110

[0288] Thr Val Ser Ser

[0289] 115

[0290] <210> 13

[0291] <211> 116

[0292] <212> PRT

[0293] <213> 人工序列

[0294] <220>

[0295] <223> 纳米抗体序列

[0296] <400> 13

[0297] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[0298] 1 5 10 15

[0299] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

[0300] 20 25 30

[0301] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val

[0302] 35 40 45

[0303] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[0304] 50 55 60

[0305] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Met Tyr Leu

[0306] 65 70 75 80

[0307] Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser

[0308] 85 90 95

[0309] Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

[0310] 100 105 110

[0311] Thr Val Ser Ser

[0312] 115

[0313] <210> 14

[0314] <211> 116

[0315] <212> PRT

[0316] <213> 人工序列

[0317] <220>

[0318] <223> 纳米抗体序列

[0319] <400> 14

[0320] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[0321] 1 5 10 15

[0322] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

[0323] 20 25 30

[0324] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

[0325] 35 40 45

[0326] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[0327] 50 55 60

[0328] Gly Arg Phe Thr Thr Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ile Tyr Leu

[0329] 65 70 75 80

[0330] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser

[0331] 85 90 95

[0332] Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

[0333] 100 105 110

[0334] Thr Val Ser Ser

[0335] 115

[0336] <210> 15

[0337] <211> 116

[0338] <212> PRT

[0339] <213> 人工序列

[0340] <220>

[0341] <223> 纳米抗体序列

[0342] <400> 15

[0343] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[0344] 1 5 10 15

[0345] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Val Asn

[0346] 20 25 30

[0347] Ser Val Gly Trp Tyr Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

[0348] 35 40 45

[0349] Ala Arg Leu Arg Thr Thr Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Ser Val Lys

[0350] 50 55 60

[0351] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[0352] 65 70 75 80
[0353] Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
[0354] 85 90 95
[0355] Ala Trp Arg Ile Glu Ala Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[0356] 100 105 110
[0357] Thr Val Ser Ser
[0358] 115
[0359] <210> 16
[0360] <211> 116
[0361] <212> PRT
[0362] <213> 人工序列
[0363] <220>
[0364] <223> 纳米抗体序列
[0365] <400> 16
[0366] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[0367] 1 5 10 15
[0368] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[0369] 20 25 30
[0370] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[0371] 35 40 45
[0372] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[0373] 50 55 60
[0374] Gly Arg Phe Thr Thr Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ile Tyr Leu
[0375] 65 70 75 80
[0376] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
[0377] 85 90 95
[0378] Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[0379] 100 105 110
[0380] Thr Val Ser Ser
[0381] 115
[0382] <210> 17
[0383] <211> 116
[0384] <212> PRT
[0385] <213> 人工序列
[0386] <220>
[0387] <223> 纳米抗体序列
[0388] <400> 17
[0389] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[0390] 1 5 10 15

[0391] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

[0392] 20 25 30

[0393] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

[0394] 35 40 45

[0395] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

[0396] 50 55 60

[0397] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala Lys Asn Thr Met Tyr Leu

[0398] 65 70 75 80

[0399] Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Lys Tyr Phe Cys Ser

[0400] 85 90 95

[0401] Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

[0402] 100 105 110

[0403] Thr Val Ser Ser

[0404] 115

[0405] <210> 18

[0406] <211> 116

[0407] <212> PRT

[0408] <213> 人工序列

[0409] <220>

[0410] <223> 纳米抗体序列

[0411] <400> 18

[0412] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[0413] 1 5 10 15

[0414] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

[0415] 20 25 30

[0416] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

[0417] 35 40 45

[0418] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[0419] 50 55 60

[0420] Gly Arg Phe Thr Thr Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ile Tyr Leu

[0421] 65 70 75 80

[0422] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser

[0423] 85 90 95

[0424] Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

[0425] 100 105 110

[0426] Thr Val Ser Ser

[0427] 115

[0428] <210> 19

[0429] <211> 116

[0430] <212> PRT

[0431] <213> 人工序列

[0432] <220>

[0433] <223> 纳米抗体序列

[0434] <400> 19

[0435] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Ala Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[0436] 1 5 10 15

[0437] Ser Pro Gly Leu Ser Ser Ser Asp Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg His

[0438] 20 25 30

[0439] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Pro Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val

[0440] 35 40 45

[0441] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[0442] 50 55 60

[0443] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Met Tyr Leu

[0444] 65 70 75 80

[0445] Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser

[0446] 85 90 95

[0447] Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

[0448] 100 105 110

[0449] Thr Val Ser Ser

[0450] 115

[0451] <210> 20

[0452] <211> 116

[0453] <212> PRT

[0454] <213> 人工序列

[0455] <220>

[0456] <223> 纳米抗体序列

[0457] <400> 20

[0458] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[0459] 1 5 10 15

[0460] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

[0461] 20 25 30

[0462] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Leu Val

[0463] 35 40 45

[0464] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[0465] 50 55 60

[0466] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Met Tyr Leu

[0467] 65 70 75 80

[0468] Leu Met Asn Asp Leu Asn Arg Glu Tyr Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser
[0469] 85 90 95
[0470] Gly Trp Arg Glu Gly Phe Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[0471] 100 105 110
[0472] Thr Val Ser Ser
[0473] 115
[0474] <210> 21
[0475] <211> 116
[0476] <212> PRT
[0477] <213> 人工序列
[0478] <220>
[0479] <223> 纳米抗体序列
[0480] <400> 21
[0481] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[0482] 1 5 10 15
[0483] Ala Leu Gly Leu Pro Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ile Arg Asn
[0484] 20 25 30
[0485] Ser Ala Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val
[0486] 35 40 45
[0487] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[0488] 50 55 60
[0489] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Met Tyr Leu
[0490] 65 70 75 80
[0491] Gln Met Ile Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Thr Val Tyr Cys Cys Ser
[0492] 85 90 95
[0493] Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[0494] 100 105 110
[0495] Thr Val Ser Ser
[0496] 115
[0497] <210> 22
[0498] <211> 116
[0499] <212> PRT
[0500] <213> 人工序列
[0501] <220>
[0502] <223> 纳米抗体序列
[0503] <400> 22
[0504] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[0505] 1 5 10 15
[0506] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

[0507] 20 25 30

[0508] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

[0509] 35 40 45

[0510] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[0511] 50 55 60

[0512] Gly Arg Phe Thr Thr Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ile Tyr Leu

[0513] 65 70 75 80

[0514] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser

[0515] 85 90 95

[0516] Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Val Thr Gln Val

[0517] 100 105 110

[0518] Thr Val Ser Ser

[0519] 115

[0520] <210> 23

[0521] <211> 116

[0522] <212> PRT

[0523] <213> 人工序列

[0524] <220>

[0525] <223> 纳米抗体序列

[0526] <400> 23

[0527] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Ala Gly Gly

[0528] 1 5 10 15

[0529] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

[0530] 20 25 30

[0531] Ser Ala Gly Arg Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Phe Phe

[0532] 35 40 45

[0533] Ala Arg Val Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[0534] 50 55 60

[0535] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Met Tyr Leu

[0536] 65 70 75 80

[0537] Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser

[0538] 85 90 95

[0539] Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Gln Val

[0540] 100 105 110

[0541] Thr Val Ser Ser

[0542] 115

[0543] <210> 24

[0544] <211> 116

[0545] <212> PRT

[0546] <213> 人工序列

[0547] <220>

[0548] <223> 纳米抗体序列

[0549] <400> 24

[0550] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Phe Val Gln Ala Gly Gly

[0551] 1 5 10 15

[0552] Ser Leu Gly His Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Ser Ser Cys Asn

[0553] 20 25 30

[0554] Thr Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val

[0555] 35 40 45

[0556] Ala Arg Ile Arg Met Val Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[0557] 50 55 60

[0558] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Met Tyr Leu

[0559] 65 70 75 80

[0560] Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser

[0561] 85 90 95

[0562] Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

[0563] 100 105 110

[0564] Thr Val Ser Ser

[0565] 115

[0566] <210> 25

[0567] <211> 116

[0568] <212> PRT

[0569] <213> 人工序列

[0570] <220>

[0571] <223> 纳米抗体序列

[0572] <400> 25

[0573] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[0574] 1 5 10 15

[0575] Ser Leu Gly Ala Ser Arg Ser Ala Ser Gly Leu Pro Leu Ser Arg Asn

[0576] 20 25 30

[0577] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Gly Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val

[0578] 35 40 45

[0579] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[0580] 50 55 60

[0581] Gly Arg Phe Thr Val Ser Gly Asp Asn Ala Lys Asn Met Met Tyr Leu

[0582] 65 70 75 80

[0583] Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Gly Tyr Phe Cys Ser

[0584] 85 90 95

[0585] Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[0586] 100 105 110
[0587] Thr Val Ser Ser
[0588] 115
[0589] <210> 26
[0590] <211> 116
[0591] <212> PRT
[0592] <213> 人工序列
[0593] <220>
[0594] <223> 纳米抗体序列
[0595] <400> 26
[0596] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[0597] 1 5 10 15
[0598] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Pro Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[0599] 20 25 30
[0600] Ser Ala Gly Trp Cys Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val
[0601] 35 40 45
[0602] Ala Arg Thr Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[0603] 50 55 60
[0604] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Met Tyr Leu
[0605] 65 70 75 80
[0606] Gln Met Asn Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Cys Leu Cys Ser
[0607] 85 90 95
[0608] Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Arg Gln Gly Thr Gln Val
[0609] 100 105 110
[0610] Thr Val Ser Ser
[0611] 115
[0612] <210> 27
[0613] <211> 116
[0614] <212> PRT
[0615] <213> 人工序列
[0616] <220>
[0617] <223> 纳米抗体序列
[0618] <400> 27
[0619] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Cys Leu Val Gln Ala Gly Gly
[0620] 1 5 10 15
[0621] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Leu Leu Phe Phe Ser Arg Asn
[0622] 20 25 30
[0623] Ser Ala Arg Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Val Lys Arg Arg Glu Phe Val

[0624] 35 40 45

[0625] Gly Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Gly Lys

[0626] 50 55 60

[0627] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Met Tyr Leu

[0628] 65 70 75 80

[0629] Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser

[0630] 85 90 95

[0631] Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

[0632] 100 105 110

[0633] Thr Val Ser Ser

[0634] 115

[0635] <210> 28

[0636] <211> 116

[0637] <212> PRT

[0638] <213> 人工序列

[0639] <220>

[0640] <223> 纳米抗体序列

[0641] <400> 28

[0642] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[0643] 1 5 10 15

[0644] Ser Leu Gly Leu Ala Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Ile Ser Arg Asn

[0645] 20 25 30

[0646] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg His Ala Pro Gly Lys Gln Arg Ala Phe Val

[0647] 35 40 45

[0648] Ala Arg Val Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ala Val Lys

[0649] 50 55 60

[0650] Gly Arg Phe Thr Ala Ser Arg Asp Ile Ala Lys Asn Thr Met Tyr Leu

[0651] 65 70 75 80

[0652] Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ser

[0653] 85 90 95

[0654] Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

[0655] 100 105 110

[0656] Thr Val Ser Ser

[0657] 115

[0658] <210> 29

[0659] <211> 116

[0660] <212> PRT

[0661] <213> 人工序列

[0662] <220>

[0663] <223> 纳米抗体序列

[0664] <400> 29

[0665] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[0666] 1 5 10 15

[0667] Ala Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

[0668] 20 25 30

[0669] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Lys Arg Asp Phe Val

[0670] 35 40 45

[0671] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Gly Val Ser Val Lys

[0672] 50 55 60

[0673] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala Lys Asn Thr Met Tyr Pro

[0674] 65 70 75 80

[0675] Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Ala Ala Lys Tyr Phe Cys Ser

[0676] 85 90 95

[0677] Ser Trp Arg Lys Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

[0678] 100 105 110

[0679] Thr Val Ser Ser

[0680] 115

[0681] <210> 30

[0682] <211> 116

[0683] <212> PRT

[0684] <213> 人工序列

[0685] <220>

[0686] <223> 纳米抗体序列

[0687] <400> 30

[0688] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Ala Gln Pro Gly Glu

[0689] 1 5 10 15

[0690] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

[0691] 20 25 30

[0692] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

[0693] 35 40 45

[0694] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

[0695] 50 55 60

[0696] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala Lys Asn Thr Met Tyr Leu

[0697] 65 70 75 80

[0698] Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Lys Tyr Phe Cys Ser

[0699] 85 90 95

[0700] Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

[0701] 100 105 110

[0702] Thr Val Ser Ser
[0703] 115
[0704] <210> 31
[0705] <211> 116
[0706] <212> PRT
[0707] <213> 人工序列
[0708] <220>
[0709] <223> 纳米抗体序列
[0710] <400> 31
[0711] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[0712] 1 5 10 15
[0713] Ala Leu Gly Phe Thr Cys Ser Asp Ser Arg Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[0714] 20 25 30
[0715] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Ala Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[0716] 35 40 45
[0717] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
[0718] 50 55 60
[0719] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala Lys Asn Thr Met Tyr Leu
[0720] 65 70 75 80
[0721] Arg Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ser
[0722] 85 90 95
[0723] Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[0724] 100 105 110
[0725] Thr Val Ser Ser
[0726] 115
[0727] <210> 32
[0728] <211> 116
[0729] <212> PRT
[0730] <213> 人工序列
[0731] <220>
[0732] <223> 纳米抗体序列
[0733] <400> 32
[0734] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Val Gln Ala Gly Gly
[0735] 1 5 10 15
[0736] Ser Leu Gly Leu Pro Cys Ser Ala Pro Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[0737] 20 25 30
[0738] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[0739] 35 40 45
[0740] Ala Gly Val Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Gly Gly Ser Val Lys

[0741] 50 55 60

[0742] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala Lys Asn Thr Met Tyr Leu

[0743] 65 70 75 80

[0744] Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser

[0745] 85 90 95

[0746] Ser Trp Arg Gly Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

[0747] 100 105 110

[0748] Thr Val Ser Ser

[0749] 115

[0750] <210> 33

[0751] <211> 116

[0752] <212> PRT

[0753] <213> 人工序列

[0754] <220>

[0755] <223> 纳米抗体序列

[0756] <400> 33

[0757] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Phe Asp Gln Ala Gly Gly

[0758] 1 5 10 15

[0759] Ser Leu Gly Leu Pro Cys Ser Ala Pro Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

[0760] 20 25 30

[0761] Arg Val Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Phe Val

[0762] 35 40 45

[0763] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[0764] 50 55 60

[0765] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Tyr Leu

[0766] 65 70 75 80

[0767] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser

[0768] 85 90 95

[0769] Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

[0770] 100 105 110

[0771] Thr Val Ser Ser

[0772] 115

[0773] <210> 34

[0774] <211> 116

[0775] <212> PRT

[0776] <213> 人工序列

[0777] <220>

[0778] <223> 纳米抗体序列

[0779] <400> 34

[0780] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Ala Gly Gly
[0781] 1 5 10 15
[0782] Ala Leu Gly Leu Ser Cys Pro Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[0783] 20 25 30
[0784] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
[0785] 35 40 45
[0786] Ala Cys Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
[0787] 50 55 60
[0788] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala Lys Asn Thr Met Tyr Leu
[0789] 65 70 75 80
[0790] Gln Val Asp Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ser
[0791] 85 90 95
[0792] Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[0793] 100 105 110
[0794] Thr Val Ser Ser
[0795] 115
[0796] <210> 35
[0797] <211> 116
[0798] <212> PRT
[0799] <213> 人工序列
[0800] <220>
[0801] <223> 纳米抗体序列
[0802] <400> 35
[0803] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Ala Gly Gly
[0804] 1 5 10 15
[0805] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[0806] 20 25 30
[0807] Ser Val Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[0808] 35 40 45
[0809] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Gly Gly Ser Val Lys
[0810] 50 55 60
[0811] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala Lys Asn Thr Met Tyr Leu
[0812] 65 70 75 80
[0813] Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Glu Thr Ala Trp Tyr Phe Cys Ser
[0814] 85 90 95
[0815] Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Ser Gln Arg Thr Gln Val
[0816] 100 105 110
[0817] Thr Val Ser Ser
[0818] 115

[0819] <210> 36

[0820] <211> 116

[0821] <212> PRT

[0822] <213> 人工序列

[0823] <220>

[0824] <223> 纳米抗体序列

[0825] <400> 36

[0826] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Ala Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[0827] 1 5 10 15

[0828] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

[0829] 20 25 30

[0830] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

[0831] 35 40 45

[0832] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

[0833] 50 55 60

[0834] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala Lys Asp Thr Arg Tyr Met

[0835] 65 70 75 80

[0836] Gln Ile Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Lys Tyr Phe Cys Arg

[0837] 85 90 95

[0838] Ser Trp Arg Glu Gly Leu Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

[0839] 100 105 110

[0840] Thr Val Ser Ser

[0841] 115

[0842] <210> 37

[0843] <211> 116

[0844] <212> PRT

[0845] <213> 人工序列

[0846] <220>

[0847] <223> 纳米抗体序列

[0848] <400> 37

[0849] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Leu Gln Ala Gly Gly

[0850] 1 5 10 15

[0851] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Leu Ser Arg Asn

[0852] 20 25 30

[0853] Arg Ala Arg Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

[0854] 35 40 45

[0855] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Met Asn Asp Gly Asp Ser Val Lys

[0856] 50 55 60

[0857] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala Lys Asn Thr Met Tyr Leu

[0858] 65 70 75 80

[0859] Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Arg

[0860] 85 90 95

[0861] Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

[0862] 100 105 110

[0863] Thr Val Ser Ser

[0864] 115

[0865] <210> 38

[0866] <211> 116

[0867] <212> PRT

[0868] <213> 人工序列

[0869] <220>

[0870] <223> 纳米抗体序列

[0871] <400> 38

[0872] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[0873] 1 5 10 15

[0874] Ala Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

[0875] 20 25 30

[0876] Ser Ala Gly Trp His Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

[0877] 35 40 45

[0878] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

[0879] 50 55 60

[0880] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala Lys Asn Thr Met Tyr Leu

[0881] 65 70 75 80

[0882] Gln Met Asn Glu Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Lys Tyr Leu Cys Arg

[0883] 85 90 95

[0884] Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Ser Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val

[0885] 100 105 110

[0886] Thr Val Ser Ser

[0887] 115

[0888] <210> 39

[0889] <211> 116

[0890] <212> PRT

[0891] <213> 人工序列

[0892] <220>

[0893] <223> 纳米抗体序列

[0894] <400> 39

[0895] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[0896] 1 5 10 15

[0897] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[0898] 20 25 30
[0899] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Pro Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[0900] 35 40 45
[0901] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
[0902] 50 55 60
[0903] Gly Arg Phe Thr Val Ala Arg Asp Ile Ala Lys Asn Thr Met Tyr Leu
[0904] 65 70 75 80
[0905] Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Glu Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ser
[0906] 85 90 95
[0907] Ser Trp Arg Glu Gly Val Tyr Lys Tyr Gly Gly Lys Gly Thr Gln Val
[0908] 100 105 110
[0909] Thr Val Ser Ser
[0910] 115
[0911] <210> 40
[0912] <211> 116
[0913] <212> PRT
[0914] <213> 人工序列
[0915] <220>
[0916] <223> 纳米抗体序列
[0917] <400> 40
[0918] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[0919] 1 5 10 15
[0920] Arg Arg Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Leu Phe Arg Arg Pro
[0921] 20 25 30
[0922] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[0923] 35 40 45
[0924] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
[0925] 50 55 60
[0926] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala Lys Asn Thr Met Tyr Leu
[0927] 65 70 75 80
[0928] Gln Met Asn Asp Val Lys Pro Glu Asp Thr Ala Lys Tyr Phe Cys Ser
[0929] 85 90 95
[0930] Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[0931] 100 105 110
[0932] Thr Val Ser Ser
[0933] 115
[0934] <210> 41
[0935] <211> 116

[0936] <212> PRT

[0937] <213> 人工序列

[0938] <220>

[0939] <223> 纳米抗体序列

[0940] <400> 41

[0941] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Val Gln Ala Gly Gly

[0942] 1 5 10 15

[0943] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ile Arg Asn

[0944] 20 25 30

[0945] Ser Ala Gly Cys Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys His Arg Glu Phe Val

[0946] 35 40 45

[0947] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

[0948] 50 55 60

[0949] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

[0950] 65 70 75 80

[0951] Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Tyr Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ser

[0952] 85 90 95

[0953] Ser Trp Arg Glu Gly Tyr Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

[0954] 100 105 110

[0955] Thr Val Ser Ser

[0956] 115

[0957] <210> 42

[0958] <211> 116

[0959] <212> PRT

[0960] <213> 人工序列

[0961] <220>

[0962] <223> 纳米抗体序列

[0963] <400> 42

[0964] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Ala Gly Gly

[0965] 1 5 10 15

[0966] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Ile

[0967] 20 25 30

[0968] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Glu Ala Pro Gly Gln Gln Arg Glu Cys Val

[0969] 35 40 45

[0970] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

[0971] 50 55 60

[0972] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala Lys Asn Thr Met Tyr Leu

[0973] 65 70 75 80

[0974] Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu His Thr Ala Lys Tyr Leu Cys Ser

[0975] 85 90 95

[0976] Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

[0977] 100 105 110

[0978] Thr Val Ser Ser

[0979] 115

[0980] <210> 43

[0981] <211> 116

[0982] <212> PRT

[0983] <213> 人工序列

[0984] <220>

[0985] <223> 纳米抗体序列

[0986] <400> 43

[0987] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[0988] 1 5 10 15

[0989] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Pro Asn

[0990] 20 25 30

[0991] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Lys Phe Val

[0992] 35 40 45

[0993] Ala Arg Ile Arg Arg Gly Gly Gly Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

[0994] 50 55 60

[0995] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala Lys Asn Thr Met Tyr Leu

[0996] 65 70 75 80

[0997] Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ser

[0998] 85 90 95

[0999] Ser Trp Arg Glu Gly Phe Asp Glu Tyr Trp Ala Gln Gly Thr Gln Val

[1000] 100 105 110

[1001] Thr Val Ser Ser

[1002] 115

[1003] <210> 44

[1004] <211> 116

[1005] <212> PRT

[1006] <213> 人工序列

[1007] <220>

[1008] <223> 纳米抗体序列

[1009] <400> 44

[1010] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[1011] 1 5 10 15

[1012] Pro Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

[1013] 20 25 30

[1014] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Leu Ala Phe Val
[1015] 35 40 45
[1016] Gly Arg Ile Gly Met Gly Gly Cys Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
[1017] 50 55 60
[1018] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala Lys Asn Thr Met Tyr Leu
[1019] 65 70 75 80
[1020] Gln Met Asn Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Lys Tyr Phe Cys Ser
[1021] 85 90 95
[1022] Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[1023] 100 105 110
[1024] Thr Val Ser Ser
[1025] 115
[1026] <210> 45
[1027] <211> 116
[1028] <212> PRT
[1029] <213> 人工序列
[1030] <220>
[1031] <223> 纳米抗体序列
[1032] <400> 45
[1033] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Ala Gly
[1034] 1 5 10 15
[1035] Ser Leu Gly Leu Pro Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Met
[1036] 20 25 30
[1037] Ser Ala Arg Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gln Arg Glu Phe Val
[1038] 35 40 45
[1039] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
[1040] 50 55 60
[1041] Gly Arg Phe Thr Val Thr Arg Asp Ile Ala Lys Asn Thr Met Tyr Leu
[1042] 65 70 75 80
[1043] Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Lys Tyr Phe Cys Ser
[1044] 85 90 95
[1045] Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Cys Gln Gly Thr Gln Val
[1046] 100 105 110
[1047] Thr Val Ser Ser
[1048] 115
[1049] <210> 46
[1050] <211> 116
[1051] <212> PRT
[1052] <213> 人工序列

[1053] <220>

[1054] <223> 纳米抗体序列

[1055] <400> 46

[1056] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Pro Ala Gly Gly

[1057] 1 5 10 15

[1058] Ser Leu Gly Pro Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Tyr

[1059] 20 25 30

[1060] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

[1061] 35 40 45

[1062] Ala Arg Ser Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

[1063] 50 55 60

[1064] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala Lys Asn Thr Met Tyr Leu

[1065] 65 70 75 80

[1066] Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Glu Tyr Phe Cys Ser

[1067] 85 90 95

[1068] Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Ile Gly Thr Gln Val

[1069] 100 105 110

[1070] Thr Val Ser Ser

[1071] 115

[1072] <210> 47

[1073] <211> 116

[1074] <212> PRT

[1075] <213> 人工序列

[1076] <220>

[1077] <223> 纳米抗体序列

[1078] <400> 47

[1079] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Val Gln Ala Gly Gly

[1080] 1 5 10 15

[1081] Pro Pro Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

[1082] 20 25 30

[1083] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

[1084] 35 40 45

[1085] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Asp Gly Asp Ser Val Lys

[1086] 50 55 60

[1087] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Asp Lys Asn Thr Met Tyr Leu

[1088] 65 70 75 80

[1089] Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asn Thr Ala Lys Tyr Phe Cys Ser

[1090] 85 90 95

[1091] Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Lys Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

[1092] 100 105 110
[1093] Thr Val Ser Ser
[1094] 115
[1095] <210> 48
[1096] <211> 116
[1097] <212> PRT
[1098] <213> 人工序列
[1099] <220>
[1100] <223> 纳米抗体序列
[1101] <400> 48
[1102] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[1103] 1 5 10 15
[1104] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Val Asn
[1105] 20 25 30
[1106] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Gln Lys Arg Glu Phe Val
[1107] 35 40 45
[1108] Ala Arg Ile Arg Thr Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[1109] 50 55 60
[1110] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Gly Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[1111] 65 70 75 80
[1112] Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
[1113] 85 90 95
[1114] Ser Trp Arg Thr Gly Ala Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[1115] 100 105 110
[1116] Thr Val Ser Ser
[1117] 115
[1118] <210> 49
[1119] <211> 116
[1120] <212> PRT
[1121] <213> 人工序列
[1122] <220>
[1123] <223> 纳米抗体序列
[1124] <400> 49
[1125] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[1126] 1 5 10 15
[1127] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[1128] 20 25 30
[1129] Ile Ala Gly Trp Tyr Arg Pro Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[1130] 35 40 45

[1131] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
[1132] 50 55 60
[1133] Gly Arg Phe Asn Gly Ser Arg Asp Ile Ala Lys Asn Thr Met Tyr Leu
[1134] 65 70 75 80
[1135] Gln Met Asp Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Cys Phe Cys Ser
[1136] 85 90 95
[1137] Ser Gly Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[1138] 100 105 110
[1139] Thr Val Ser Ser
[1140] 115
[1141] <210> 50
[1142] <211> 116
[1143] <212> PRT
[1144] <213> 人工序列
[1145] <220>
[1146] <223> 纳米抗体序列
[1147] <400> 50
[1148] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Ala Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[1149] 1 5 10 15
[1150] Pro Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ser Ser Gly Leu Leu Phe Ser Leu Asn
[1151] 20 25 30
[1152] Ser Ala Gly Cys Ser Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[1153] 35 40 45
[1154] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
[1155] 50 55 60
[1156] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala Lys Asn Thr Met Tyr Leu
[1157] 65 70 75 80
[1158] Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Lys Tyr Phe Cys Ser
[1159] 85 90 95
[1160] Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[1161] 100 105 110
[1162] Thr Val Ser Ser
[1163] 115
[1164] <210> 51
[1165] <211> 116
[1166] <212> PRT
[1167] <213> 人工序列
[1168] <220>
[1169] <223> 纳米抗体序列

[1170] <400> 51

[1171] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Met Gln Ala Gly Gly

[1172] 1 5 10 15

[1173] Ser Leu Gly Pro Pro Cys Pro Ala Ser Gly Pro Leu Phe Arg Arg Thr

[1174] 20 25 30

[1175] Arg Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

[1176] 35 40 45

[1177] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

[1178] 50 55 60

[1179] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala Lys Asn Thr Met Tyr Leu

[1180] 65 70 75 80

[1181] Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Lys Tyr Phe Cys Ser

[1182] 85 90 95

[1183] Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

[1184] 100 105 110

[1185] Thr Val Ser Ser

[1186] 115

[1187] <210> 52

[1188] <211> 116

[1189] <212> PRT

[1190] <213> 人工序列

[1191] <220>

[1192] <223> 纳米抗体序列

[1193] <400> 52

[1194] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Cys Leu Val Gln Ala Gly Gly

[1195] 1 5 10 15

[1196] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Pro Gly Leu Leu Phe Ser Pro Asn

[1197] 20 25 30

[1198] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

[1199] 35 40 45

[1200] Ala Arg Ile Leu Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

[1201] 50 55 60

[1202] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala Lys Asn Thr Met Tyr Leu

[1203] 65 70 75 80

[1204] Gln Met Lys Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Lys Tyr Phe Cys Ser

[1205] 85 90 95

[1206] Arg Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Cys Gly Gln Gly Thr Gln Val

[1207] 100 105 110

[1208] Thr Val Ser Ser

[1209] 115

[1210] <210> 53

[1211] <211> 116

[1212] <212> PRT

[1213] <213> 人工序列

[1214] <220>

[1215] <223> 纳米抗体序列

[1216] <400> 53

[1217] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[1218] 1 5 10 15

[1219] Pro Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Ile Pro Phe Ser Arg Asn

[1220] 20 25 30

[1221] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

[1222] 35 40 45

[1223] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Arg Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

[1224] 50 55 60

[1225] Gly Arg Phe Thr Val Ser Gly Asp Ile Ala Lys Asn Thr Met Tyr Leu

[1226] 65 70 75 80

[1227] Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Lys Asp Phe Gly Ser

[1228] 85 90 95

[1229] Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

[1230] 100 105 110

[1231] Thr Val Ser Ser

[1232] 115

[1233] <210> 54

[1234] <211> 116

[1235] <212> PRT

[1236] <213> 人工序列

[1237] <220>

[1238] <223> 纳米抗体序列

[1239] <400> 54

[1240] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Gly

[1241] 1 5 10 15

[1242] Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Val Asn

[1243] 20 25 30

[1244] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Phe Val

[1245] 35 40 45

[1246] Ala Arg Ile Arg Arg Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Glu Ser Val Arg

[1247] 50 55 60

[1248] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Lys Ala Lys Asn Thr Met Tyr Leu
[1249] 65 70 75 80
[1250] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[1251] 85 90 95
[1252] Ser Trp Arg Thr Gly Ser Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[1253] 100 105 110
[1254] Thr Val Ser Ser
[1255] 115
[1256] <210> 55
[1257] <211> 116
[1258] <212> PRT
[1259] <213> 人工序列
[1260] <220>
[1261] <223> 纳米抗体序列
[1262] <400> 55
[1263] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[1264] 1 5 10 15
[1265] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Val Asn
[1266] 20 25 30
[1267] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Ile Phe Val
[1268] 35 40 45
[1269] Ala Arg Leu Arg Arg Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[1270] 50 55 60
[1271] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[1272] 65 70 75 80
[1273] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
[1274] 85 90 95
[1275] Ala Trp Arg Ala Gly Thr Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Val Thr Gln Val
[1276] 100 105 110
[1277] Thr Val Ser Ser
[1278] 115
[1279] <210> 56
[1280] <211> 116
[1281] <212> PRT
[1282] <213> 人工序列
[1283] <220>
[1284] <223> 纳米抗体序列
[1285] <400> 56
[1286] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val His Pro Gly Gly

[1287] 1 5 10 15
[1288] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Val Asn
[1289] 20 25 30
[1290] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Ile Phe Val
[1291] 35 40 45
[1292] Ala Arg Leu Arg Arg Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[1293] 50 55 60
[1294] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[1295] 65 70 75 80
[1296] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
[1297] 85 90 95
[1298] Ala Trp Arg Ala Gly Thr Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[1299] 100 105 110
[1300] Thr Val Ser Ser
[1301] 115
[1302] <210> 57
[1303] <211> 116
[1304] <212> PRT
[1305] <213> 人工序列
[1306] <220>
[1307] <223> 纳米抗体序列
[1308] <400> 57
[1309] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[1310] 1 5 10 15
[1311] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Val Asn
[1312] 20 25 30
[1313] Ser Val Gly Trp Tyr Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[1314] 35 40 45
[1315] Ala Arg Leu Arg Thr Thr Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Glu Ser Val Lys
[1316] 50 55 60
[1317] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[1318] 65 70 75 80
[1319] Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
[1320] 85 90 95
[1321] Ala Trp Arg Ile Glu Ala Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[1322] 100 105 110
[1323] Thr Val Ser Ser
[1324] 115
[1325] <210> 58

[1326] <211> 116
[1327] <212> PRT
[1328] <213> 人工序列
[1329] <220>
[1330] <223> 纳米抗体序列
[1331] <400> 58
[1332] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Ala Gly Gly
[1333] 1 5 10 15
[1334] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Val Asn
[1335] 20 25 30
[1336] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Phe Val
[1337] 35 40 45
[1338] Ala Arg Ile Arg Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[1339] 50 55 60
[1340] Gly Arg Ser Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
[1341] 65 70 75 80
[1342] Gln Leu Tyr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
[1343] 85 90 95
[1344] Ser Trp Arg Thr Gly Ala Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Trp Thr Gln Val
[1345] 100 105 110
[1346] Thr Val Ser Ser
[1347] 115
[1348] <210> 59
[1349] <211> 116
[1350] <212> PRT
[1351] <213> 人工序列
[1352] <220>
[1353] <223> 纳米抗体序列
[1354] <400> 59
[1355] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Ala Gly Gly
[1356] 1 5 10 15
[1357] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Arg Val Asn
[1358] 20 25 30
[1359] Ser Val Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Phe Val
[1360] 35 40 45
[1361] Ala Arg Ile Arg Arg Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys
[1362] 50 55 60
[1363] Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[1364] 65 70 75 80

[1365] Gln Met Asn Ser Leu Ser Pro Ala Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ser
[1366] 85 90 95
[1367] Ser Trp Arg Glu Gly Ala Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[1368] 100 105 110
[1369] Thr Val Ser Ser
[1370] 115
[1371] <210> 60
[1372] <211> 116
[1373] <212> PRT
[1374] <213> 人工序列
[1375] <220>
[1376] <223> 纳米抗体序列
[1377] <400> 60
[1378] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[1379] 1 5 10 15
[1380] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Val Asn
[1381] 20 25 30
[1382] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[1383] 35 40 45
[1384] Ala Arg Leu Arg Arg Gly Gly Glu Thr Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
[1385] 50 55 60
[1386] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Lys Ala Thr Asn Thr Leu Tyr Leu
[1387] 65 70 75 80
[1388] Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
[1389] 85 90 95
[1390] Ser Trp Arg Thr Gly Ser Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[1391] 100 105 110
[1392] Thr Val Ser Ser
[1393] 115
[1394] <210> 61
[1395] <211> 116
[1396] <212> PRT
[1397] <213> 人工序列
[1398] <220>
[1399] <223> 纳米抗体序列
[1400] <400> 61
[1401] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[1402] 1 5 10 15
[1403] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Arg Val Asn

[1404] 20 25 30
[1405] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Gln Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[1406] 35 40 45
[1407] Ala Arg Ile Arg Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[1408] 50 55 60
[1409] Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gln Asn Thr Leu Tyr Leu
[1410] 65 70 75 80
[1411] Gln Met Asn Asn Leu Ser Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys Ser
[1412] 85 90 95
[1413] Ser Trp Arg Ile Asp Ala Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[1414] 100 105 110
[1415] Thr Val Ser Ser
[1416] 115
[1417] <210> 62
[1418] <211> 116
[1419] <212> PRT
[1420] <213> 人工序列
[1421] <220>
[1422] <223> 纳米抗体序列
[1423] <400> 62
[1424] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Ala Gly Gly Leu Val Pro Ala Gly Gly
[1425] 1 5 10 15
[1426] Ser Leu Arg Leu Pro Cys Ser Ala Pro Gly Leu Leu Phe Ser Val Asp
[1427] 20 25 30
[1428] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Phe Val
[1429] 35 40 45
[1430] Ala Arg Ile Arg Ser Gly Gly Ser Thr Asn Asp Ala Asp Ser Val Lys
[1431] 50 55 60
[1432] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[1433] 65 70 75 80
[1434] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
[1435] 85 90 95
[1436] Ser Trp Arg Thr Gly Ala Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[1437] 100 105 110
[1438] Thr Val Ser Ser
[1439] 115
[1440] <210> 63
[1441] <211> 116
[1442] <212> PRT

[1443] <213> 人工序列
[1444] <220>
[1445] <223> 纳米抗体序列
[1446] <400> 63
[1447] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Phe Val Gln Ala Gly Gly
[1448] 1 5 10 15
[1449] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Val Asn
[1450] 20 25 30
[1451] Ser Thr Val Ser Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Cys Val
[1452] 35 40 45
[1453] Ala Arg Ile Arg Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[1454] 50 55 60
[1455] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[1456] 65 70 75 80
[1457] Gln Met Asn Ser Leu Lys His Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
[1458] 85 90 95
[1459] Ser Trp Arg Thr Gly Ala Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[1460] 100 105 110
[1461] Thr Val Ser Ser
[1462] 115
[1463] <210> 64
[1464] <211> 116
[1465] <212> PRT
[1466] <213> 人工序列
[1467] <220>
[1468] <223> 纳米抗体序列
[1469] <400> 64
[1470] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Lys Ala Gly Glu
[1471] 1 5 10 15
[1472] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Val Asp
[1473] 20 25 30
[1474] Ser Thr Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Phe
[1475] 35 40 45
[1476] Ala Arg Ile Arg Ser Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
[1477] 50 55 60
[1478] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Lys Ala Thr Asn Thr Leu Tyr Leu
[1479] 65 70 75 80
[1480] Gln Met Ser Asn Leu Asn Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
[1481] 85 90 95

[1482] Ser Trp Arg Ile Gly Ser Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[1483] 100 105 110
[1484] Thr Val Ser Ser
[1485] 115
[1486] <210> 65
[1487] <211> 127
[1488] <212> PRT
[1489] <213> 人工序列
[1490] <220>
[1491] <223> 纳米抗体序列
[1492] <400> 65
[1493] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
[1494] 1 5 10 15
[1495] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Arg Gly Thr Phe Arg Asn Phe
[1496] 20 25 30
[1497] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[1498] 35 40 45
[1499] Ala Ala Ile Ser Arg Ser Gly Gly His Lys Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[1500] 50 55 60
[1501] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Ser
[1502] 65 70 75 80
[1503] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1504] 85 90 95
[1505] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Asp Asp Gly Thr Ser Tyr Tyr Gln Arg Ala
[1506] 100 105 110
[1507] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1508] 115 120 125
[1509] <210> 66
[1510] <211> 127
[1511] <212> PRT
[1512] <213> 人工序列
[1513] <220>
[1514] <223> 纳米抗体序列
[1515] <400> 66
[1516] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
[1517] 1 5 10 15
[1518] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Arg Gly Thr Phe Arg Asn Phe
[1519] 20 25 30
[1520] Gly Met Gly Trp Ser Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

[1521] 35 40 45
[1522] Ala Ala Ile Ser Arg Ser Gly Gly His Lys Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[1523] 50 55 60
[1524] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Ser
[1525] 65 70 75 80
[1526] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1527] 85 90 95
[1528] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Asp Asp Gly Thr Ser Tyr Tyr Gln Arg Ala
[1529] 100 105 110
[1530] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1531] 115 120 125
[1532] <210> 67
[1533] <211> 127
[1534] <212> PRT
[1535] <213> 人工序列
[1536] <220>
[1537] <223> 纳米抗体序列
[1538] <400> 67
[1539] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
[1540] 1 5 10 15
[1541] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Ala Gly Thr Phe Arg Asn Phe
[1542] 20 25 30
[1543] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Arg Gly Glu Glu Arg Glu Phe Val
[1544] 35 40 45
[1545] Ala Thr Ile Ser Arg Ser Ala Arg His Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[1546] 50 55 60
[1547] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Ser
[1548] 65 70 75 80
[1549] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1550] 85 90 95
[1551] Ala Ala Arg Phe Arg Ser Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala
[1552] 100 105 110
[1553] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[1554] 115 120 125
[1555] <210> 68
[1556] <211> 127
[1557] <212> PRT
[1558] <213> 人工序列
[1559] <220>

[1560] <223> 纳米抗体序列

[1561] <400> 68

[1562] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[1563] 1 5 10 15

[1564] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Asn Tyr

[1565] 20 25 30

[1566] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

[1567] 35 40 45

[1568] Ala Ala Ile Ser Arg Ser Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val

[1569] 50 55 60

[1570] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asn Asn Ala Lys Asn Ile Met Ser

[1571] 65 70 75 80

[1572] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[1573] 85 90 95

[1574] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala

[1575] 100 105 110

[1576] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[1577] 115 120 125

[1578] <210> 69

[1579] <211> 127

[1580] <212> PRT

[1581] <213> 人工序列

[1582] <220>

[1583] <223> 纳米抗体序列

[1584] <400> 69

[1585] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[1586] 1 5 10 15

[1587] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Asn Tyr

[1588] 20 25 30

[1589] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

[1590] 35 40 45

[1591] Ala Ala Ile Ser Arg Ser Ala Ser Arg Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val

[1592] 50 55 60

[1593] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asn Asn Ala Lys Asn Ile Met Ser

[1594] 65 70 75 80

[1595] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[1596] 85 90 95

[1597] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala

[1598] 100 105 110

[1599] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[1600] 115 120 125
[1601] <210> 70
[1602] <211> 127
[1603] <212> PRT
[1604] <213> 人工序列
[1605] <220>
[1606] <223> 纳米抗体序列
[1607] <400> 70
[1608] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[1609] 1 5 10 15
[1610] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Asn Phe
[1611] 20 25 30
[1612] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[1613] 35 40 45
[1614] Ala Ala Ile Ser Arg Ser Gly Gly His Ile Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[1615] 50 55 60
[1616] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ala Arg Ala Asn Ala Lys Asn Met Val Ser
[1617] 65 70 75 80
[1618] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1619] 85 90 95
[1620] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala
[1621] 100 105 110
[1622] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[1623] 115 120 125
[1624] <210> 71
[1625] <211> 127
[1626] <212> PRT
[1627] <213> 人工序列
[1628] <220>
[1629] <223> 纳米抗体序列
[1630] <400> 71
[1631] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[1632] 1 5 10 15
[1633] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Val Ser Gly Gly Asn Phe Arg Asn Phe
[1634] 20 25 30
[1635] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala His Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[1636] 35 40 45
[1637] Ala Ala Ile Ser Arg Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

[1638] 50 55 60

[1639] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Ser

[1640] 65 70 75 80

[1641] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Ser Cys

[1642] 85 90 95

[1643] Ala Ala Arg Phe Arg Ser Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala

[1644] 100 105 110

[1645] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[1646] 115 120 125

[1647] <210> 72

[1648] <211> 127

[1649] <212> PRT

[1650] <213> 人工序列

[1651] <220>

[1652] <223> 纳米抗体序列

[1653] <400> 72

[1654] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[1655] 1 5 10 15

[1656] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Asn Tyr

[1657] 20 25 30

[1658] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

[1659] 35 40 45

[1660] Ala Ala Ile Ser Arg Ser Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val

[1661] 50 55 60

[1662] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asn Asn Ala Lys Asn Val Met Ser

[1663] 65 70 75 80

[1664] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[1665] 85 90 95

[1666] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala

[1667] 100 105 110

[1668] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[1669] 115 120 125

[1670] <210> 73

[1671] <211> 127

[1672] <212> PRT

[1673] <213> 人工序列

[1674] <220>

[1675] <223> 纳米抗体序列

[1676] <400> 73

[1677] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Ala Gly Gly
[1678] 1 5 10 15
[1679] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ser Ser Ser Gly Thr Phe Arg Asn Phe
[1680] 20 25 30
[1681] Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[1682] 35 40 45
[1683] Ala Thr Ile Ser Arg Ser Gly Gly His Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[1684] 50 55 60
[1685] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Leu Val Ser
[1686] 65 70 75 80
[1687] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1688] 85 90 95
[1689] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Asp Asp Asp Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala
[1690] 100 105 110
[1691] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1692] 115 120 125
[1693] <210> 74
[1694] <211> 127
[1695] <212> PRT
[1696] <213> 人工序列
[1697] <220>
[1698] <223> 纳米抗体序列
[1699] <400> 74
[1700] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[1701] 1 5 10 15
[1702] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Asn Tyr
[1703] 20 25 30
[1704] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[1705] 35 40 45
[1706] Ala Ala Ile Ser Arg Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[1707] 50 55 60
[1708] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asn Asn Ala Lys Asn Ile Met Ser
[1709] 65 70 75 80
[1710] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1711] 85 90 95
[1712] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala
[1713] 100 105 110
[1714] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[1715] 115 120 125

[1716] <210> 75
[1717] <211> 127
[1718] <212> PRT
[1719] <213> 人工序列
[1720] <220>
[1721] <223> 纳米抗体序列
[1722] <400> 75
[1723] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[1724] 1 5 10 15
[1725] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Asn Phe
[1726] 20 25 30
[1727] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Asp Gln Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val
[1728] 35 40 45
[1729] Ala Ala Ile Ser Arg Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Phe Ser Asp Ser Val
[1730] 50 55 60
[1731] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Ile Leu Ser
[1732] 65 70 75 80
[1733] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1734] 85 90 95
[1735] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala
[1736] 100 105 110
[1737] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[1738] 115 120 125
[1739] <210> 76
[1740] <211> 127
[1741] <212> PRT
[1742] <213> 人工序列
[1743] <220>
[1744] <223> 纳米抗体序列
[1745] <400> 76
[1746] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[1747] 1 5 10 15
[1748] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Arg Gly Thr Phe Arg Asn Phe
[1749] 20 25 30
[1750] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[1751] 35 40 45
[1752] Ala Ala Ile Ser Arg Ser Ala Gly His Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[1753] 50 55 60
[1754] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Ser

[1755] 65 70 75 80
[1756] Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1757] 85 90 95
[1758] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Thr
[1759] 100 105 110
[1760] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[1761] 115 120 125
[1762] <210> 77
[1763] <211> 127
[1764] <212> PRT
[1765] <213> 人工序列
[1766] <220>
[1767] <223> 纳米抗体序列
[1768] <400> 77
[1769] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Ala Gly Gly
[1770] 1 5 10 15
[1771] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Gly Asn Phe Arg Asn Phe
[1772] 20 25 30
[1773] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Gln Gly Thr Glu Arg Glu Phe Val
[1774] 35 40 45
[1775] Ala Ala Ile Ser Arg Thr Gly Gly Arg Thr Tyr Phe Ser Asp Ser Val
[1776] 50 55 60
[1777] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Ser
[1778] 65 70 75 80
[1779] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[1780] 85 90 95
[1781] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Gly Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Asn
[1782] 100 105 110
[1783] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[1784] 115 120 125
[1785] <210> 78
[1786] <211> 127
[1787] <212> PRT
[1788] <213> 人工序列
[1789] <220>
[1790] <223> 纳米抗体序列
[1791] <400> 78
[1792] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
[1793] 1 5 10 15

[1794] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Arg Gly Thr Phe Arg Asn Phe
[1795] 20 25 30
[1796] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[1797] 35 40 45
[1798] Ala Ala Ile Ser Arg Ser Gly Gly His Lys Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[1799] 50 55 60
[1800] Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Ser
[1801] 65 70 75 80
[1802] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1803] 85 90 95
[1804] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Asp Asp Gly Thr Ser Tyr Tyr Gln Arg Ala
[1805] 100 105 110
[1806] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[1807] 115 120 125
[1808] <210> 79
[1809] <211> 127
[1810] <212> PRT
[1811] <213> 人工序列
[1812] <220>
[1813] <223> 纳米抗体序列
[1814] <400> 79
[1815] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Gly
[1816] 1 5 10 15
[1817] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Asn Tyr
[1818] 20 25 30
[1819] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[1820] 35 40 45
[1821] Ala Ala Ile Ser Arg Ser Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[1822] 50 55 60
[1823] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asn Asn Ala Lys Asn Ile Met Ser
[1824] 65 70 75 80
[1825] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1826] 85 90 95
[1827] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala
[1828] 100 105 110
[1829] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[1830] 115 120 125
[1831] <210> 80
[1832] <211> 127

[1833] <212> PRT
[1834] <213> 人工序列
[1835] <220>
[1836] <223> 纳米抗体序列
[1837] <400> 80
[1838] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[1839] 1 5 10 15
[1840] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Asn Tyr
[1841] 20 25 30
[1842] Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[1843] 35 40 45
[1844] Ala Thr Ile Ser Arg Ser Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[1845] 50 55 60
[1846] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Ser
[1847] 65 70 75 80
[1848] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1849] 85 90 95
[1850] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Gly Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala
[1851] 100 105 110
[1852] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[1853] 115 120 125
[1854] <210> 81
[1855] <211> 127
[1856] <212> PRT
[1857] <213> 人工序列
[1858] <220>
[1859] <223> 纳米抗体序列
[1860] <400> 81
[1861] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[1862] 1 5 10 15
[1863] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Asn Phe
[1864] 20 25 30
[1865] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[1866] 35 40 45
[1867] Ala Ala Ile Ser Arg Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[1868] 50 55 60
[1869] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Ile Met Ser
[1870] 65 70 75 80
[1871] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[1872] 85 90 95
[1873] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala
[1874] 100 105 110
[1875] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[1876] 115 120 125
[1877] <210> 82
[1878] <211> 127
[1879] <212> PRT
[1880] <213> 人工序列
[1881] <220>
[1882] <223> 纳米抗体序列
[1883] <400> 82
[1884] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly
[1885] 1 5 10 15
[1886] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Arg Gly Thr Phe Arg Asn Phe
[1887] 20 25 30
[1888] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[1889] 35 40 45
[1890] Ala Ala Ile Ser Arg Thr Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[1891] 50 55 60
[1892] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Ser
[1893] 65 70 75 80
[1894] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[1895] 85 90 95
[1896] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala
[1897] 100 105 110
[1898] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1899] 115 120 125
[1900] <210> 83
[1901] <211> 127
[1902] <212> PRT
[1903] <213> 人工序列
[1904] <220>
[1905] <223> 纳米抗体序列
[1906] <400> 83
[1907] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
[1908] 1 5 10 15
[1909] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Ala Gly Thr Phe Arg Asn Phe
[1910] 20 25 30

[1911] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Arg Gly Glu Glu Arg Glu Phe Val
[1912] 35 40 45
[1913] Ala Thr Ile Ser Arg Ser Ala Arg His Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[1914] 50 55 60
[1915] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Ser
[1916] 65 70 75 80
[1917] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1918] 85 90 95
[1919] Ala Ala Arg Phe Arg Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala
[1920] 100 105 110
[1921] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[1922] 115 120 125
[1923] <210> 84
[1924] <211> 127
[1925] <212> PRT
[1926] <213> 人工序列
[1927] <220>
[1928] <223> 纳米抗体序列
[1929] <400> 84
[1930] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[1931] 1 5 10 15
[1932] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Ala Gly Thr Phe Arg Asn Phe
[1933] 20 25 30
[1934] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[1935] 35 40 45
[1936] Ala Ala Ile Ser Arg Ser Gly Gly His Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[1937] 50 55 60
[1938] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Ser
[1939] 65 70 75 80
[1940] Leu Lys Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Asp Tyr Tyr Cys
[1941] 85 90 95
[1942] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala
[1943] 100 105 110
[1944] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[1945] 115 120 125
[1946] <210> 85
[1947] <211> 127
[1948] <212> PRT
[1949] <213> 人工序列

[1950] <220>
[1951] <223> 纳米抗体序列
[1952] <400> 85
[1953] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[1954] 1 5 10 15
[1955] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Asn Phe
[1956] 20 25 30
[1957] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[1958] 35 40 45
[1959] Ala Ala Ile Ser Arg Ser Gly Gly His Ile Phe Tyr Ser Asp Ser Val
[1960] 50 55 60
[1961] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Ile Leu Phe
[1962] 65 70 75 80
[1963] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1964] 85 90 95
[1965] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala
[1966] 100 105 110
[1967] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[1968] 115 120 125
[1969] <210> 86
[1970] <211> 127
[1971] <212> PRT
[1972] <213> 人工序列
[1973] <220>
[1974] <223> 纳米抗体序列
[1975] <400> 86
[1976] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[1977] 1 5 10 15
[1978] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Asn Tyr
[1979] 20 25 30
[1980] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[1981] 35 40 45
[1982] Ala Ala Ile Ser Arg Ser Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Ala
[1983] 50 55 60
[1984] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asn Asn Ala Lys Asn Ile Met Ser
[1985] 65 70 75 80
[1986] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1987] 85 90 95
[1988] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala

[1989] 100 105 110
[1990] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1991] 115 120 125
[1992] <210> 87
[1993] <211> 127
[1994] <212> PRT
[1995] <213> 人工序列
[1996] <220>
[1997] <223> 纳米抗体序列
[1998] <400> 87
[1999] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2000] 1 5 10 15
[2001] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Gly Asn Phe Arg Asn Phe
[2002] 20 25 30
[2003] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[2004] 35 40 45
[2005] Ala Ala Ile Ser Arg Ser Gly Gly His Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[2006] 50 55 60
[2007] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Ser
[2008] 65 70 75 80
[2009] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2010] 85 90 95
[2011] Ala Ala Arg Phe Arg Tyr Gly Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala
[2012] 100 105 110
[2013] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2014] 115 120 125
[2015] <210> 88
[2016] <211> 127
[2017] <212> PRT
[2018] <213> 人工序列
[2019] <220>
[2020] <223> 纳米抗体序列
[2021] <400> 88
[2022] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
[2023] 1 5 10 15
[2024] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Arg Gly Thr Phe Arg Asn Phe
[2025] 20 25 30
[2026] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[2027] 35 40 45

[2028] Ala Ala Ile Ser Arg Ser Gly Gly Arg Lys Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[2029] 50 55 60
[2030] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Ser
[2031] 65 70 75 80
[2032] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2033] 85 90 95
[2034] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Asp Asp Gly Thr Ser Tyr Tyr Gln Arg Ala
[2035] 100 105 110
[2036] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2037] 115 120 125
[2038] <210> 89
[2039] <211> 127
[2040] <212> PRT
[2041] <213> 人工序列
[2042] <220>
[2043] <223> 纳米抗体序列
[2044] <400> 89
[2045] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Ala Gly Gly
[2046] 1 5 10 15
[2047] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Ala Gly Thr Phe Arg Asn Phe
[2048] 20 25 30
[2049] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Arg Gly Glu Glu Arg Glu Phe Val
[2050] 35 40 45
[2051] Ala Thr Ile Ser Arg Ser Ala Arg His Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[2052] 50 55 60
[2053] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Ser
[2054] 65 70 75 80
[2055] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2056] 85 90 95
[2057] Ala Ala Arg Phe Arg Ser Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala
[2058] 100 105 110
[2059] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[2060] 115 120 125
[2061] <210> 90
[2062] <211> 127
[2063] <212> PRT
[2064] <213> 人工序列
[2065] <220>
[2066] <223> 纳米抗体序列

[2067] <400> 90

[2068] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp

[2069] 1 5 10 15

[2070] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Ala Gly Thr Leu Arg Asn Phe

[2071] 20 25 30

[2072] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Arg Gly Glu Glu Arg Glu Phe Val

[2073] 35 40 45

[2074] Ala Thr Ile Ser Arg Ser Ala Arg His Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val

[2075] 50 55 60

[2076] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Ser

[2077] 65 70 75 80

[2078] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[2079] 85 90 95

[2080] Ala Ala Arg Phe Arg Ser Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Arg

[2081] 100 105 110

[2082] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[2083] 115 120 125

[2084] <210> 91

[2085] <211> 127

[2086] <212> PRT

[2087] <213> 人工序列

[2088] <220>

[2089] <223> 纳米抗体序列

[2090] <400> 91

[2091] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp

[2092] 1 5 10 15

[2093] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Ala Gly Thr Leu Arg Asn Phe

[2094] 20 25 30

[2095] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Arg Gly Glu Glu Arg Glu Phe Val

[2096] 35 40 45

[2097] Ala Thr Ile Ser Arg Ser Ala Arg His Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val

[2098] 50 55 60

[2099] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Ser

[2100] 65 70 75 80

[2101] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[2102] 85 90 95

[2103] Ala Ala Arg Phe Arg Ser Gly Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala

[2104] 100 105 110

[2105] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[2106] 115 120 125

[2107] <210> 92

[2108] <211> 127

[2109] <212> PRT

[2110] <213> 人工序列

[2111] <220>

[2112] <223> 纳米抗体序列

[2113] <400> 92

[2114] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[2115] 1 5 10 15

[2116] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Asn Tyr

[2117] 20 25 30

[2118] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

[2119] 35 40 45

[2120] Ala Ala Ile Ser Arg Thr Gly Gly His Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val

[2121] 50 55 60

[2122] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asn Asn Ala Lys Asn Ile Met Ser

[2123] 65 70 75 80

[2124] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[2125] 85 90 95

[2126] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Gly Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala

[2127] 100 105 110

[2128] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[2129] 115 120 125

[2130] <210> 93

[2131] <211> 127

[2132] <212> PRT

[2133] <213> 人工序列

[2134] <220>

[2135] <223> 纳米抗体序列

[2136] <400> 93

[2137] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp

[2138] 1 5 10 15

[2139] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Ala Gly Thr Leu Arg Asn Phe

[2140] 20 25 30

[2141] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Arg Gly Glu Glu Arg Glu Phe Val

[2142] 35 40 45

[2143] Ala Thr Ile Ser Arg Ser Ala Arg His Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val

[2144] 50 55 60

[2145] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Ser
[2146] 65 70 75 80
[2147] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2148] 85 90 95
[2149] Ala Ala Arg Phe Arg Ser Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala
[2150] 100 105 110
[2151] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[2152] 115 120 125
[2153] <210> 94
[2154] <211> 127
[2155] <212> PRT
[2156] <213> 人工序列
[2157] <220>
[2158] <223> 纳米抗体序列
[2159] <400> 94
[2160] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2161] 1 5 10 15
[2162] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ser Ser Lys Gly Thr Phe Arg Asn Phe
[2163] 20 25 30
[2164] Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[2165] 35 40 45
[2166] Ala Thr Ile Ser Arg Ser Gly Gly His Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[2167] 50 55 60
[2168] Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Leu Val Ser
[2169] 65 70 75 80
[2170] Leu Gln Met Asn Ser Leu Asn Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2171] 85 90 95
[2172] Ala Ala Arg Phe Arg Ser Asp Asp Asp Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala
[2173] 100 105 110
[2174] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2175] 115 120 125
[2176] <210> 95
[2177] <211> 127
[2178] <212> PRT
[2179] <213> 人工序列
[2180] <220>
[2181] <223> 纳米抗体序列
[2182] <400> 95
[2183] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[2184] 1 5 10 15
[2185] Ser Leu Ser Leu Pro Cys Thr Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Asn Tyr
[2186] 20 25 30
[2187] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[2188] 35 40 45
[2189] Ala Ala Ile Ser Arg Ser Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[2190] 50 55 60
[2191] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asn Asn Ala Lys Asn Ile Met Ser
[2192] 65 70 75 80
[2193] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2194] 85 90 95
[2195] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala
[2196] 100 105 110
[2197] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2198] 115 120 125
[2199] <210> 96
[2200] <211> 127
[2201] <212> PRT
[2202] <213> 人工序列
[2203] <220>
[2204] <223> 纳米抗体序列
[2205] <400> 96
[2206] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2207] 1 5 10 15
[2208] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Asn Tyr
[2209] 20 25 30
[2210] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Asp Phe Val
[2211] 35 40 45
[2212] Ala Ala Ile Ser Arg Thr Asn Gly His Ile Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[2213] 50 55 60
[2214] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Ile Leu Ser
[2215] 65 70 75 80
[2216] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2217] 85 90 95
[2218] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Gly Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Thr
[2219] 100 105 110
[2220] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2221] 115 120 125
[2222] <210> 97

[2223] <211> 127
[2224] <212> PRT
[2225] <213> 人工序列
[2226] <220>
[2227] <223> 纳米抗体序列
[2228] <400> 97
[2229] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2230] 1 5 10 15
[2231] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Asn Phe
[2232] 20 25 30
[2233] Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[2234] 35 40 45
[2235] Ala Thr Ile Ser Arg Ser Gly Gly His Ile Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[2236] 50 55 60
[2237] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Ser
[2238] 65 70 75 80
[2239] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2240] 85 90 95
[2241] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Asp Asp Gly Thr Ser Tyr Tyr Gln Arg Ala
[2242] 100 105 110
[2243] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2244] 115 120 125
[2245] <210> 98
[2246] <211> 127
[2247] <212> PRT
[2248] <213> 人工序列
[2249] <220>
[2250] <223> 纳米抗体序列
[2251] <400> 98
[2252] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2253] 1 5 10 15
[2254] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Asn Tyr
[2255] 20 25 30
[2256] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[2257] 35 40 45
[2258] Ala Ala Ile Ser Arg Thr Gly Gly His Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[2259] 50 55 60
[2260] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Ile Val Ser
[2261] 65 70 75 80

[2262] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2263] 85 90 95
[2264] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Gly Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Asn
[2265] 100 105 110
[2266] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[2267] 115 120 125
[2268] <210> 99
[2269] <211> 127
[2270] <212> PRT
[2271] <213> 人工序列
[2272] <220>
[2273] <223> 纳米抗体序列
[2274] <400> 99
[2275] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2276] 1 5 10 15
[2277] Pro Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Asn Tyr
[2278] 20 25 30
[2279] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[2280] 35 40 45
[2281] Ala Ala Ile Ser Arg Ser Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[2282] 50 55 60
[2283] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asn Asn Ala Lys Asn Ile Met Ser
[2284] 65 70 75 80
[2285] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2286] 85 90 95
[2287] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala
[2288] 100 105 110
[2289] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2290] 115 120 125
[2291] <210> 100
[2292] <211> 127
[2293] <212> PRT
[2294] <213> 人工序列
[2295] <220>
[2296] <223> 纳米抗体序列
[2297] <400> 100
[2298] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly
[2299] 1 5 10 15
[2300] Ser Leu Arg Leu Val Cys Ala Phe Ser Gly Gly Thr Phe Arg Asn Phe

[2301] 20 25 30
[2302] Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[2303] 35 40 45
[2304] Ala Thr Ile Ser Arg Ser Gly Gly His Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[2305] 50 55 60
[2306] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Tyr
[2307] 65 70 75 80
[2308] Leu Gln Met Tyr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2309] 85 90 95
[2310] Ala Gly Arg Phe Arg Phe Gly Asp Gly Ala Tyr Tyr Tyr Gln Arg Thr
[2311] 100 105 110
[2312] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2313] 115 120 125
[2314] <210> 101
[2315] <211> 127
[2316] <212> PRT
[2317] <213> 人工序列
[2318] <220>
[2319] <223> 纳米抗体序列
[2320] <400> 101
[2321] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2322] 1 5 10 15
[2323] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Arg Gly Thr Phe Arg Asn Phe
[2324] 20 25 30
[2325] Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[2326] 35 40 45
[2327] Ala Thr Ile Ser Arg Ser Gly Gly His Ile Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[2328] 50 55 60
[2329] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Ser
[2330] 65 70 75 80
[2331] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2332] 85 90 95
[2333] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Asp Asp Gly Thr Ser Tyr Tyr Gln Arg Ala
[2334] 100 105 110
[2335] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[2336] 115 120 125
[2337] <210> 102
[2338] <211> 127
[2339] <212> PRT

[2340] <213> 人工序列
[2341] <220>
[2342] <223> 纳米抗体序列
[2343] <400> 102
[2344] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2345] 1 5 10 15
[2346] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Arg Gly Thr Phe Arg Asn Tyr
[2347] 20 25 30
[2348] Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[2349] 35 40 45
[2350] Ala Thr Ile Ser Arg Ser Gly Gly His Ile Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[2351] 50 55 60
[2352] Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Met Met Ser
[2353] 65 70 75 80
[2354] Leu Arg Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2355] 85 90 95
[2356] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Asp Asp Gly Thr Tyr Phe Tyr Gln Arg Ala
[2357] 100 105 110
[2358] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[2359] 115 120 125
[2360] <210> 103
[2361] <211> 127
[2362] <212> PRT
[2363] <213> 人工序列
[2364] <220>
[2365] <223> 纳米抗体序列
[2366] <400> 103
[2367] Lys Val Gln Leu Val Glu Ser Arg Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2368] 1 5 10 15
[2369] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Asn Tyr
[2370] 20 25 30
[2371] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[2372] 35 40 45
[2373] Ala Ala Val Ser Arg Thr Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[2374] 50 55 60
[2375] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Ser
[2376] 65 70 75 80
[2377] Leu Gln Met Asn Lys Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2378] 85 90 95

[2379] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala
[2380] 100 105 110
[2381] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[2382] 115 120 125
[2383] <210> 104
[2384] <211> 127
[2385] <212> PRT
[2386] <213> 人工序列
[2387] <220>
[2388] <223> 纳米抗体序列
[2389] <400> 104
[2390] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2391] 1 5 10 15
[2392] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Ser Tyr
[2393] 20 25 30
[2394] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[2395] 35 40 45
[2396] Ala Ala Ile Ser Arg Thr Gly Gly His Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[2397] 50 55 60
[2398] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asn Asn Ala Lys Asn Ile Met Ser
[2399] 65 70 75 80
[2400] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2401] 85 90 95
[2402] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Gly Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala
[2403] 100 105 110
[2404] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[2405] 115 120 125
[2406] <210> 105
[2407] <211> 127
[2408] <212> PRT
[2409] <213> 人工序列
[2410] <220>
[2411] <223> 纳米抗体序列
[2412] <400> 105
[2413] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2414] 1 5 10 15
[2415] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Gly Asn Phe Arg Asn Phe
[2416] 20 25 30
[2417] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Thr Glu Arg Glu Phe Val

[2418] 35 40 45
[2419] Ala Ala Ile Ser Arg Thr Gly Gly Arg Thr Tyr Phe Ser Asp Ser Val
[2420] 50 55 60
[2421] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Ser
[2422] 65 70 75 80
[2423] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2424] 85 90 95
[2425] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Asn
[2426] 100 105 110
[2427] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Ala Gln Val Thr Val Ser Ser
[2428] 115 120 125
[2429] <210> 106
[2430] <211> 127
[2431] <212> PRT
[2432] <213> 人工序列
[2433] <220>
[2434] <223> 纳米抗体序列
[2435] <400> 106
[2436] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2437] 1 5 10 15
[2438] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Asn Phe
[2439] 20 25 30
[2440] Ala Met Gly Trp Phe Arg Glu Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[2441] 35 40 45
[2442] Ala Thr Ile Ser Arg Ser Gly Gly His Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[2443] 50 55 60
[2444] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Ala
[2445] 65 70 75 80
[2446] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2447] 85 90 95
[2448] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala
[2449] 100 105 110
[2450] Phe Tyr Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[2451] 115 120 125
[2452] <210> 107
[2453] <211> 127
[2454] <212> PRT
[2455] <213> 人工序列
[2456] <220>

[2457] <223> 纳米抗体序列

[2458] <400> 107

[2459] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[2460] 1 5 10 15

[2461] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Asn Tyr

[2462] 20 25 30

[2463] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

[2464] 35 40 45

[2465] Ala Ala Ile Ser Arg Thr Gly Gly His Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val

[2466] 50 55 60

[2467] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Ser

[2468] 65 70 75 80

[2469] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[2470] 85 90 95

[2471] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Gly Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Asn

[2472] 100 105 110

[2473] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[2474] 115 120 125

[2475] <210> 108

[2476] <211> 127

[2477] <212> PRT

[2478] <213> 人工序列

[2479] <220>

[2480] <223> 纳米抗体序列

[2481] <400> 108

[2482] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[2483] 1 5 10 15

[2484] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Val Gly Asn Phe Arg Asn Phe

[2485] 20 25 30

[2486] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

[2487] 35 40 45

[2488] Ala Ala Ile Ser Arg Ser Gly Gly His Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val

[2489] 50 55 60

[2490] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Ser

[2491] 65 70 75 80

[2492] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[2493] 85 90 95

[2494] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala

[2495] 100 105 110

[2496] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[2497] 115 120 125
[2498] <210> 109
[2499] <211> 127
[2500] <212> PRT
[2501] <213> 人工序列
[2502] <220>
[2503] <223> 纳米抗体序列
[2504] <400> 109
[2505] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2506] 1 5 10 15
[2507] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Val Ser Gly Gly Asn Phe Arg Asn Phe
[2508] 20 25 30
[2509] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala His Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[2510] 35 40 45
[2511] Ala Ala Ile Ser Arg Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2512] 50 55 60
[2513] Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Ser
[2514] 65 70 75 80
[2515] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Ser Cys
[2516] 85 90 95
[2517] Ala Ala Arg Phe Arg Ser Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala
[2518] 100 105 110
[2519] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[2520] 115 120 125
[2521] <210> 110
[2522] <211> 127
[2523] <212> PRT
[2524] <213> 人工序列
[2525] <220>
[2526] <223> 纳米抗体序列
[2527] <400> 110
[2528] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2529] 1 5 10 15
[2530] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Asn Phe
[2531] 20 25 30
[2532] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[2533] 35 40 45
[2534] Ala Ala Ile Ser Arg Thr Gly Gly His Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser Val

[2535] 50 55 60

[2536] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Ile Leu Ser

[2537] 65 70 75 80

[2538] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[2539] 85 90 95

[2540] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Gly Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala

[2541] 100 105 110

[2542] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[2543] 115 120 125

[2544] <210> 111

[2545] <211> 127

[2546] <212> PRT

[2547] <213> 人工序列

[2548] <220>

[2549] <223> 纳米抗体序列

[2550] <400> 111

[2551] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[2552] 1 5 10 15

[2553] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Asn Phe

[2554] 20 25 30

[2555] Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

[2556] 35 40 45

[2557] Ala Thr Ile Ser Arg Ser Gly Gly His Ile Phe Tyr Ser Glu Ser Val

[2558] 50 55 60

[2559] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Ser

[2560] 65 70 75 80

[2561] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[2562] 85 90 95

[2563] Ala Ala Arg Phe Arg Ser Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ile

[2564] 100 105 110

[2565] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[2566] 115 120 125

[2567] <210> 112

[2568] <211> 127

[2569] <212> PRT

[2570] <213> 人工序列

[2571] <220>

[2572] <223> 纳米抗体序列

[2573] <400> 112

[2574] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2575] 1 5 10 15
[2576] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Ala Gly Thr Phe Arg Asn Phe
[2577] 20 25 30
[2578] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Arg Gly Glu Glu Arg Glu Phe Val
[2579] 35 40 45
[2580] Ala Thr Ile Ser Arg Ser Ala Arg His Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[2581] 50 55 60
[2582] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Ser
[2583] 65 70 75 80
[2584] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2585] 85 90 95
[2586] Ala Ala Arg Phe Arg Ser Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala
[2587] 100 105 110
[2588] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[2589] 115 120 125
[2590] <210> 113
[2591] <211> 127
[2592] <212> PRT
[2593] <213> 人工序列
[2594] <220>
[2595] <223> 纳米抗体序列
[2596] <400> 113
[2597] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly
[2598] 1 5 10 15
[2599] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Arg Gly Thr Phe Arg Asn Tyr
[2600] 20 25 30
[2601] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[2602] 35 40 45
[2603] Ala Ala Ile Ser Arg Ser Gly Gly His Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[2604] 50 55 60
[2605] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Ile Met Ser
[2606] 65 70 75 80
[2607] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2608] 85 90 95
[2609] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala
[2610] 100 105 110
[2611] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[2612] 115 120 125

[2613] <210> 114
[2614] <211> 127
[2615] <212> PRT
[2616] <213> 人工序列
[2617] <220>
[2618] <223> 纳米抗体序列
[2619] <400> 114
[2620] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2621] 1 5 10 15
[2622] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Val Ser Gly Gly Asn Phe Arg Asn Phe
[2623] 20 25 30
[2624] Gly Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala His Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[2625] 35 40 45
[2626] Ala Ala Ile Ser Arg Ala Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2627] 50 55 60
[2628] Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Ser
[2629] 65 70 75 80
[2630] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Thr Cys
[2631] 85 90 95
[2632] Ala Ala Arg Phe Arg Ser Gly Asp Gly Thr Ser Tyr Tyr Glu Arg Ala
[2633] 100 105 110
[2634] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[2635] 115 120 125
[2636] <210> 115
[2637] <211> 127
[2638] <212> PRT
[2639] <213> 人工序列
[2640] <220>
[2641] <223> 纳米抗体序列
[2642] <400> 115
[2643] Lys Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2644] 1 5 10 15
[2645] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Ala Gly Thr Phe Arg Asn Phe
[2646] 20 25 30
[2647] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Thr Glu Arg Glu Phe Val
[2648] 35 40 45
[2649] Ala Ala Ile Ser Arg Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Phe Ser Asp Ser Val
[2650] 50 55 60
[2651] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Met Leu Ser

[2652] 65 70 75 80
[2653] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2654] 85 90 95
[2655] Ala Ala Arg Phe Arg Ser Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala
[2656] 100 105 110
[2657] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Ala Gln Val Thr Val Ser Ser
[2658] 115 120 125
[2659] <210> 116
[2660] <211> 127
[2661] <212> PRT
[2662] <213> 人工序列
[2663] <220>
[2664] <223> 纳米抗体序列
[2665] <400> 116
[2666] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2667] 1 5 10 15
[2668] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Val Ser Gly Gly Thr Phe Arg Asn Tyr
[2669] 20 25 30
[2670] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Phe Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[2671] 35 40 45
[2672] Ala Ala Ile Ser Arg Ser Gly Gly His Ile Phe Tyr Ser Glu Ser Val
[2673] 50 55 60
[2674] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Ser
[2675] 65 70 75 80
[2676] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2677] 85 90 95
[2678] Ala Ala Arg Phe Arg Ser Gly Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala
[2679] 100 105 110
[2680] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[2681] 115 120 125
[2682] <210> 117
[2683] <211> 127
[2684] <212> PRT
[2685] <213> 人工序列
[2686] <220>
[2687] <223> 纳米抗体序列
[2688] <400> 117
[2689] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2690] 1 5 10 15

[2691] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Ala Gly Thr Phe Arg Asn Phe
[2692] 20 25 30
[2693] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Arg Gly Glu Ala Arg Glu Phe Val
[2694] 35 40 45
[2695] Ala Thr Ile Ser Arg Ser Gly Gly His Ile Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[2696] 50 55 60
[2697] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Ser
[2698] 65 70 75 80
[2699] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2700] 85 90 95
[2701] Ala Ala Arg Phe Arg Ser Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala
[2702] 100 105 110
[2703] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[2704] 115 120 125
[2705] <210> 118
[2706] <211> 127
[2707] <212> PRT
[2708] <213> 人工序列
[2709] <220>
[2710] <223> 纳米抗体序列
[2711] <400> 118
[2712] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Ala Gly Gly
[2713] 1 5 10 15
[2714] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ser Ser Ser Gly Thr Phe Arg Asn Phe
[2715] 20 25 30
[2716] Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[2717] 35 40 45
[2718] Ala Thr Ile Ser Arg Ser Gly Gly His Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[2719] 50 55 60
[2720] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Leu Val Ser
[2721] 65 70 75 80
[2722] Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2723] 85 90 95
[2724] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Asp Asp Asp Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala
[2725] 100 105 110
[2726] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[2727] 115 120 125
[2728] <210> 119
[2729] <211> 127

[2730] <212> PRT
[2731] <213> 人工序列
[2732] <220>
[2733] <223> 纳米抗体序列
[2734] <400> 119
[2735] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Asn
[2736] 1 5 10 15
[2737] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Asn Tyr
[2738] 20 25 30
[2739] Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[2740] 35 40 45
[2741] Ala Thr Ile Ser Arg Ser Gly Gly His Ile Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[2742] 50 55 60
[2743] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Ser
[2744] 65 70 75 80
[2745] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
[2746] 85 90 95
[2747] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Gly Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala
[2748] 100 105 110
[2749] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[2750] 115 120 125
[2751] <210> 120
[2752] <211> 127
[2753] <212> PRT
[2754] <213> 人工序列
[2755] <220>
[2756] <223> 纳米抗体序列
[2757] <400> 120
[2758] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
[2759] 1 5 10 15
[2760] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Arg Gly Thr Phe Arg Asn Phe
[2761] 20 25 30
[2762] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[2763] 35 40 45
[2764] Ala Ala Ile Ser Arg Ser Gly Gly His Lys Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[2765] 50 55 60
[2766] Lys Gly Arg Ser Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Ser
[2767] 65 70 75 80
[2768] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[2769] 85 90 95
[2770] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Asp Asp Gly Thr Ser Tyr Tyr Gln Arg Ala
[2771] 100 105 110
[2772] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[2773] 115 120 125
[2774] <210> 121
[2775] <211> 127
[2776] <212> PRT
[2777] <213> 人工序列
[2778] <220>
[2779] <223> 纳米抗体序列
[2780] <400> 121
[2781] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Ala Gly Gly
[2782] 1 5 10 15
[2783] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Gly Asn Phe Arg Asn Phe
[2784] 20 25 30
[2785] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Gln Gly Thr Glu Arg Glu Phe Val
[2786] 35 40 45
[2787] Ala Ala Ile Ser Arg Thr Gly Gly Arg Thr Tyr Phe Ser Asp Ser Val
[2788] 50 55 60
[2789] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Ser
[2790] 65 70 75 80
[2791] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[2792] 85 90 95
[2793] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Gly Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Asn
[2794] 100 105 110
[2795] Phe Tyr Gly Phe Trp Gly Gln Gly Ala Gln Val Thr Val Ser Ser
[2796] 115 120 125
[2797] <210> 122
[2798] <211> 127
[2799] <212> PRT
[2800] <213> 人工序列
[2801] <220>
[2802] <223> 纳米抗体序列
[2803] <400> 122
[2804] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2805] 1 5 10 15
[2806] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Asn Tyr
[2807] 20 25 30

[2808] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[2809] 35 40 45
[2810] Ala Ala Ile Ser Arg Ser Ala Gly His Ile Tyr Tyr Leu Asn Ser Val
[2811] 50 55 60
[2812] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Ile Leu Ser
[2813] 65 70 75 80
[2814] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2815] 85 90 95
[2816] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala
[2817] 100 105 110
[2818] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[2819] 115 120 125
[2820] <210> 123
[2821] <211> 127
[2822] <212> PRT
[2823] <213> 人工序列
[2824] <220>
[2825] <223> 纳米抗体序列
[2826] <400> 123
[2827] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asn
[2828] 1 5 10 15
[2829] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Ala Gly Thr Leu Arg Asn Phe
[2830] 20 25 30
[2831] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Arg Gly Glu Glu Arg Glu Phe Val
[2832] 35 40 45
[2833] Ala Thr Ile Ser Arg Ser Ala Arg His Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[2834] 50 55 60
[2835] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Ser
[2836] 65 70 75 80
[2837] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2838] 85 90 95
[2839] Ala Ala Arg Phe Arg Ser Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala
[2840] 100 105 110
[2841] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[2842] 115 120 125
[2843] <210> 124
[2844] <211> 25
[2845] <212> PRT
[2846] <213> 人工序列

[2847] <220>
[2848] <223> 框架1序列
[2849] <400> 124
[2850] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2851] 1 5 10 15
[2852] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser
[2853] 20 25
[2854] <210> 125
[2855] <211> 25
[2856] <212> PRT
[2857] <213> 人工序列
[2858] <220>
[2859] <223> 框架1序列
[2860] <400> 125
[2861] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2862] 1 5 10 15
[2863] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser
[2864] 20 25
[2865] <210> 126
[2866] <211> 25
[2867] <212> PRT
[2868] <213> 人工序列
[2869] <220>
[2870] <223> 框架1序列
[2871] <400> 126
[2872] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2873] 1 5 10 15
[2874] Ser Leu Glu Leu Ser Cys Ser Ala Ser
[2875] 20 25
[2876] <210> 127
[2877] <211> 25
[2878] <212> PRT
[2879] <213> 人工序列
[2880] <220>
[2881] <223> 框架1序列
[2882] <400> 127
[2883] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2884] 1 5 10 15
[2885] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser

[2886] 20 25

[2887] <210> 128

[2888] <211> 25

[2889] <212> PRT

[2890] <213> 人工序列

[2891] <220>

[2892] <223> 框架1序列

[2893] <400> 128

[2894] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Ala Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[2895] 1 5 10 15

[2896] Ser Pro Gly Leu Ser Ser Ser Asp Ser

[2897] 20 25

[2898] <210> 129

[2899] <211> 25

[2900] <212> PRT

[2901] <213> 人工序列

[2902] <220>

[2903] <223> 框架1序列

[2904] <400> 129

[2905] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[2906] 1 5 10 15

[2907] Ala Leu Gly Leu Pro Cys Ser Ala Ser

[2908] 20 25

[2909] <210> 130

[2910] <211> 25

[2911] <212> PRT

[2912] <213> 人工序列

[2913] <220>

[2914] <223> 框架1序列

[2915] <400> 130

[2916] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Ala Gly Gly

[2917] 1 5 10 15

[2918] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser

[2919] 20 25

[2920] <210> 131

[2921] <211> 25

[2922] <212> PRT

[2923] <213> 人工序列

[2924] <220>

[2925] <223> 框架1序列
[2926] <400> 131
[2927] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Phe Val Gln Ala Gly Gly
[2928] 1 5 10 15
[2929] Ser Leu Gly His Ser Cys Ser Ala Ser
[2930] 20 25
[2931] <210> 132
[2932] <211> 25
[2933] <212> PRT
[2934] <213> 人工序列
[2935] <220>
[2936] <223> 框架1序列
[2937] <400> 132
[2938] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2939] 1 5 10 15
[2940] Ser Leu Gly Ala Ser Arg Ser Ala Ser
[2941] 20 25
[2942] <210> 133
[2943] <211> 25
[2944] <212> PRT
[2945] <213> 人工序列
[2946] <220>
[2947] <223> 框架1序列
[2948] <400> 133
[2949] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2950] 1 5 10 15
[2951] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Pro
[2952] 20 25
[2953] <210> 134
[2954] <211> 25
[2955] <212> PRT
[2956] <213> 人工序列
[2957] <220>
[2958] <223> 框架1序列
[2959] <400> 134
[2960] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Cys Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2961] 1 5 10 15
[2962] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser
[2963] 20 25

[2964] <210> 135
[2965] <211> 25
[2966] <212> PRT
[2967] <213> 人工序列
[2968] <220>
[2969] <223> 框架1序列
[2970] <400> 135
[2971] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2972] 1 5 10 15
[2973] Ser Leu Gly Leu Ala Cys Ser Ala Ser
[2974] 20 25
[2975] <210> 136
[2976] <211> 25
[2977] <212> PRT
[2978] <213> 人工序列
[2979] <220>
[2980] <223> 框架1序列
[2981] <400> 136
[2982] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2983] 1 5 10 15
[2984] Ala Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser
[2985] 20 25
[2986] <210> 137
[2987] <211> 25
[2988] <212> PRT
[2989] <213> 人工序列
[2990] <220>
[2991] <223> 框架1序列
[2992] <400> 137
[2993] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Ala Gln Pro Gly Glu
[2994] 1 5 10 15
[2995] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser
[2996] 20 25
[2997] <210> 138
[2998] <211> 25
[2999] <212> PRT
[3000] <213> 人工序列
[3001] <220>
[3002] <223> 框架1序列

[3003] <400> 138

[3004] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[3005] 1 5 10 15

[3006] Ala Leu Gly Phe Thr Cys Ser Asp Ser

[3007] 20 25

[3008] <210> 139

[3009] <211> 25

[3010] <212> PRT

[3011] <213> 人工序列

[3012] <220>

[3013] <223> 框架1序列

[3014] <400> 139

[3015] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Val Gln Ala Gly Gly

[3016] 1 5 10 15

[3017] Ser Leu Gly Leu Pro Cys Ser Ala Pro

[3018] 20 25

[3019] <210> 140

[3020] <211> 25

[3021] <212> PRT

[3022] <213> 人工序列

[3023] <220>

[3024] <223> 框架1序列

[3025] <400> 140

[3026] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Phe Asp Gln Ala Gly Gly

[3027] 1 5 10 15

[3028] Ser Leu Gly Leu Pro Cys Ser Ala Pro

[3029] 20 25

[3030] <210> 141

[3031] <211> 25

[3032] <212> PRT

[3033] <213> 人工序列

[3034] <220>

[3035] <223> 框架1序列

[3036] <400> 141

[3037] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Ala Gly Gly

[3038] 1 5 10 15

[3039] Ala Leu Gly Leu Ser Cys Pro Ala Ser

[3040] 20 25

[3041] <210> 142

[3042] <211> 25
[3043] <212> PRT
[3044] <213> 人工序列
[3045] <220>
[3046] <223> 框架1序列
[3047] <400> 142
[3048] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Ala Gly Gly
[3049] 1 5 10 15
[3050] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser
[3051] 20 25
[3052] <210> 143
[3053] <211> 25
[3054] <212> PRT
[3055] <213> 人工序列
[3056] <220>
[3057] <223> 框架1序列
[3058] <400> 143
[3059] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Ala Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[3060] 1 5 10 15
[3061] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser
[3062] 20 25
[3063] <210> 144
[3064] <211> 25
[3065] <212> PRT
[3066] <213> 人工序列
[3067] <220>
[3068] <223> 框架1序列
[3069] <400> 144
[3070] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Leu Gln Ala Gly Gly
[3071] 1 5 10 15
[3072] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser
[3073] 20 25
[3074] <210> 145
[3075] <211> 25
[3076] <212> PRT
[3077] <213> 人工序列
[3078] <220>
[3079] <223> 框架1序列
[3080] <400> 145

[3081] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[3082] 1 5 10 15
[3083] Arg Arg Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser
[3084] 20 25
[3085] <210> 146
[3086] <211> 25
[3087] <212> PRT
[3088] <213> 人工序列
[3089] <220>
[3090] <223> 框架1序列
[3091] <400> 146
[3092] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Val Gln Ala Gly Gly
[3093] 1 5 10 15
[3094] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser
[3095] 20 25
[3096] <210> 147
[3097] <211> 25
[3098] <212> PRT
[3099] <213> 人工序列
[3100] <220>
[3101] <223> 框架1序列
[3102] <400> 147
[3103] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Ala Gly Gly
[3104] 1 5 10 15
[3105] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser
[3106] 20 25
[3107] <210> 148
[3108] <211> 25
[3109] <212> PRT
[3110] <213> 人工序列
[3111] <220>
[3112] <223> 框架1序列
[3113] <400> 148
[3114] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[3115] 1 5 10 15
[3116] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser
[3117] 20 25
[3118] <210> 149
[3119] <211> 25

[3120] <212> PRT
[3121] <213> 人工序列
[3122] <220>
[3123] <223> 框架1序列
[3124] <400> 149
[3125] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[3126] 1 5 10 15
[3127] Pro Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser
[3128] 20 25
[3129] <210> 150
[3130] <211> 25
[3131] <212> PRT
[3132] <213> 人工序列
[3133] <220>
[3134] <223> 框架1序列
[3135] <400> 150
[3136] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Ala Gly
[3137] 1 5 10 15
[3138] Ser Leu Gly Leu Pro Cys Ser Ala Ser
[3139] 20 25
[3140] <210> 151
[3141] <211> 25
[3142] <212> PRT
[3143] <213> 人工序列
[3144] <220>
[3145] <223> 框架1序列
[3146] <400> 151
[3147] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Pro Ala Gly Gly
[3148] 1 5 10 15
[3149] Ser Leu Gly Pro Ser Cys Ser Ala Ser
[3150] 20 25
[3151] <210> 152
[3152] <211> 25
[3153] <212> PRT
[3154] <213> 人工序列
[3155] <220>
[3156] <223> 框架1序列
[3157] <400> 152
[3158] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Val Gln Ala Gly Gly

[3159] 1 5 10 15

[3160] Pro Pro Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser

[3161] 20 25

[3162] <210> 153

[3163] <211> 25

[3164] <212> PRT

[3165] <213> 人工序列

[3166] <220>

[3167] <223> 框架1序列

[3168] <400> 153

[3169] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Ala Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[3170] 1 5 10 15

[3171] Pro Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ser Ser

[3172] 20 25

[3173] <210> 154

[3174] <211> 25

[3175] <212> PRT

[3176] <213> 人工序列

[3177] <220>

[3178] <223> 框架1序列

[3179] <400> 154

[3180] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Met Gln Ala Gly Gly

[3181] 1 5 10 15

[3182] Ser Leu Gly Pro Pro Cys Pro Ala Ser

[3183] 20 25

[3184] <210> 155

[3185] <211> 25

[3186] <212> PRT

[3187] <213> 人工序列

[3188] <220>

[3189] <223> 框架1序列

[3190] <400> 155

[3191] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Cys Leu Val Gln Ala Gly Gly

[3192] 1 5 10 15

[3193] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Pro

[3194] 20 25

[3195] <210> 156

[3196] <211> 25

[3197] <212> PRT

[3198] <213> 人工序列
[3199] <220>
[3200] <223> 框架1序列
[3201] <400> 156
[3202] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Gly
[3203] 1 5 10 15
[3204] Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser
[3205] 20 25
[3206] <210> 157
[3207] <211> 25
[3208] <212> PRT
[3209] <213> 人工序列
[3210] <220>
[3211] <223> 框架1序列
[3212] <400> 157
[3213] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val His Pro Gly Gly
[3214] 1 5 10 15
[3215] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser
[3216] 20 25
[3217] <210> 158
[3218] <211> 25
[3219] <212> PRT
[3220] <213> 人工序列
[3221] <220>
[3222] <223> 框架1序列
[3223] <400> 158
[3224] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Ala Gly Gly
[3225] 1 5 10 15
[3226] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser
[3227] 20 25
[3228] <210> 159
[3229] <211> 25
[3230] <212> PRT
[3231] <213> 人工序列
[3232] <220>
[3233] <223> 框架1序列
[3234] <400> 159
[3235] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Ala Gly Gly
[3236] 1 5 10 15

[3237] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser
[3238] 20 25
[3239] <210> 160
[3240] <211> 25
[3241] <212> PRT
[3242] <213> 人工序列
[3243] <220>
[3244] <223> 框架1序列
[3245] <400> 160
[3246] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Ala Gly Gly Leu Val Pro Ala Gly Gly
[3247] 1 5 10 15
[3248] Ser Leu Arg Leu Pro Cys Ser Ala Pro
[3249] 20 25
[3250] <210> 161
[3251] <211> 25
[3252] <212> PRT
[3253] <213> 人工序列
[3254] <220>
[3255] <223> 框架1序列
[3256] <400> 161
[3257] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Phe Val Gln Ala Gly Gly
[3258] 1 5 10 15
[3259] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser
[3260] 20 25
[3261] <210> 162
[3262] <211> 25
[3263] <212> PRT
[3264] <213> 人工序列
[3265] <220>
[3266] <223> 框架1序列
[3267] <400> 162
[3268] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Lys Ala Gly Glu
[3269] 1 5 10 15
[3270] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser
[3271] 20 25
[3272] <210> 163
[3273] <211> 25
[3274] <212> PRT
[3275] <213> 人工序列

[3276] <220>
[3277] <223> 框架1序列
[3278] <400> 163
[3279] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
[3280] 1 5 10 15
[3281] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser
[3282] 20 25
[3283] <210> 164
[3284] <211> 25
[3285] <212> PRT
[3286] <213> 人工序列
[3287] <220>
[3288] <223> 框架1序列
[3289] <400> 164
[3290] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[3291] 1 5 10 15
[3292] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser
[3293] 20 25
[3294] <210> 165
[3295] <211> 25
[3296] <212> PRT
[3297] <213> 人工序列
[3298] <220>
[3299] <223> 框架1序列
[3300] <400> 165
[3301] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[3302] 1 5 10 15
[3303] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Val Ser
[3304] 20 25
[3305] <210> 166
[3306] <211> 25
[3307] <212> PRT
[3308] <213> 人工序列
[3309] <220>
[3310] <223> 框架1序列
[3311] <400> 166
[3312] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Ala Gly Gly
[3313] 1 5 10 15
[3314] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ser Ser

[3315] 20 25

[3316] <210> 167

[3317] <211> 25

[3318] <212> PRT

[3319] <213> 人工序列

[3320] <220>

[3321] <223> 框架1序列

[3322] <400> 167

[3323] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Ala Gly Gly

[3324] 1 5 10 15

[3325] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser

[3326] 20 25

[3327] <210> 168

[3328] <211> 25

[3329] <212> PRT

[3330] <213> 人工序列

[3331] <220>

[3332] <223> 框架1序列

[3333] <400> 168

[3334] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Gly

[3335] 1 5 10 15

[3336] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser

[3337] 20 25

[3338] <210> 169

[3339] <211> 25

[3340] <212> PRT

[3341] <213> 人工序列

[3342] <220>

[3343] <223> 框架1序列

[3344] <400> 169

[3345] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly

[3346] 1 5 10 15

[3347] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser

[3348] 20 25

[3349] <210> 170

[3350] <211> 25

[3351] <212> PRT

[3352] <213> 人工序列

[3353] <220>

[3354] <223> 框架1序列
[3355] <400> 170
[3356] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Ala Gly Gly
[3357] 1 5 10 15
[3358] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser
[3359] 20 25
[3360] <210> 171
[3361] <211> 25
[3362] <212> PRT
[3363] <213> 人工序列
[3364] <220>
[3365] <223> 框架1序列
[3366] <400> 171
[3367] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[3368] 1 5 10 15
[3369] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ser Ser
[3370] 20 25
[3371] <210> 172
[3372] <211> 25
[3373] <212> PRT
[3374] <213> 人工序列
[3375] <220>
[3376] <223> 框架1序列
[3377] <400> 172
[3378] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[3379] 1 5 10 15
[3380] Ser Leu Ser Leu Pro Cys Thr Ala Ser
[3381] 20 25
[3382] <210> 173
[3383] <211> 25
[3384] <212> PRT
[3385] <213> 人工序列
[3386] <220>
[3387] <223> 框架1序列
[3388] <400> 173
[3389] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly
[3390] 1 5 10 15
[3391] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser
[3392] 20 25

[3393] <210> 174

[3394] <211> 25

[3395] <212> PRT

[3396] <213> 人工序列

[3397] <220>

[3398] <223> 框架1序列

[3399] <400> 174

[3400] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[3401] 1 5 10 15

[3402] Pro Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser

[3403] 20 25

[3404] <210> 175

[3405] <211> 25

[3406] <212> PRT

[3407] <213> 人工序列

[3408] <220>

[3409] <223> 框架1序列

[3410] <400> 175

[3411] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly

[3412] 1 5 10 15

[3413] Ser Leu Arg Leu Val Cys Ala Phe Ser

[3414] 20 25

[3415] <210> 176

[3416] <211> 25

[3417] <212> PRT

[3418] <213> 人工序列

[3419] <220>

[3420] <223> 框架1序列

[3421] <400> 176

[3422] Lys Val Gln Leu Val Glu Ser Arg Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[3423] 1 5 10 15

[3424] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser

[3425] 20 25

[3426] <210> 177

[3427] <211> 25

[3428] <212> PRT

[3429] <213> 人工序列

[3430] <220>

[3431] <223> 框架1序列

[3432] <400> 177

[3433] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[3434] 1 5 10 15

[3435] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser

[3436] 20 25

[3437] <210> 178

[3438] <211> 25

[3439] <212> PRT

[3440] <213> 人工序列

[3441] <220>

[3442] <223> 框架1序列

[3443] <400> 178

[3444] Lys Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[3445] 1 5 10 15

[3446] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser

[3447] 20 25

[3448] <210> 179

[3449] <211> 25

[3450] <212> PRT

[3451] <213> 人工序列

[3452] <220>

[3453] <223> 框架1序列

[3454] <400> 179

[3455] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Asn

[3456] 1 5 10 15

[3457] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser

[3458] 20 25

[3459] <210> 180

[3460] <211> 25

[3461] <212> PRT

[3462] <213> 人工序列

[3463] <220>

[3464] <223> 框架1序列

[3465] <400> 180

[3466] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asn

[3467] 1 5 10 15

[3468] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser

[3469] 20 25

[3470] <210> 181

[3471] <211> 10
[3472] <212> PRT
[3473] <213> 人工序列
[3474] <220>
[3475] <223> CDR1序列
[3476] <400> 181
[3477] Gly Leu Leu Phe Ser Val Asn Ser Ala Gly
[3478] 1 5 10
[3479] <210> 182
[3480] <211> 10
[3481] <212> PRT
[3482] <213> 人工序列
[3483] <220>
[3484] <223> CDR1序列
[3485] <400> 182
[3486] Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly
[3487] 1 5 10
[3488] <210> 183
[3489] <211> 10
[3490] <212> PRT
[3491] <213> 人工序列
[3492] <220>
[3493] <223> CDR1序列
[3494] <400> 183
[3495] Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Val Gly
[3496] 1 5 10
[3497] <210> 184
[3498] <211> 10
[3499] <212> PRT
[3500] <213> 人工序列
[3501] <220>
[3502] <223> CDR1序列
[3503] <400> 184
[3504] Gly Leu Leu Phe Ser Ala Asn Ser Ala Gly
[3505] 1 5 10
[3506] <210> 185
[3507] <211> 10
[3508] <212> PRT
[3509] <213> 人工序列

[3510] <220>
[3511] <223> CDR1序列
[3512] <400> 185
[3513] Gly Leu Leu Phe Ser Val Asn Ser Val Gly
[3514] 1 5 10
[3515] <210> 186
[3516] <211> 10
[3517] <212> PRT
[3518] <213> 人工序列
[3519] <220>
[3520] <223> CDR1序列
[3521] <400> 186
[3522] Gly Leu Leu Phe Ser Arg His Ser Ala Gly
[3523] 1 5 10
[3524] <210> 187
[3525] <211> 10
[3526] <212> PRT
[3527] <213> 人工序列
[3528] <220>
[3529] <223> CDR1序列
[3530] <400> 187
[3531] Gly Leu Leu Phe Ile Arg Asn Ser Ala Ser
[3532] 1 5 10
[3533] <210> 188
[3534] <211> 11
[3535] <212> PRT
[3536] <213> 人工序列
[3537] <220>
[3538] <223> CDR1序列
[3539] <400> 188
[3540] Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Arg
[3541] 1 5 10
[3542] <210> 189
[3543] <211> 10
[3544] <212> PRT
[3545] <213> 人工序列
[3546] <220>
[3547] <223> CDR1序列
[3548] <400> 189

[3549] Gly Leu Leu Ser Ser Cys Asn Thr Ala Gly
[3550] 1 5 10
[3551] <210> 190
[3552] <211> 10
[3553] <212> PRT
[3554] <213> 人工序列
[3555] <220>
[3556] <223> CDR1序列
[3557] <400> 190
[3558] Gly Leu Pro Leu Ser Arg Asn Ser Ala Gly
[3559] 1 5 10
[3560] <210> 191
[3561] <211> 10
[3562] <212> PRT
[3563] <213> 人工序列
[3564] <220>
[3565] <223> CDR1序列
[3566] <400> 191
[3567] Leu Leu Phe Phe Ser Arg Asn Ser Ala Arg
[3568] 1 5 10
[3569] <210> 192
[3570] <211> 10
[3571] <212> PRT
[3572] <213> 人工序列
[3573] <220>
[3574] <223> CDR1序列
[3575] <400> 192
[3576] Gly Leu Leu Ile Ser Arg Asn Ser Ala Gly
[3577] 1 5 10
[3578] <210> 193
[3579] <211> 10
[3580] <212> PRT
[3581] <213> 人工序列
[3582] <220>
[3583] <223> CDR1序列
[3584] <400> 193
[3585] Arg Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly
[3586] 1 5 10
[3587] <210> 194

[3588] <211> 10
[3589] <212> PRT
[3590] <213> 人工序列
[3591] <220>
[3592] <223> CDR1序列
[3593] <400> 194
[3594] Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Arg Val Gly
[3595] 1 5 10
[3596] <210> 195
[3597] <211> 10
[3598] <212> PRT
[3599] <213> 人工序列
[3600] <220>
[3601] <223> CDR1序列
[3602] <400> 195
[3603] Gly Leu Leu Leu Ser Arg Asn Arg Ala Arg
[3604] 1 5 10
[3605] <210> 196
[3606] <211> 10
[3607] <212> PRT
[3608] <213> 人工序列
[3609] <220>
[3610] <223> CDR1序列
[3611] <400> 196
[3612] Gly Phe Leu Phe Arg Arg Pro Ser Ala Gly
[3613] 1 5 10
[3614] <210> 197
[3615] <211> 11
[3616] <212> PRT
[3617] <213> 人工序列
[3618] <220>
[3619] <223> CDR1序列
[3620] <400> 197
[3621] Gly Leu Leu Phe Ile Arg Asn Ser Ala Gly Cys
[3622] 1 5 10
[3623] <210> 198
[3624] <211> 10
[3625] <212> PRT
[3626] <213> 人工序列

[3627] <220>
[3628] <223> CDR1序列
[3629] <400> 198
[3630] Gly Leu Leu Phe Ser Arg Ile Ser Ala Gly
[3631] 1 5 10
[3632] <210> 199
[3633] <211> 10
[3634] <212> PRT
[3635] <213> 人工序列
[3636] <220>
[3637] <223> CDR1序列
[3638] <400> 199
[3639] Gly Leu Leu Phe Ser Pro Asn Ser Ala Gly
[3640] 1 5 10
[3641] <210> 200
[3642] <211> 10
[3643] <212> PRT
[3644] <213> 人工序列
[3645] <220>
[3646] <223> CDR1序列
[3647] <400> 200
[3648] Gly Leu Leu Phe Ser Arg Met Ser Ala Arg
[3649] 1 5 10
[3650] <210> 201
[3651] <211> 10
[3652] <212> PRT
[3653] <213> 人工序列
[3654] <220>
[3655] <223> CDR1序列
[3656] <400> 201
[3657] Gly Leu Leu Phe Ser Arg Tyr Ser Ala Gly
[3658] 1 5 10
[3659] <210> 202
[3660] <211> 10
[3661] <212> PRT
[3662] <213> 人工序列
[3663] <220>
[3664] <223> CDR1序列
[3665] <400> 202

[3666] Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ile Ala Gly
[3667] 1 5 10
[3668] <210> 203
[3669] <211> 12
[3670] <212> PRT
[3671] <213> 人工序列
[3672] <220>
[3673] <223> CDR1序列
[3674] <400> 203
[3675] Gly Leu Leu Phe Ser Leu Asn Ser Ala Gly Cys Ser
[3676] 1 5 10
[3677] <210> 204
[3678] <211> 10
[3679] <212> PRT
[3680] <213> 人工序列
[3681] <220>
[3682] <223> CDR1序列
[3683] <400> 204
[3684] Gly Pro Leu Phe Arg Arg Thr Arg Ala Gly
[3685] 1 5 10
[3686] <210> 205
[3687] <211> 10
[3688] <212> PRT
[3689] <213> 人工序列
[3690] <220>
[3691] <223> CDR1序列
[3692] <400> 205
[3693] Gly Ile Pro Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly
[3694] 1 5 10
[3695] <210> 206
[3696] <211> 10
[3697] <212> PRT
[3698] <213> 人工序列
[3699] <220>
[3700] <223> CDR1序列
[3701] <400> 206
[3702] Gly Leu Leu Phe Arg Val Asn Ser Val Gly
[3703] 1 5 10
[3704] <210> 207

[3705] <211> 10
[3706] <212> PRT
[3707] <213> 人工序列
[3708] <220>
[3709] <223> CDR1序列
[3710] <400> 207
[3711] Gly Leu Leu Phe Arg Val Asn Ser Ala Gly
[3712] 1 5 10
[3713] <210> 208
[3714] <211> 10
[3715] <212> PRT
[3716] <213> 人工序列
[3717] <220>
[3718] <223> CDR1序列
[3719] <400> 208
[3720] Gly Leu Leu Phe Ser Val Asp Ser Ala Gly
[3721] 1 5 10
[3722] <210> 209
[3723] <211> 11
[3724] <212> PRT
[3725] <213> 人工序列
[3726] <220>
[3727] <223> CDR1序列
[3728] <400> 209
[3729] Gly Leu Leu Phe Ser Val Asn Ser Thr Val Ser
[3730] 1 5 10
[3731] <210> 210
[3732] <211> 10
[3733] <212> PRT
[3734] <213> 人工序列
[3735] <220>
[3736] <223> CDR1序列
[3737] <400> 210
[3738] Gly Leu Leu Phe Ser Val Asp Ser Thr Gly
[3739] 1 5 10
[3740] <210> 211
[3741] <211> 10
[3742] <212> PRT
[3743] <213> 人工序列

[3744] <220>
[3745] <223> CDR1序列
[3746] <400> 211
[3747] Arg Gly Thr Phe Arg Asn Phe Gly Met Gly
[3748] 1 5 10
[3749] <210> 212
[3750] <211> 10
[3751] <212> PRT
[3752] <213> 人工序列
[3753] <220>
[3754] <223> CDR1序列
[3755] <400> 212
[3756] Ala Gly Thr Phe Arg Asn Phe Gly Met Gly
[3757] 1 5 10
[3758] <210> 213
[3759] <211> 10
[3760] <212> PRT
[3761] <213> 人工序列
[3762] <220>
[3763] <223> CDR1序列
[3764] <400> 213
[3765] Gly Gly Thr Phe Arg Asn Tyr Gly Met Gly
[3766] 1 5 10
[3767] <210> 214
[3768] <211> 10
[3769] <212> PRT
[3770] <213> 人工序列
[3771] <220>
[3772] <223> CDR1序列
[3773] <400> 214
[3774] Gly Gly Thr Phe Arg Asn Phe Gly Met Gly
[3775] 1 5 10
[3776] <210> 215
[3777] <211> 10
[3778] <212> PRT
[3779] <213> 人工序列
[3780] <220>
[3781] <223> CDR1序列
[3782] <400> 215

[3783] Gly Gly Asn Phe Arg Asn Phe Gly Met Gly
[3784] 1 5 10
[3785] <210> 216
[3786] <211> 10
[3787] <212> PRT
[3788] <213> 人工序列
[3789] <220>
[3790] <223> CDR1序列
[3791] <400> 216
[3792] Ser Gly Thr Phe Arg Asn Phe Ala Met Gly
[3793] 1 5 10
[3794] <210> 217
[3795] <211> 10
[3796] <212> PRT
[3797] <213> 人工序列
[3798] <220>
[3799] <223> CDR1序列
[3800] <400> 217
[3801] Gly Gly Thr Phe Arg Asn Tyr Ala Met Gly
[3802] 1 5 10
[3803] <210> 218
[3804] <211> 10
[3805] <212> PRT
[3806] <213> 人工序列
[3807] <220>
[3808] <223> CDR1序列
[3809] <400> 218
[3810] Ala Gly Thr Leu Arg Asn Phe Gly Met Gly
[3811] 1 5 10
[3812] <210> 219
[3813] <211> 10
[3814] <212> PRT
[3815] <213> 人工序列
[3816] <220>
[3817] <223> CDR1序列
[3818] <400> 219
[3819] Lys Gly Thr Phe Arg Asn Phe Ala Met Gly
[3820] 1 5 10
[3821] <210> 220

[3822] <211> 10
[3823] <212> PRT
[3824] <213> 人工序列
[3825] <220>
[3826] <223> CDR1序列
[3827] <400> 220
[3828] Gly Gly Thr Phe Arg Asn Phe Ala Met Gly
[3829] 1 5 10
[3830] <210> 221
[3831] <211> 10
[3832] <212> PRT
[3833] <213> 人工序列
[3834] <220>
[3835] <223> CDR1序列
[3836] <400> 221
[3837] Arg Gly Thr Phe Arg Asn Phe Ala Met Gly
[3838] 1 5 10
[3839] <210> 222
[3840] <211> 10
[3841] <212> PRT
[3842] <213> 人工序列
[3843] <220>
[3844] <223> CDR1序列
[3845] <400> 222
[3846] Arg Gly Thr Phe Arg Asn Tyr Ala Met Gly
[3847] 1 5 10
[3848] <210> 223
[3849] <211> 10
[3850] <212> PRT
[3851] <213> 人工序列
[3852] <220>
[3853] <223> CDR1序列
[3854] <400> 223
[3855] Gly Gly Thr Phe Arg Ser Tyr Gly Met Gly
[3856] 1 5 10
[3857] <210> 224
[3858] <211> 10
[3859] <212> PRT
[3860] <213> 人工序列

[3861] <220>
[3862] <223> CDR1序列
[3863] <400> 224
[3864] Val Gly Asn Phe Arg Asn Phe Gly Met Gly
[3865] 1 5 10
[3866] <210> 225
[3867] <211> 10
[3868] <212> PRT
[3869] <213> 人工序列
[3870] <220>
[3871] <223> CDR1序列
[3872] <400> 225
[3873] Arg Gly Thr Phe Arg Asn Tyr Gly Met Gly
[3874] 1 5 10
[3875] <210> 226
[3876] <211> 10
[3877] <212> PRT
[3878] <213> 人工序列
[3879] <220>
[3880] <223> CDR1序列
[3881] <400> 226
[3882] Gly Gly Asn Phe Arg Asn Phe Gly Val Gly
[3883] 1 5 10
[3884] <210> 227
[3885] <211> 14
[3886] <212> PRT
[3887] <213> 人工序列
[3888] <220>
[3889] <223> 框架2序列
[3890] <400> 227
[3891] Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Phe Val Ala
[3892] 1 5 10
[3893] <210> 228
[3894] <211> 14
[3895] <212> PRT
[3896] <213> 人工序列
[3897] <220>
[3898] <223> 框架2序列
[3899] <400> 228

[3900] Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala
[3901] 1 5 10
[3902] <210> 229
[3903] <211> 14
[3904] <212> PRT
[3905] <213> 人工序列
[3906] <220>
[3907] <223> 框架2序列
[3908] <400> 229
[3909] Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val Ala
[3910] 1 5 10
[3911] <210> 230
[3912] <211> 14
[3913] <212> PRT
[3914] <213> 人工序列
[3915] <220>
[3916] <223> 框架2序列
[3917] <400> 230
[3918] Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Lys Arg Asp Phe Val Ala
[3919] 1 5 10
[3920] <210> 231
[3921] <211> 14
[3922] <212> PRT
[3923] <213> 人工序列
[3924] <220>
[3925] <223> 框架2序列
[3926] <400> 231
[3927] Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val Ala
[3928] 1 5 10
[3929] <210> 232
[3930] <211> 14
[3931] <212> PRT
[3932] <213> 人工序列
[3933] <220>
[3934] <223> 框架2序列
[3935] <400> 232
[3936] Trp Tyr Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala
[3937] 1 5 10
[3938] <210> 233

[3939] <211> 14
[3940] <212> PRT
[3941] <213> 人工序列
[3942] <220>
[3943] <223> 框架2序列
[3944] <400> 233
[3945] Trp Tyr Arg Pro Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val Ala
[3946] 1 5 10
[3947] <210> 234
[3948] <211> 14
[3949] <212> PRT
[3950] <213> 人工序列
[3951] <220>
[3952] <223> 框架2序列
[3953] <400> 234
[3954] Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Leu Val Ala
[3955] 1 5 10
[3956] <210> 235
[3957] <211> 13
[3958] <212> PRT
[3959] <213> 人工序列
[3960] <220>
[3961] <223> 框架2序列
[3962] <400> 235
[3963] Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Phe Phe Ala
[3964] 1 5 10
[3965] <210> 236
[3966] <211> 14
[3967] <212> PRT
[3968] <213> 人工序列
[3969] <220>
[3970] <223> 框架2序列
[3971] <400> 236
[3972] Trp Tyr Arg Gln Gly Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val Ala
[3973] 1 5 10
[3974] <210> 237
[3975] <211> 14
[3976] <212> PRT
[3977] <213> 人工序列

[3978] <220>
[3979] <223> 框架2序列
[3980] <400> 237
[3981] Trp Cys Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val Ala
[3982] 1 5 10
[3983] <210> 238
[3984] <211> 14
[3985] <212> PRT
[3986] <213> 人工序列
[3987] <220>
[3988] <223> 框架2序列
[3989] <400> 238
[3990] Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Val Lys Arg Arg Glu Phe Val Gly
[3991] 1 5 10
[3992] <210> 239
[3993] <211> 14
[3994] <212> PRT
[3995] <213> 人工序列
[3996] <220>
[3997] <223> 框架2序列
[3998] <400> 239
[3999] Trp Tyr Arg His Ala Pro Gly Lys Gln Arg Ala Phe Val Ala
[4000] 1 5 10
[4001] <210> 240
[4002] <211> 14
[4003] <212> PRT
[4004] <213> 人工序列
[4005] <220>
[4006] <223> 框架2序列
[4007] <400> 240
[4008] Trp Tyr Arg Gln Ala Ala Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala
[4009] 1 5 10
[4010] <210> 241
[4011] <211> 14
[4012] <212> PRT
[4013] <213> 人工序列
[4014] <220>
[4015] <223> 框架2序列
[4016] <400> 241

[4017] Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala
[4018] 1 5 10
[4019] <210> 242
[4020] <211> 14
[4021] <212> PRT
[4022] <213> 人工序列
[4023] <220>
[4024] <223> 框架2序列
[4025] <400> 242
[4026] Trp His Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala
[4027] 1 5 10
[4028] <210> 243
[4029] <211> 14
[4030] <212> PRT
[4031] <213> 人工序列
[4032] <220>
[4033] <223> 框架2序列
[4034] <400> 243
[4035] Trp Tyr Arg Pro Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala
[4036] 1 5 10
[4037] <210> 244
[4038] <211> 14
[4039] <212> PRT
[4040] <213> 人工序列
[4041] <220>
[4042] <223> 框架2序列
[4043] <400> 244
[4044] Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala
[4045] 1 5 10
[4046] <210> 245
[4047] <211> 13
[4048] <212> PRT
[4049] <213> 人工序列
[4050] <220>
[4051] <223> 框架2序列
[4052] <400> 245
[4053] Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys His Arg Glu Phe Val Ala
[4054] 1 5 10
[4055] <210> 246

[4056] <211> 14
[4057] <212> PRT
[4058] <213> 人工序列
[4059] <220>
[4060] <223> 框架2序列
[4061] <400> 246
[4062] Trp Tyr Arg Glu Ala Pro Gly Gln Gln Arg Glu Cys Val Ala
[4063] 1 5 10
[4064] <210> 247
[4065] <211> 14
[4066] <212> PRT
[4067] <213> 人工序列
[4068] <220>
[4069] <223> 框架2序列
[4070] <400> 247
[4071] Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Lys Phe Val Ala
[4072] 1 5 10
[4073] <210> 248
[4074] <211> 14
[4075] <212> PRT
[4076] <213> 人工序列
[4077] <220>
[4078] <223> 框架2序列
[4079] <400> 248
[4080] Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Leu Ala Phe Val Gly
[4081] 1 5 10
[4082] <210> 249
[4083] <211> 14
[4084] <212> PRT
[4085] <213> 人工序列
[4086] <220>
[4087] <223> 框架2序列
[4088] <400> 249
[4089] Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gln Arg Glu Phe Val Ala
[4090] 1 5 10
[4091] <210> 250
[4092] <211> 14
[4093] <212> PRT
[4094] <213> 人工序列

[4095] <220>
[4096] <223> 框架2序列
[4097] <400> 250
[4098] Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Gln Lys Arg Glu Phe Val Ala
[4099] 1 5 10
[4100] <210> 251
[4101] <211> 12
[4102] <212> PRT
[4103] <213> 人工序列
[4104] <220>
[4105] <223> 框架2序列
[4106] <400> 251
[4107] Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala
[4108] 1 5 10
[4109] <210> 252
[4110] <211> 14
[4111] <212> PRT
[4112] <213> 人工序列
[4113] <220>
[4114] <223> 框架2序列
[4115] <400> 252
[4116] Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Ile Phe Val Ala
[4117] 1 5 10
[4118] <210> 253
[4119] <211> 14
[4120] <212> PRT
[4121] <213> 人工序列
[4122] <220>
[4123] <223> 框架2序列
[4124] <400> 253
[4125] Trp Tyr Arg Gln Ala Gln Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala
[4126] 1 5 10
[4127] <210> 254
[4128] <211> 13
[4129] <212> PRT
[4130] <213> 人工序列
[4131] <220>
[4132] <223> 框架2序列
[4133] <400> 254

[4134] Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Cys Val Ala
[4135] 1 5 10
[4136] <210> 255
[4137] <211> 14
[4138] <212> PRT
[4139] <213> 人工序列
[4140] <220>
[4141] <223> 框架2序列
[4142] <400> 255
[4143] Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Phe Ala
[4144] 1 5 10
[4145] <210> 256
[4146] <211> 14
[4147] <212> PRT
[4148] <213> 人工序列
[4149] <220>
[4150] <223> 框架2序列
[4151] <400> 256
[4152] Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
[4153] 1 5 10
[4154] <210> 257
[4155] <211> 14
[4156] <212> PRT
[4157] <213> 人工序列
[4158] <220>
[4159] <223> 框架2序列
[4160] <400> 257
[4161] Trp Ser Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
[4162] 1 5 10
[4163] <210> 258
[4164] <211> 14
[4165] <212> PRT
[4166] <213> 人工序列
[4167] <220>
[4168] <223> 框架2序列
[4169] <400> 258
[4170] Trp Phe Arg Gln Ala Arg Gly Glu Glu Arg Glu Phe Val Ala
[4171] 1 5 10
[4172] <210> 259

[4173] <211> 14
[4174] <212> PRT
[4175] <213> 人工序列
[4176] <220>
[4177] <223> 框架2序列
[4178] <400> 259
[4179] Trp Phe Arg Gln Ala His Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
[4180] 1 5 10
[4181] <210> 260
[4182] <211> 14
[4183] <212> PRT
[4184] <213> 人工序列
[4185] <220>
[4186] <223> 框架2序列
[4187] <400> 260
[4188] Trp Phe Arg Gln Asp Gln Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val Ala
[4189] 1 5 10
[4190] <210> 261
[4191] <211> 14
[4192] <212> PRT
[4193] <213> 人工序列
[4194] <220>
[4195] <223> 框架2序列
[4196] <400> 261
[4197] Trp Phe Arg Gln Val Gln Gly Thr Glu Arg Glu Phe Val Ala
[4198] 1 5 10
[4199] <210> 262
[4200] <211> 14
[4201] <212> PRT
[4202] <213> 人工序列
[4203] <220>
[4204] <223> 框架2序列
[4205] <400> 262
[4206] Trp Phe Arg Gln Val Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
[4207] 1 5 10
[4208] <210> 263
[4209] <211> 14
[4210] <212> PRT
[4211] <213> 人工序列

[4212] <220>
[4213] <223> 框架2序列
[4214] <400> 263
[4215] Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Asp Phe Val Ala
[4216] 1 5 10
[4217] <210> 264
[4218] <211> 14
[4219] <212> PRT
[4220] <213> 人工序列
[4221] <220>
[4222] <223> 框架2序列
[4223] <400> 264
[4224] Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Thr Glu Arg Glu Phe Val Ala
[4225] 1 5 10
[4226] <210> 265
[4227] <211> 14
[4228] <212> PRT
[4229] <213> 人工序列
[4230] <220>
[4231] <223> 框架2序列
[4232] <400> 265
[4233] Trp Phe Arg Glu Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
[4234] 1 5 10
[4235] <210> 266
[4236] <211> 14
[4237] <212> PRT
[4238] <213> 人工序列
[4239] <220>
[4240] <223> 框架2序列
[4241] <400> 266
[4242] Trp Phe Arg Gln Phe Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
[4243] 1 5 10
[4244] <210> 267
[4245] <211> 14
[4246] <212> PRT
[4247] <213> 人工序列
[4248] <220>
[4249] <223> 框架2序列
[4250] <400> 267

[4251] Trp Phe Arg Gln Ala Arg Gly Glu Ala Arg Glu Phe Val Ala
[4252] 1 5 10
[4253] <210> 268
[4254] <211> 9
[4255] <212> PRT
[4256] <213> 人工序列
[4257] <220>
[4258] <223> CDR2序列
[4259] <400> 268
[4260] Arg Ile Arg Ser Gly Gly Ser Thr Asn
[4261] 1 5
[4262] <210> 269
[4263] <211> 9
[4264] <212> PRT
[4265] <213> 人工序列
[4266] <220>
[4267] <223> CDR2序列
[4268] <400> 269
[4269] Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn
[4270] 1 5
[4271] <210> 270
[4272] <211> 9
[4273] <212> PRT
[4274] <213> 人工序列
[4275] <220>
[4276] <223> CDR2序列
[4277] <400> 270
[4278] Arg Ile Arg Ser Ser Gly Ser Thr Asn
[4279] 1 5
[4280] <210> 271
[4281] <211> 9
[4282] <212> PRT
[4283] <213> 人工序列
[4284] <220>
[4285] <223> CDR2序列
[4286] <400> 271
[4287] Arg Leu Arg Thr Thr Gly Ser Thr Asn
[4288] 1 5
[4289] <210> 272

[4290] <211> 9
[4291] <212> PRT
[4292] <213> 人工序列
[4293] <220>
[4294] <223> CDR2序列
[4295] <400> 272
[4296] Arg Val Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn
[4297] 1 5
[4298] <210> 273
[4299] <211> 9
[4300] <212> PRT
[4301] <213> 人工序列
[4302] <220>
[4303] <223> CDR2序列
[4304] <400> 273
[4305] Arg Ile Arg Met Val Gly Ser Ile Asn
[4306] 1 5
[4307] <210> 274
[4308] <211> 9
[4309] <212> PRT
[4310] <213> 人工序列
[4311] <220>
[4312] <223> CDR2序列
[4313] <400> 274
[4314] Arg Thr Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn
[4315] 1 5
[4316] <210> 275
[4317] <211> 9
[4318] <212> PRT
[4319] <213> 人工序列
[4320] <220>
[4321] <223> CDR2序列
[4322] <400> 275
[4323] Gly Val Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn
[4324] 1 5
[4325] <210> 276
[4326] <211> 9
[4327] <212> PRT
[4328] <213> 人工序列

[4329] <220>
[4330] <223> CDR2序列
[4331] <400> 276
[4332] Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Thr Asn
[4333] 1 5
[4334] <210> 277
[4335] <211> 9
[4336] <212> PRT
[4337] <213> 人工序列
[4338] <220>
[4339] <223> CDR2序列
[4340] <400> 277
[4341] Cys Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn
[4342] 1 5
[4343] <210> 278
[4344] <211> 9
[4345] <212> PRT
[4346] <213> 人工序列
[4347] <220>
[4348] <223> CDR2序列
[4349] <400> 278
[4350] Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Met Asn
[4351] 1 5
[4352] <210> 279
[4353] <211> 9
[4354] <212> PRT
[4355] <213> 人工序列
[4356] <220>
[4357] <223> CDR2序列
[4358] <400> 279
[4359] Arg Ile Arg Arg Gly Gly Gly Ile Asn
[4360] 1 5
[4361] <210> 280
[4362] <211> 9
[4363] <212> PRT
[4364] <213> 人工序列
[4365] <220>
[4366] <223> CDR2序列
[4367] <400> 280

[4368] Arg Ile Gly Met Gly Gly Cys Ile Asn
[4369] 1 5
[4370] <210> 281
[4371] <211> 9
[4372] <212> PRT
[4373] <213> 人工序列
[4374] <220>
[4375] <223> CDR2序列
[4376] <400> 281
[4377] Arg Ser Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn
[4378] 1 5
[4379] <210> 282
[4380] <211> 9
[4381] <212> PRT
[4382] <213> 人工序列
[4383] <220>
[4384] <223> CDR2序列
[4385] <400> 282
[4386] Arg Ile Arg Thr Gly Gly Ser Thr Asn
[4387] 1 5
[4388] <210> 283
[4389] <211> 9
[4390] <212> PRT
[4391] <213> 人工序列
[4392] <220>
[4393] <223> CDR2序列
[4394] <400> 283
[4395] Arg Ile Leu Met Gly Gly Ser Ile Asn
[4396] 1 5
[4397] <210> 284
[4398] <211> 9
[4399] <212> PRT
[4400] <213> 人工序列
[4401] <220>
[4402] <223> CDR2序列
[4403] <400> 284
[4404] Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Arg Asn
[4405] 1 5
[4406] <210> 285

[4407] <211> 9
[4408] <212> PRT
[4409] <213> 人工序列
[4410] <220>
[4411] <223> CDR2序列
[4412] <400> 285
[4413] Arg Ile Arg Arg Gly Gly Asp Thr Asn
[4414] 1 5
[4415] <210> 286
[4416] <211> 9
[4417] <212> PRT
[4418] <213> 人工序列
[4419] <220>
[4420] <223> CDR2序列
[4421] <400> 286
[4422] Arg Leu Arg Arg Gly Gly Asp Thr Asn
[4423] 1 5
[4424] <210> 287
[4425] <211> 9
[4426] <212> PRT
[4427] <213> 人工序列
[4428] <220>
[4429] <223> CDR2序列
[4430] <400> 287
[4431] Arg Ile Arg Arg Gly Gly Ser Thr Asn
[4432] 1 5
[4433] <210> 288
[4434] <211> 9
[4435] <212> PRT
[4436] <213> 人工序列
[4437] <220>
[4438] <223> CDR2序列
[4439] <400> 288
[4440] Arg Leu Arg Arg Gly Gly Glu Thr Asn
[4441] 1 5
[4442] <210> 289
[4443] <211> 9
[4444] <212> PRT
[4445] <213> 人工序列

[4446] <220>
[4447] <223> CDR2序列
[4448] <400> 289
[4449] Arg Ile Arg Ser Gly Gly Ser Ile Asn
[4450] 1 5
[4451] <210> 290
[4452] <211> 10
[4453] <212> PRT
[4454] <213> 人工序列
[4455] <220>
[4456] <223> CDR2序列
[4457] <400> 290
[4458] Ala Ile Ser Arg Ser Gly Gly His Lys Tyr
[4459] 1 5 10
[4460] <210> 291
[4461] <211> 10
[4462] <212> PRT
[4463] <213> 人工序列
[4464] <220>
[4465] <223> CDR2序列
[4466] <400> 291
[4467] Thr Ile Ser Arg Ser Ala Arg His Thr Tyr
[4468] 1 5 10
[4469] <210> 292
[4470] <211> 10
[4471] <212> PRT
[4472] <213> 人工序列
[4473] <220>
[4474] <223> CDR2序列
[4475] <400> 292
[4476] Ala Ile Ser Arg Ser Ala Gly Arg Thr Tyr
[4477] 1 5 10
[4478] <210> 293
[4479] <211> 10
[4480] <212> PRT
[4481] <213> 人工序列
[4482] <220>
[4483] <223> CDR2序列
[4484] <400> 293

[4485] Ala Ile Ser Arg Ser Ala Ser Arg Thr Tyr
[4486] 1 5 10
[4487] <210> 294
[4488] <211> 10
[4489] <212> PRT
[4490] <213> 人工序列
[4491] <220>
[4492] <223> CDR2序列
[4493] <400> 294
[4494] Ala Ile Ser Arg Ser Gly Gly His Ile Tyr
[4495] 1 5 10
[4496] <210> 295
[4497] <211> 10
[4498] <212> PRT
[4499] <213> 人工序列
[4500] <220>
[4501] <223> CDR2序列
[4502] <400> 295
[4503] Ala Ile Ser Arg Ser Gly Gly Arg Thr Tyr
[4504] 1 5 10
[4505] <210> 296
[4506] <211> 10
[4507] <212> PRT
[4508] <213> 人工序列
[4509] <220>
[4510] <223> CDR2序列
[4511] <400> 296
[4512] Thr Ile Ser Arg Ser Gly Gly His Thr Tyr
[4513] 1 5 10
[4514] <210> 297
[4515] <211> 10
[4516] <212> PRT
[4517] <213> 人工序列
[4518] <220>
[4519] <223> CDR2序列
[4520] <400> 297
[4521] Ala Ile Ser Arg Ser Ala Gly His Thr Tyr
[4522] 1 5 10
[4523] <210> 298

[4524] <211> 10
[4525] <212> PRT
[4526] <213> 人工序列
[4527] <220>
[4528] <223> CDR2序列
[4529] <400> 298
[4530] Ala Ile Ser Arg Thr Gly Gly Arg Thr Tyr
[4531] 1 5 10
[4532] <210> 299
[4533] <211> 10
[4534] <212> PRT
[4535] <213> 人工序列
[4536] <220>
[4537] <223> CDR2序列
[4538] <400> 299
[4539] Thr Ile Ser Arg Ser Gly Gly Tyr Thr Tyr
[4540] 1 5 10
[4541] <210> 300
[4542] <211> 10
[4543] <212> PRT
[4544] <213> 人工序列
[4545] <220>
[4546] <223> CDR2序列
[4547] <400> 300
[4548] Ala Ile Ser Arg Ser Gly Gly His Thr Tyr
[4549] 1 5 10
[4550] <210> 301
[4551] <211> 10
[4552] <212> PRT
[4553] <213> 人工序列
[4554] <220>
[4555] <223> CDR2序列
[4556] <400> 301
[4557] Ala Ile Ser Arg Ser Gly Gly His Ile Phe
[4558] 1 5 10
[4559] <210> 302
[4560] <211> 10
[4561] <212> PRT
[4562] <213> 人工序列

[4563] <220>
[4564] <223> CDR2序列
[4565] <400> 302
[4566] Ala Ile Ser Arg Ser Gly Gly Arg Lys Tyr
[4567] 1 5 10
[4568] <210> 303
[4569] <211> 10
[4570] <212> PRT
[4571] <213> 人工序列
[4572] <220>
[4573] <223> CDR2序列
[4574] <400> 303
[4575] Ala Ile Ser Arg Thr Gly Gly His Thr Tyr
[4576] 1 5 10
[4577] <210> 304
[4578] <211> 10
[4579] <212> PRT
[4580] <213> 人工序列
[4581] <220>
[4582] <223> CDR2序列
[4583] <400> 304
[4584] Ala Ile Ser Arg Thr Asn Gly His Ile Tyr
[4585] 1 5 10
[4586] <210> 305
[4587] <211> 10
[4588] <212> PRT
[4589] <213> 人工序列
[4590] <220>
[4591] <223> CDR2序列
[4592] <400> 305
[4593] Thr Ile Ser Arg Ser Gly Gly His Ile Tyr
[4594] 1 5 10
[4595] <210> 306
[4596] <211> 10
[4597] <212> PRT
[4598] <213> 人工序列
[4599] <220>
[4600] <223> CDR2序列
[4601] <400> 306

[4602] Ala Val Ser Arg Thr Gly Gly Arg Thr Tyr
[4603] 1 5 10
[4604] <210> 307
[4605] <211> 10
[4606] <212> PRT
[4607] <213> 人工序列
[4608] <220>
[4609] <223> CDR2序列
[4610] <400> 307
[4611] Thr Ile Ser Arg Ser Gly Gly His Ile Phe
[4612] 1 5 10
[4613] <210> 308
[4614] <211> 10
[4615] <212> PRT
[4616] <213> 人工序列
[4617] <220>
[4618] <223> CDR2序列
[4619] <400> 308
[4620] Ala Ile Ser Arg Ala Gly Gly Arg Thr Tyr
[4621] 1 5 10
[4622] <210> 309
[4623] <211> 10
[4624] <212> PRT
[4625] <213> 人工序列
[4626] <220>
[4627] <223> CDR2序列
[4628] <400> 309
[4629] Ala Ile Ser Arg Ser Ala Gly His Ile Tyr
[4630] 1 5 10
[4631] <210> 310
[4632] <211> 39
[4633] <212> PRT
[4634] <213> 人工序列
[4635] <220>
[4636] <223> 框架3序列
[4637] <400> 310
[4638] Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Lys Ala
[4639] 1 5 10 15
[4640] Thr Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr

[4641] 20 25 30

[4642] Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ser

[4643] 35

[4644] <210> 311

[4645] <211> 39

[4646] <212> PRT

[4647] <213> 人工序列

[4648] <220>

[4649] <223> 框架3序列

[4650] <400> 311

[4651] Tyr Ala Asp Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

[4652] 1 5 10 15

[4653] Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr

[4654] 20 25 30

[4655] Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ser

[4656] 35

[4657] <210> 312

[4658] <211> 39

[4659] <212> PRT

[4660] <213> 人工序列

[4661] <220>

[4662] <223> 框架3序列

[4663] <400> 312

[4664] Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Lys Ala

[4665] 1 5 10 15

[4666] Thr Asn Thr Val His Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr

[4667] 20 25 30

[4668] Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ser

[4669] 35

[4670] <210> 313

[4671] <211> 39

[4672] <212> PRT

[4673] <213> 人工序列

[4674] <220>

[4675] <223> 框架3序列

[4676] <400> 313

[4677] Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Lys Ala

[4678] 1 5 10 15

[4679] Thr Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr

[4680] 20 25 30

[4681] Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ser

[4682] 35

[4683] <210> 314

[4684] <211> 39

[4685] <212> PRT

[4686] <213> 人工序列

[4687] <220>

[4688] <223> 框架3序列

[4689] <400> 314

[4690] Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Lys Ala

[4691] 1 5 10 15

[4692] Thr Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Val Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr

[4693] 20 25 30

[4694] Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ser

[4695] 35

[4696] <210> 315

[4697] <211> 39

[4698] <212> PRT

[4699] <213> 人工序列

[4700] <220>

[4701] <223> 框架3序列

[4702] <400> 315

[4703] Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala

[4704] 1 5 10 15

[4705] Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ala Leu Lys Pro Glu Asp Thr

[4706] 20 25 30

[4707] Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Ser

[4708] 35

[4709] <210> 316

[4710] <211> 39

[4711] <212> PRT

[4712] <213> 人工序列

[4713] <220>

[4714] <223> 框架3序列

[4715] <400> 316

[4716] Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala

[4717] 1 5 10 15

[4718] Lys Asn Thr Met Tyr Leu Gln Met Asn Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr

[4719] 20 25 30

[4720] Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ser

[4721] 35

[4722] <210> 317

[4723] <211> 39

[4724] <212> PRT

[4725] <213> 人工序列

[4726] <220>

[4727] <223> 框架3序列

[4728] <400> 317

[4729] Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala

[4730] 1 5 10 15

[4731] Lys Asn Met Met Tyr Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr

[4732] 20 25 30

[4733] Ala Val Tyr Phe Cys Ser Gly

[4734] 35

[4735] <210> 318

[4736] <211> 39

[4737] <212> PRT

[4738] <213> 人工序列

[4739] <220>

[4740] <223> 框架3序列

[4741] <400> 318

[4742] Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Thr Ser Arg Asp Asn Ala

[4743] 1 5 10 15

[4744] Lys Asn Thr Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr

[4745] 20 25 30

[4746] Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ser

[4747] 35

[4748] <210> 319

[4749] <211> 39

[4750] <212> PRT

[4751] <213> 人工序列

[4752] <220>

[4753] <223> 框架3序列

[4754] <400> 319

[4755] Tyr Ala Gln Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

[4756] 1 5 10 15

[4757] Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr

[4758] 20 25 30

[4759] Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ala

[4760] 35

[4761] <210> 320

[4762] <211> 39

[4763] <212> PRT

[4764] <213> 人工序列

[4765] <220>

[4766] <223> 框架3序列

[4767] <400> 320

[4768] Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala

[4769] 1 5 10 15

[4770] Lys Asn Thr Met Tyr Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr

[4771] 20 25 30

[4772] Ala Lys Tyr Phe Cys Ser Ser

[4773] 35

[4774] <210> 321

[4775] <211> 39

[4776] <212> PRT

[4777] <213> 人工序列

[4778] <220>

[4779] <223> 框架3序列

[4780] <400> 321

[4781] Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala

[4782] 1 5 10 15

[4783] Lys Asn Met Met Tyr Leu Leu Met Asn Asp Leu Asn Arg Glu Tyr Thr

[4784] 20 25 30

[4785] Ala Val Tyr Phe Cys Ser Gly

[4786] 35

[4787] <210> 322

[4788] <211> 39

[4789] <212> PRT

[4790] <213> 人工序列

[4791] <220>

[4792] <223> 框架3序列

[4793] <400> 322

[4794] Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala

[4795] 1 5 10 15

[4796] Lys Asn Met Met Tyr Leu Gln Met Ile Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr

[4797] 20 25 30
[4798] Thr Val Tyr Cys Cys Ser Gly
[4799] 35
[4800] <210> 323
[4801] <211> 39
[4802] <212> PRT
[4803] <213> 人工序列
[4804] <220>
[4805] <223> 框架3序列
[4806] <400> 323
[4807] Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Gly Asp Asn Ala
[4808] 1 5 10 15
[4809] Lys Asn Met Met Tyr Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[4810] 20 25 30
[4811] Ala Gly Tyr Phe Cys Ser Gly
[4812] 35
[4813] <210> 324
[4814] <211> 39
[4815] <212> PRT
[4816] <213> 人工序列
[4817] <220>
[4818] <223> 框架3序列
[4819] <400> 324
[4820] Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala
[4821] 1 5 10 15
[4822] Lys Asn Met Met Tyr Leu Gln Met Asn Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[4823] 20 25 30
[4824] Ala Val Cys Leu Cys Ser Gly
[4825] 35
[4826] <210> 325
[4827] <211> 39
[4828] <212> PRT
[4829] <213> 人工序列
[4830] <220>
[4831] <223> 框架3序列
[4832] <400> 325
[4833] Tyr Ala Asp Ser Gly Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala
[4834] 1 5 10 15
[4835] Lys Asn Met Met Tyr Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr

[4836] 20 25 30

[4837] Ala Val Tyr Phe Cys Ser Gly

[4838] 35

[4839] <210> 326

[4840] <211> 39

[4841] <212> PRT

[4842] <213> 人工序列

[4843] <220>

[4844] <223> 框架3序列

[4845] <400> 326

[4846] Tyr Gly Asp Ala Val Lys Gly Arg Phe Thr Ala Ser Arg Asp Ile Ala

[4847] 1 5 10 15

[4848] Lys Asn Thr Met Tyr Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr

[4849] 20 25 30

[4850] Ala Ile Tyr Phe Cys Ser Ser

[4851] 35

[4852] <210> 327

[4853] <211> 39

[4854] <212> PRT

[4855] <213> 人工序列

[4856] <220>

[4857] <223> 框架3序列

[4858] <400> 327

[4859] Tyr Gly Val Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala

[4860] 1 5 10 15

[4861] Lys Asn Thr Met Tyr Pro Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Ala

[4862] 20 25 30

[4863] Ala Lys Tyr Phe Cys Ser Ser

[4864] 35

[4865] <210> 328

[4866] <211> 39

[4867] <212> PRT

[4868] <213> 人工序列

[4869] <220>

[4870] <223> 框架3序列

[4871] <400> 328

[4872] Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala

[4873] 1 5 10 15

[4874] Lys Asn Thr Met Tyr Leu Arg Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr

[4875] 20 25 30

[4876] Ala Ile Tyr Phe Cys Ser Ser

[4877] 35

[4878] <210> 329

[4879] <211> 39

[4880] <212> PRT

[4881] <213> 人工序列

[4882] <220>

[4883] <223> 框架3序列

[4884] <400> 329

[4885] Tyr Gly Gly Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala

[4886] 1 5 10 15

[4887] Lys Asn Thr Met Tyr Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr

[4888] 20 25 30

[4889] Ala Val Tyr Phe Cys Ser Ser

[4890] 35

[4891] <210> 330

[4892] <211> 39

[4893] <212> PRT

[4894] <213> 人工序列

[4895] <220>

[4896] <223> 框架3序列

[4897] <400> 330

[4898] Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

[4899] 1 5 10 15

[4900] Lys Asn Met Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr

[4901] 20 25 30

[4902] Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ser

[4903] 35

[4904] <210> 331

[4905] <211> 39

[4906] <212> PRT

[4907] <213> 人工序列

[4908] <220>

[4909] <223> 框架3序列

[4910] <400> 331

[4911] Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala

[4912] 1 5 10 15

[4913] Lys Asn Thr Met Tyr Leu Gln Val Asp Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr

[4914] 20 25 30

[4915] Ala Ile Tyr Phe Cys Ser Ser

[4916] 35

[4917] <210> 332

[4918] <211> 39

[4919] <212> PRT

[4920] <213> 人工序列

[4921] <220>

[4922] <223> 框架3序列

[4923] <400> 332

[4924] Tyr Gly Gly Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala

[4925] 1 5 10 15

[4926] Lys Asn Thr Met Tyr Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Glu Thr

[4927] 20 25 30

[4928] Ala Trp Tyr Phe Cys Ser Ser

[4929] 35

[4930] <210> 333

[4931] <211> 39

[4932] <212> PRT

[4933] <213> 人工序列

[4934] <220>

[4935] <223> 框架3序列

[4936] <400> 333

[4937] Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala

[4938] 1 5 10 15

[4939] Lys Asp Thr Arg Tyr Met Gln Ile Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr

[4940] 20 25 30

[4941] Ala Lys Tyr Phe Cys Arg Ser

[4942] 35

[4943] <210> 334

[4944] <211> 39

[4945] <212> PRT

[4946] <213> 人工序列

[4947] <220>

[4948] <223> 框架3序列

[4949] <400> 334

[4950] Asp Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala

[4951] 1 5 10 15

[4952] Lys Asn Thr Met Tyr Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr

[4953] 20 25 30

[4954] Ala Ile Tyr Phe Cys Arg Ser

[4955] 35

[4956] <210> 335

[4957] <211> 39

[4958] <212> PRT

[4959] <213> 人工序列

[4960] <220>

[4961] <223> 框架3序列

[4962] <400> 335

[4963] Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala

[4964] 1 5 10 15

[4965] Lys Asn Thr Met Tyr Leu Gln Met Asn Glu Leu Lys Pro Glu Asp Thr

[4966] 20 25 30

[4967] Ala Lys Tyr Leu Cys Arg Ser

[4968] 35

[4969] <210> 336

[4970] <211> 39

[4971] <212> PRT

[4972] <213> 人工序列

[4973] <220>

[4974] <223> 框架3序列

[4975] <400> 336

[4976] Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ala Arg Asp Ile Ala

[4977] 1 5 10 15

[4978] Lys Asn Thr Met Tyr Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Glu Thr

[4979] 20 25 30

[4980] Ala Ile Tyr Phe Cys Ser Ser

[4981] 35

[4982] <210> 337

[4983] <211> 39

[4984] <212> PRT

[4985] <213> 人工序列

[4986] <220>

[4987] <223> 框架3序列

[4988] <400> 337

[4989] Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala

[4990] 1 5 10 15

[4991] Lys Asn Thr Met Tyr Leu Gln Met Asn Asp Val Lys Pro Glu Asp Thr

[4992] 20 25 30

[4993] Ala Lys Tyr Phe Cys Ser Ser

[4994] 35

[4995] <210> 338

[4996] <211> 39

[4997] <212> PRT

[4998] <213> 人工序列

[4999] <220>

[5000] <223> 框架3序列

[5001] <400> 338

[5002] Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala

[5003] 1 5 10 15

[5004] Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Tyr Thr

[5005] 20 25 30

[5006] Ala Ile Tyr Phe Cys Ser Ser

[5007] 35

[5008] <210> 339

[5009] <211> 39

[5010] <212> PRT

[5011] <213> 人工序列

[5012] <220>

[5013] <223> 框架3序列

[5014] <400> 339

[5015] Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala

[5016] 1 5 10 15

[5017] Lys Asn Thr Met Tyr Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu His Thr

[5018] 20 25 30

[5019] Ala Lys Tyr Leu Cys Ser Ser

[5020] 35

[5021] <210> 340

[5022] <211> 39

[5023] <212> PRT

[5024] <213> 人工序列

[5025] <220>

[5026] <223> 框架3序列

[5027] <400> 340

[5028] Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala

[5029] 1 5 10 15

[5030] Lys Asn Thr Met Tyr Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr

[5031] 20 25 30

[5032] Ala Ile Tyr Phe Cys Ser Ser

[5033] 35

[5034] <210> 341

[5035] <211> 39

[5036] <212> PRT

[5037] <213> 人工序列

[5038] <220>

[5039] <223> 框架3序列

[5040] <400> 341

[5041] Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala

[5042] 1 5 10 15

[5043] Lys Asn Thr Met Tyr Leu Gln Met Asn Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr

[5044] 20 25 30

[5045] Ala Lys Tyr Phe Cys Ser Ser

[5046] 35

[5047] <210> 342

[5048] <211> 39

[5049] <212> PRT

[5050] <213> 人工序列

[5051] <220>

[5052] <223> 框架3序列

[5053] <400> 342

[5054] Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Thr Arg Asp Ile Ala

[5055] 1 5 10 15

[5056] Lys Asn Thr Met Tyr Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr

[5057] 20 25 30

[5058] Ala Lys Tyr Phe Cys Ser Ser

[5059] 35

[5060] <210> 343

[5061] <211> 39

[5062] <212> PRT

[5063] <213> 人工序列

[5064] <220>

[5065] <223> 框架3序列

[5066] <400> 343

[5067] Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala

[5068] 1 5 10 15

[5069] Lys Asn Thr Met Tyr Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr

[5070] 20 25 30

[5071] Ala Glu Tyr Phe Cys Ser Ser

[5072] 35

[5073] <210> 344

[5074] <211> 39

[5075] <212> PRT

[5076] <213> 人工序列

[5077] <220>

[5078] <223> 框架3序列

[5079] <400> 344

[5080] Asp Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Asp

[5081] 1 5 10 15

[5082] Lys Asn Thr Met Tyr Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asn Thr

[5083] 20 25 30

[5084] Ala Lys Tyr Phe Cys Ser Ser

[5085] 35

[5086] <210> 345

[5087] <211> 39

[5088] <212> PRT

[5089] <213> 人工序列

[5090] <220>

[5091] <223> 框架3序列

[5092] <400> 345

[5093] Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Gly Asn Ala

[5094] 1 5 10 15

[5095] Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr

[5096] 20 25 30

[5097] Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ser

[5098] 35

[5099] <210> 346

[5100] <211> 39

[5101] <212> PRT

[5102] <213> 人工序列

[5103] <220>

[5104] <223> 框架3序列

[5105] <400> 346

[5106] Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Asn Gly Ser Arg Asp Ile Ala

[5107] 1 5 10 15

[5108] Lys Asn Thr Met Tyr Leu Gln Met Asp Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr

[5109] 20 25 30

[5110] Ala Ile Cys Phe Cys Ser Ser

[5111] 35

[5112] <210> 347

[5113] <211> 39

[5114] <212> PRT

[5115] <213> 人工序列

[5116] <220>

[5117] <223> 框架3序列

[5118] <400> 347

[5119] Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala

[5120] 1 5 10 15

[5121] Lys Asn Thr Met Tyr Leu Gln Met Lys Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr

[5122] 20 25 30

[5123] Ala Lys Tyr Phe Cys Ser Arg

[5124] 35

[5125] <210> 348

[5126] <211> 34

[5127] <212> PRT

[5128] <213> 人工序列

[5129] <220>

[5130] <223> 框架3序列

[5131] <400> 348

[5132] Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Gly Asp Ile Ala

[5133] 1 5 10 15

[5134] Lys Asn Thr Met Tyr Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr

[5135] 20 25 30

[5136] Ala Lys

[5137] <210> 349

[5138] <211> 39

[5139] <212> PRT

[5140] <213> 人工序列

[5141] <220>

[5142] <223> 框架3序列

[5143] <400> 349

[5144] Tyr Ala Glu Ser Val Arg Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Lys Ala

[5145] 1 5 10 15

[5146] Lys Asn Thr Met Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr

[5147] 20 25 30

[5148] Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser
[5149] 35
[5150] <210> 350
[5151] <211> 39
[5152] <212> PRT
[5153] <213> 人工序列
[5154] <220>
[5155] <223> 框架3序列
[5156] <400> 350
[5157] Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
[5158] 1 5 10 15
[5159] Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[5160] 20 25 30
[5161] Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ala
[5162] 35
[5163] <210> 351
[5164] <211> 39
[5165] <212> PRT
[5166] <213> 人工序列
[5167] <220>
[5168] <223> 框架3序列
[5169] <400> 351
[5170] Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
[5171] 1 5 10 15
[5172] Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[5173] 20 25 30
[5174] Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ala
[5175] 35
[5176] <210> 352
[5177] <211> 39
[5178] <212> PRT
[5179] <213> 人工序列
[5180] <220>
[5181] <223> 框架3序列
[5182] <400> 352
[5183] Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Ser Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala
[5184] 1 5 10 15
[5185] Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Leu Tyr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[5186] 20 25 30

[5187] Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ser
[5188] 35
[5189] <210> 353
[5190] <211> 39
[5191] <212> PRT
[5192] <213> 人工序列
[5193] <220>
[5194] <223> 框架3序列
[5195] <400> 353
[5196] Tyr Ala Asp Thr Val Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
[5197] 1 5 10 15
[5198] Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Ser Pro Ala Asp Thr
[5199] 20 25 30
[5200] Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Ser
[5201] 35
[5202] <210> 354
[5203] <211> 39
[5204] <212> PRT
[5205] <213> 人工序列
[5206] <220>
[5207] <223> 框架3序列
[5208] <400> 354
[5209] Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Lys Ala
[5210] 1 5 10 15
[5211] Thr Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr
[5212] 20 25 30
[5213] Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ser
[5214] 35
[5215] <210> 355
[5216] <211> 39
[5217] <212> PRT
[5218] <213> 人工序列
[5219] <220>
[5220] <223> 框架3序列
[5221] <400> 355
[5222] Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala
[5223] 1 5 10 15
[5224] Gln Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Ser Pro Glu Asp Thr
[5225] 20 25 30

[5226] Ala Ala Tyr Tyr Cys Ser Ser
[5227] 35
[5228] <210> 356
[5229] <211> 39
[5230] <212> PRT
[5231] <213> 人工序列
[5232] <220>
[5233] <223> 框架3序列
[5234] <400> 356
[5235] Asp Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala
[5236] 1 5 10 15
[5237] Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[5238] 20 25 30
[5239] Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ser
[5240] 35
[5241] <210> 357
[5242] <211> 39
[5243] <212> PRT
[5244] <213> 人工序列
[5245] <220>
[5246] <223> 框架3序列
[5247] <400> 357
[5248] Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala
[5249] 1 5 10 15
[5250] Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys His Glu Asp Thr
[5251] 20 25 30
[5252] Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ser
[5253] 35
[5254] <210> 358
[5255] <211> 39
[5256] <212> PRT
[5257] <213> 人工序列
[5258] <220>
[5259] <223> 框架3序列
[5260] <400> 358
[5261] Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Lys Ala
[5262] 1 5 10 15
[5263] Thr Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Asn Leu Asn Pro Glu Asp Thr
[5264] 20 25 30

[5265] Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ser
[5266] 35
[5267] <210> 359
[5268] <211> 39
[5269] <212> PRT
[5270] <213> 人工序列
[5271] <220>
[5272] <223> 框架3序列
[5273] <400> 359
[5274] Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala
[5275] 1 5 10 15
[5276] Lys Asn Met Val Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[5277] 20 25 30
[5278] Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5279] 35
[5280] <210> 360
[5281] <211> 39
[5282] <212> PRT
[5283] <213> 人工序列
[5284] <220>
[5285] <223> 框架3序列
[5286] <400> 360
[5287] Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
[5288] 1 5 10 15
[5289] Lys Asn Met Val Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[5290] 20 25 30
[5291] Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5292] 35
[5293] <210> 361
[5294] <211> 39
[5295] <212> PRT
[5296] <213> 人工序列
[5297] <220>
[5298] <223> 框架3序列
[5299] <400> 361
[5300] Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asn Asn Ala
[5301] 1 5 10 15
[5302] Lys Asn Ile Met Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[5303] 20 25 30

[5304] Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5305] 35
[5306] <210> 362
[5307] <211> 39
[5308] <212> PRT
[5309] <213> 人工序列
[5310] <220>
[5311] <223> 框架3序列
[5312] <400> 362
[5313] Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ala Arg Ala Asn Ala
[5314] 1 5 10 15
[5315] Lys Asn Met Val Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[5316] 20 25 30
[5317] Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5318] 35
[5319] <210> 363
[5320] <211> 39
[5321] <212> PRT
[5322] <213> 人工序列
[5323] <220>
[5324] <223> 框架3序列
[5325] <400> 363
[5326] Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
[5327] 1 5 10 15
[5328] Lys Asn Met Val Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[5329] 20 25 30
[5330] Ala Val Tyr Ser Cys Ala Ala
[5331] 35
[5332] <210> 364
[5333] <211> 39
[5334] <212> PRT
[5335] <213> 人工序列
[5336] <220>
[5337] <223> 框架3序列
[5338] <400> 364
[5339] Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asn Asn Ala
[5340] 1 5 10 15
[5341] Lys Asn Val Met Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[5342] 20 25 30

[5343] Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5344] 35
[5345] <210> 365
[5346] <211> 39
[5347] <212> PRT
[5348] <213> 人工序列
[5349] <220>
[5350] <223> 框架3序列
[5351] <400> 365
[5352] Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
[5353] 1 5 10 15
[5354] Lys Asn Leu Val Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[5355] 20 25 30
[5356] Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5357] 35
[5358] <210> 366
[5359] <211> 39
[5360] <212> PRT
[5361] <213> 人工序列
[5362] <220>
[5363] <223> 框架3序列
[5364] <400> 366
[5365] Phe Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala
[5366] 1 5 10 15
[5367] Lys Asn Ile Leu Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[5368] 20 25 30
[5369] Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5370] 35
[5371] <210> 367
[5372] <211> 39
[5373] <212> PRT
[5374] <213> 人工序列
[5375] <220>
[5376] <223> 框架3序列
[5377] <400> 367
[5378] Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
[5379] 1 5 10 15
[5380] Lys Asn Met Val Ser Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[5381] 20 25 30

[5382] Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5383] 35
[5384] <210> 368
[5385] <211> 39
[5386] <212> PRT
[5387] <213> 人工序列
[5388] <220>
[5389] <223> 框架3序列
[5390] <400> 368
[5391] Phe Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
[5392] 1 5 10 15
[5393] Lys Asn Met Val Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Ser
[5394] 20 25 30
[5395] Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5396] 35
[5397] <210> 369
[5398] <211> 39
[5399] <212> PRT
[5400] <213> 人工序列
[5401] <220>
[5402] <223> 框架3序列
[5403] <400> 369
[5404] Tyr Ser Asp Ser Val Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala
[5405] 1 5 10 15
[5406] Lys Asn Met Val Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[5407] 20 25 30
[5408] Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5409] 35
[5410] <210> 370
[5411] <211> 39
[5412] <212> PRT
[5413] <213> 人工序列
[5414] <220>
[5415] <223> 框架3序列
[5416] <400> 370
[5417] Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala
[5418] 1 5 10 15
[5419] Lys Asn Ile Met Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
[5420] 20 25 30

[5421] Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5422] 35
[5423] <210> 371
[5424] <211> 39
[5425] <212> PRT
[5426] <213> 人工序列
[5427] <220>
[5428] <223> 框架3序列
[5429] <400> 371
[5430] Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
[5431] 1 5 10 15
[5432] Lys Asn Met Val Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[5433] 20 25 30
[5434] Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5435] 35
[5436] <210> 372
[5437] <211> 39
[5438] <212> PRT
[5439] <213> 人工序列
[5440] <220>
[5441] <223> 框架3序列
[5442] <400> 372
[5443] Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala
[5444] 1 5 10 15
[5445] Lys Asn Met Val Ser Leu Lys Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[5446] 20 25 30
[5447] Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5448] 35
[5449] <210> 373
[5450] <211> 39
[5451] <212> PRT
[5452] <213> 人工序列
[5453] <220>
[5454] <223> 框架3序列
[5455] <400> 373
[5456] Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala
[5457] 1 5 10 15
[5458] Lys Asn Ile Leu Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[5459] 20 25 30

[5460] Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5461] 35
[5462] <210> 374
[5463] <211> 39
[5464] <212> PRT
[5465] <213> 人工序列
[5466] <220>
[5467] <223> 框架3序列
[5468] <400> 374
[5469] Tyr Ser Asp Ser Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asn Asn Ala
[5470] 1 5 10 15
[5471] Lys Asn Ile Met Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[5472] 20 25 30
[5473] Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5474] 35
[5475] <210> 375
[5476] <211> 39
[5477] <212> PRT
[5478] <213> 人工序列
[5479] <220>
[5480] <223> 框架3序列
[5481] <400> 375
[5482] Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala
[5483] 1 5 10 15
[5484] Lys Asn Leu Val Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Asn Ala Glu Asp Thr
[5485] 20 25 30
[5486] Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5487] 35
[5488] <210> 376
[5489] <211> 39
[5490] <212> PRT
[5491] <213> 人工序列
[5492] <220>
[5493] <223> 框架3序列
[5494] <400> 376
[5495] Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala
[5496] 1 5 10 15
[5497] Lys Asn Ile Leu Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[5498] 20 25 30

[5499] Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5500] 35
[5501] <210> 377
[5502] <211> 39
[5503] <212> PRT
[5504] <213> 人工序列
[5505] <220>
[5506] <223> 框架3序列
[5507] <400> 377
[5508] Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala
[5509] 1 5 10 15
[5510] Lys Asn Ile Val Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[5511] 20 25 30
[5512] Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5513] 35
[5514] <210> 378
[5515] <211> 39
[5516] <212> PRT
[5517] <213> 人工序列
[5518] <220>
[5519] <223> 框架3序列
[5520] <400> 378
[5521] Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala
[5522] 1 5 10 15
[5523] Lys Asn Met Val Tyr Leu Gln Met Tyr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[5524] 20 25 30
[5525] Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly
[5526] 35
[5527] <210> 379
[5528] <211> 39
[5529] <212> PRT
[5530] <213> 人工序列
[5531] <220>
[5532] <223> 框架3序列
[5533] <400> 379
[5534] Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Lys Asp Asn Ala
[5535] 1 5 10 15
[5536] Lys Asn Met Met Ser Leu Arg Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[5537] 20 25 30

[5538] Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5539] 35
[5540] <210> 380
[5541] <211> 39
[5542] <212> PRT
[5543] <213> 人工序列
[5544] <220>
[5545] <223> 框架3序列
[5546] <400> 380
[5547] Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
[5548] 1 5 10 15
[5549] Lys Asn Met Val Ser Leu Gln Met Asn Lys Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[5550] 20 25 30
[5551] Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5552] 35
[5553] <210> 381
[5554] <211> 39
[5555] <212> PRT
[5556] <213> 人工序列
[5557] <220>
[5558] <223> 框架3序列
[5559] <400> 381
[5560] Phe Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
[5561] 1 5 10 15
[5562] Lys Asn Met Val Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[5563] 20 25 30
[5564] Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5565] 35
[5566] <210> 382
[5567] <211> 39
[5568] <212> PRT
[5569] <213> 人工序列
[5570] <220>
[5571] <223> 框架3序列
[5572] <400> 382
[5573] Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
[5574] 1 5 10 15
[5575] Lys Asn Met Val Ala Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[5576] 20 25 30

[5577] Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5578] 35
[5579] <210> 383
[5580] <211> 39
[5581] <212> PRT
[5582] <213> 人工序列
[5583] <220>
[5584] <223> 框架3序列
[5585] <400> 383
[5586] Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala
[5587] 1 5 10 15
[5588] Lys Asn Met Val Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[5589] 20 25 30
[5590] Ala Val Tyr Ser Cys Ala Ala
[5591] 35
[5592] <210> 384
[5593] <211> 39
[5594] <212> PRT
[5595] <213> 人工序列
[5596] <220>
[5597] <223> 框架3序列
[5598] <400> 384
[5599] Tyr Gln Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala
[5600] 1 5 10 15
[5601] Lys Asn Ile Leu Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[5602] 20 25 30
[5603] Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5604] 35
[5605] <210> 385
[5606] <211> 39
[5607] <212> PRT
[5608] <213> 人工序列
[5609] <220>
[5610] <223> 框架3序列
[5611] <400> 385
[5612] Tyr Ser Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
[5613] 1 5 10 15
[5614] Lys Asn Met Val Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[5615] 20 25 30

[5616] Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5617] 35
[5618] <210> 386
[5619] <211> 39
[5620] <212> PRT
[5621] <213> 人工序列
[5622] <220>
[5623] <223> 框架3序列
[5624] <400> 386
[5625] Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala
[5626] 1 5 10 15
[5627] Lys Asn Ile Met Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[5628] 20 25 30
[5629] Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5630] 35
[5631] <210> 387
[5632] <211> 39
[5633] <212> PRT
[5634] <213> 人工序列
[5635] <220>
[5636] <223> 框架3序列
[5637] <400> 387
[5638] Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala
[5639] 1 5 10 15
[5640] Lys Asn Met Val Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[5641] 20 25 30
[5642] Ala Val Tyr Thr Cys Ala Ala
[5643] 35
[5644] <210> 388
[5645] <211> 39
[5646] <212> PRT
[5647] <213> 人工序列
[5648] <220>
[5649] <223> 框架3序列
[5650] <400> 388
[5651] Phe Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala
[5652] 1 5 10 15
[5653] Lys Asn Met Leu Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[5654] 20 25 30

[5655] Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5656] 35
[5657] <210> 389
[5658] <211> 39
[5659] <212> PRT
[5660] <213> 人工序列
[5661] <220>
[5662] <223> 框架3序列
[5663] <400> 389
[5664] Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
[5665] 1 5 10 15
[5666] Lys Asn Leu Val Ser Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[5667] 20 25 30
[5668] Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5669] 35
[5670] <210> 390
[5671] <211> 39
[5672] <212> PRT
[5673] <213> 人工序列
[5674] <220>
[5675] <223> 框架3序列
[5676] <400> 390
[5677] Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
[5678] 1 5 10 15
[5679] Lys Asn Met Val Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[5680] 20 25 30
[5681] Ala Ala Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5682] 35
[5683] <210> 391
[5684] <211> 39
[5685] <212> PRT
[5686] <213> 人工序列
[5687] <220>
[5688] <223> 框架3序列
[5689] <400> 391
[5690] Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Ser Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala
[5691] 1 5 10 15
[5692] Lys Asn Met Val Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[5693] 20 25 30

[5694] Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5695] 35
[5696] <210> 392
[5697] <211> 39
[5698] <212> PRT
[5699] <213> 人工序列
[5700] <220>
[5701] <223> 框架3序列
[5702] <400> 392
[5703] Tyr Leu Asn Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala
[5704] 1 5 10 15
[5705] Lys Asn Ile Leu Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[5706] 20 25 30
[5707] Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5708] 35
[5709] <210> 393
[5710] <211> 8
[5711] <212> PRT
[5712] <213> 人工序列
[5713] <220>
[5714] <223> CDR3序列
[5715] <400> 393
[5716] Trp Arg Thr Gly Ala Tyr Glu Tyr
[5717] 1 5
[5718] <210> 394
[5719] <211> 8
[5720] <212> PRT
[5721] <213> 人工序列
[5722] <220>
[5723] <223> CDR3序列
[5724] <400> 394
[5725] Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr
[5726] 1 5
[5727] <210> 395
[5728] <211> 8
[5729] <212> PRT
[5730] <213> 人工序列
[5731] <220>
[5732] <223> CDR3序列

[5733] <400> 395
[5734] Trp Arg Thr Glu Ala Tyr Glu Tyr
[5735] 1 5
[5736] <210> 396
[5737] <211> 8
[5738] <212> PRT
[5739] <213> 人工序列
[5740] <220>
[5741] <223> CDR3序列
[5742] <400> 396
[5743] Trp Arg Thr Gly Ala Tyr Glu His
[5744] 1 5
[5745] <210> 397
[5746] <211> 8
[5747] <212> PRT
[5748] <213> 人工序列
[5749] <220>
[5750] <223> CDR3序列
[5751] <400> 397
[5752] Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr
[5753] 1 5
[5754] <210> 398
[5755] <211> 8
[5756] <212> PRT
[5757] <213> 人工序列
[5758] <220>
[5759] <223> CDR3序列
[5760] <400> 398
[5761] Trp Arg Ile Glu Ala Tyr Glu Tyr
[5762] 1 5
[5763] <210> 399
[5764] <211> 8
[5765] <212> PRT
[5766] <213> 人工序列
[5767] <220>
[5768] <223> CDR3序列
[5769] <400> 399
[5770] Trp Arg Glu Gly Phe Phe Glu Tyr
[5771] 1 5

[5772] <210> 400
[5773] <211> 8
[5774] <212> PRT
[5775] <213> 人工序列
[5776] <220>
[5777] <223> CDR3序列
[5778] <400> 400
[5779] Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Gly Tyr
[5780] 1 5
[5781] <210> 401
[5782] <211> 8
[5783] <212> PRT
[5784] <213> 人工序列
[5785] <220>
[5786] <223> CDR3序列
[5787] <400> 401
[5788] Trp Arg Lys Gly Phe Tyr Glu Tyr
[5789] 1 5
[5790] <210> 402
[5791] <211> 8
[5792] <212> PRT
[5793] <213> 人工序列
[5794] <220>
[5795] <223> CDR3序列
[5796] <400> 402
[5797] Trp Arg Gly Gly Phe Tyr Glu Tyr
[5798] 1 5
[5799] <210> 403
[5800] <211> 8
[5801] <212> PRT
[5802] <213> 人工序列
[5803] <220>
[5804] <223> CDR3序列
[5805] <400> 403
[5806] Trp Arg Glu Gly Leu Tyr Glu Tyr
[5807] 1 5
[5808] <210> 404
[5809] <211> 8
[5810] <212> PRT

[5811] <213> 人工序列
[5812] <220>
[5813] <223> CDR3序列
[5814] <400> 404
[5815] Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Ser
[5816] 1 5
[5817] <210> 405
[5818] <211> 8
[5819] <212> PRT
[5820] <213> 人工序列
[5821] <220>
[5822] <223> CDR3序列
[5823] <400> 405
[5824] Trp Arg Glu Gly Val Tyr Lys Tyr
[5825] 1 5
[5826] <210> 406
[5827] <211> 8
[5828] <212> PRT
[5829] <213> 人工序列
[5830] <220>
[5831] <223> CDR3序列
[5832] <400> 406
[5833] Trp Arg Glu Gly Tyr Tyr Glu Tyr
[5834] 1 5
[5835] <210> 407
[5836] <211> 8
[5837] <212> PRT
[5838] <213> 人工序列
[5839] <220>
[5840] <223> CDR3序列
[5841] <400> 407
[5842] Trp Arg Glu Gly Phe Asp Glu Tyr
[5843] 1 5
[5844] <210> 408
[5845] <211> 8
[5846] <212> PRT
[5847] <213> 人工序列
[5848] <220>
[5849] <223> CDR3序列

[5850] <400> 408
[5851] Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Lys Tyr
[5852] 1 5
[5853] <210> 409
[5854] <211> 8
[5855] <212> PRT
[5856] <213> 人工序列
[5857] <220>
[5858] <223> CDR3序列
[5859] <400> 409
[5860] Gly Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr
[5861] 1 5
[5862] <210> 410
[5863] <211> 13
[5864] <212> PRT
[5865] <213> 人工序列
[5866] <220>
[5867] <223> CDR3序列
[5868] <400> 410
[5869] Asp Phe Gly Ser Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr
[5870] 1 5 10
[5871] <210> 411
[5872] <211> 8
[5873] <212> PRT
[5874] <213> 人工序列
[5875] <220>
[5876] <223> CDR3序列
[5877] <400> 411
[5878] Trp Arg Thr Gly Ser Tyr Glu Tyr
[5879] 1 5
[5880] <210> 412
[5881] <211> 8
[5882] <212> PRT
[5883] <213> 人工序列
[5884] <220>
[5885] <223> CDR3序列
[5886] <400> 412
[5887] Trp Arg Ala Gly Thr Tyr Glu Tyr
[5888] 1 5

[5889] <210> 413
[5890] <211> 8
[5891] <212> PRT
[5892] <213> 人工序列
[5893] <220>
[5894] <223> CDR3序列
[5895] <400> 413
[5896] Trp Arg Glu Gly Ala Tyr Glu Tyr
[5897] 1 5
[5898] <210> 414
[5899] <211> 8
[5900] <212> PRT
[5901] <213> 人工序列
[5902] <220>
[5903] <223> CDR3序列
[5904] <400> 414
[5905] Trp Arg Ile Asp Ala Tyr Glu Tyr
[5906] 1 5
[5907] <210> 415
[5908] <211> 8
[5909] <212> PRT
[5910] <213> 人工序列
[5911] <220>
[5912] <223> CDR3序列
[5913] <400> 415
[5914] Trp Arg Ile Gly Ser Tyr Glu Tyr
[5915] 1 5
[5916] <210> 416
[5917] <211> 18
[5918] <212> PRT
[5919] <213> 人工序列
[5920] <220>
[5921] <223> CDR3序列
[5922] <400> 416
[5923] Arg Phe Arg Phe Asp Asp Gly Thr Ser Tyr Tyr Gln Arg Ala Phe Tyr
[5924] 1 5 10 15
[5925] Asp Phe
[5926] <210> 417
[5927] <211> 18

[5928] <212> PRT
[5929] <213> 人工序列
[5930] <220>
[5931] <223> CDR3序列
[5932] <400> 417
[5933] Arg Phe Arg Ser Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala Phe Tyr
[5934] 1 5 10 15
[5935] Asp Phe
[5936] <210> 418
[5937] <211> 18
[5938] <212> PRT
[5939] <213> 人工序列
[5940] <220>
[5941] <223> CDR3序列
[5942] <400> 418
[5943] Arg Phe Arg Phe Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala Phe Tyr
[5944] 1 5 10 15
[5945] Asp Phe
[5946] <210> 419
[5947] <211> 18
[5948] <212> PRT
[5949] <213> 人工序列
[5950] <220>
[5951] <223> CDR3序列
[5952] <400> 419
[5953] Arg Phe Arg Phe Asp Asp Asp Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala Phe Tyr
[5954] 1 5 10 15
[5955] Asp Phe
[5956] <210> 420
[5957] <211> 18
[5958] <212> PRT
[5959] <213> 人工序列
[5960] <220>
[5961] <223> CDR3序列
[5962] <400> 420
[5963] Arg Phe Arg Phe Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Thr Phe Tyr
[5964] 1 5 10 15
[5965] Asp Phe
[5966] <210> 421

[5967] <211> 18
[5968] <212> PRT
[5969] <213> 人工序列
[5970] <220>
[5971] <223> CDR3序列
[5972] <400> 421
[5973] Arg Phe Arg Phe Gly Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Asn Phe Tyr
[5974] 1 5 10 15
[5975] Asp Phe
[5976] <210> 422
[5977] <211> 18
[5978] <212> PRT
[5979] <213> 人工序列
[5980] <220>
[5981] <223> CDR3序列
[5982] <400> 422
[5983] Arg Phe Arg Phe Gly Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala Phe Tyr
[5984] 1 5 10 15
[5985] Asp Phe
[5986] <210> 423
[5987] <211> 18
[5988] <212> PRT
[5989] <213> 人工序列
[5990] <220>
[5991] <223> CDR3序列
[5992] <400> 423
[5993] Arg Phe Arg Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala Phe Tyr
[5994] 1 5 10 15
[5995] Asp Phe
[5996] <210> 424
[5997] <211> 18
[5998] <212> PRT
[5999] <213> 人工序列
[6000] <220>
[6001] <223> CDR3序列
[6002] <400> 424
[6003] Arg Phe Arg Tyr Gly Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala Phe Tyr
[6004] 1 5 10 15
[6005] Asp Phe

[6006] <210> 425
[6007] <211> 18
[6008] <212> PRT
[6009] <213> 人工序列
[6010] <220>
[6011] <223> CDR3序列
[6012] <400> 425
[6013] Arg Phe Arg Ser Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Arg Phe Tyr
[6014] 1 5 10 15
[6015] Asp Phe
[6016] <210> 426
[6017] <211> 18
[6018] <212> PRT
[6019] <213> 人工序列
[6020] <220>
[6021] <223> CDR3序列
[6022] <400> 426
[6023] Arg Phe Arg Ser Gly Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala Phe Tyr
[6024] 1 5 10 15
[6025] Asp Phe
[6026] <210> 427
[6027] <211> 18
[6028] <212> PRT
[6029] <213> 人工序列
[6030] <220>
[6031] <223> CDR3序列
[6032] <400> 427
[6033] Arg Phe Arg Ser Asp Asp Asp Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala Phe Tyr
[6034] 1 5 10 15
[6035] Asp Phe
[6036] <210> 428
[6037] <211> 18
[6038] <212> PRT
[6039] <213> 人工序列
[6040] <220>
[6041] <223> CDR3序列
[6042] <400> 428
[6043] Arg Phe Arg Phe Gly Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Thr Phe Tyr
[6044] 1 5 10 15

[6045] Asp Phe
[6046] <210> 429
[6047] <211> 18
[6048] <212> PRT
[6049] <213> 人工序列
[6050] <220>
[6051] <223> CDR3序列
[6052] <400> 429
[6053] Arg Phe Arg Phe Gly Asp Gly Ala Tyr Tyr Tyr Gln Arg Thr Phe Tyr
[6054] 1 5 10 15
[6055] Asp Phe
[6056] <210> 430
[6057] <211> 18
[6058] <212> PRT
[6059] <213> 人工序列
[6060] <220>
[6061] <223> CDR3序列
[6062] <400> 430
[6063] Arg Phe Arg Phe Asp Asp Gly Thr Tyr Phe Tyr Gln Arg Ala Phe Tyr
[6064] 1 5 10 15
[6065] Asp Phe
[6066] <210> 431
[6067] <211> 18
[6068] <212> PRT
[6069] <213> 人工序列
[6070] <220>
[6071] <223> CDR3序列
[6072] <400> 431
[6073] Arg Phe Arg Phe Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Asn Phe Tyr
[6074] 1 5 10 15
[6075] Asp Phe
[6076] <210> 432
[6077] <211> 18
[6078] <212> PRT
[6079] <213> 人工序列
[6080] <220>
[6081] <223> CDR3序列
[6082] <400> 432
[6083] Arg Phe Arg Phe Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala Phe Tyr

[6084] 1 5 10 15
[6085] Asn Leu
[6086] <210> 433
[6087] <211> 18
[6088] <212> PRT
[6089] <213> 人工序列
[6090] <220>
[6091] <223> CDR3序列
[6092] <400> 433
[6093] Arg Phe Arg Ser Asp Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ile Phe Tyr
[6094] 1 5 10 15
[6095] Asp Phe
[6096] <210> 434
[6097] <211> 18
[6098] <212> PRT
[6099] <213> 人工序列
[6100] <220>
[6101] <223> CDR3序列
[6102] <400> 434
[6103] Arg Phe Arg Ser Gly Asp Gly Thr Ser Tyr Tyr Glu Arg Ala Phe Tyr
[6104] 1 5 10 15
[6105] Asp Phe
[6106] <210> 435
[6107] <211> 18
[6108] <212> PRT
[6109] <213> 人工序列
[6110] <220>
[6111] <223> CDR3序列
[6112] <400> 435
[6113] Arg Phe Arg Phe Gly Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Asn Phe Tyr
[6114] 1 5 10 15
[6115] Gly Phe
[6116] <210> 436
[6117] <211> 11
[6118] <212> PRT
[6119] <213> 人工序列
[6120] <220>
[6121] <223> 框架4序列
[6122] <400> 436

[6123] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[6124] 1 5 10
[6125] <210> 437
[6126] <211> 11
[6127] <212> PRT
[6128] <213> 人工序列
[6129] <220>
[6130] <223> 框架4序列
[6131] <400> 437
[6132] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6133] 1 5 10
[6134] <210> 438
[6135] <211> 11
[6136] <212> PRT
[6137] <213> 人工序列
[6138] <220>
[6139] <223> 框架4序列
[6140] <400> 438
[6141] Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[6142] 1 5 10
[6143] <210> 439
[6144] <211> 11
[6145] <212> PRT
[6146] <213> 人工序列
[6147] <220>
[6148] <223> 框架4序列
[6149] <400> 439
[6150] Trp Gly Gln Gly Ala Gln Val Thr Val Ser Ser
[6151] 1 5 10
[6152] <210> 440
[6153] <211> 11
[6154] <212> PRT
[6155] <213> 人工序列
[6156] <220>
[6157] <223> 框架4序列
[6158] <400> 440
[6159] Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6160] 1 5 10
[6161] <210> 441

[6162] <211> 11
[6163] <212> PRT
[6164] <213> 人工序列
[6165] <220>
[6166] <223> 框架4序列
[6167] <400> 441
[6168] Trp Gly Gln Val Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6169] 1 5 10
[6170] <210> 442
[6171] <211> 11
[6172] <212> PRT
[6173] <213> 人工序列
[6174] <220>
[6175] <223> 框架4序列
[6176] <400> 442
[6177] Ser Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6178] 1 5 10
[6179] <210> 443
[6180] <211> 11
[6181] <212> PRT
[6182] <213> 人工序列
[6183] <220>
[6184] <223> 框架4序列
[6185] <400> 443
[6186] Trp Arg Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6187] 1 5 10
[6188] <210> 444
[6189] <211> 11
[6190] <212> PRT
[6191] <213> 人工序列
[6192] <220>
[6193] <223> 框架4序列
[6194] <400> 444
[6195] Trp Ser Gln Arg Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6196] 1 5 10
[6197] <210> 445
[6198] <211> 11
[6199] <212> PRT
[6200] <213> 人工序列

[6201] <220>
[6202] <223> 框架4序列
[6203] <400> 445
[6204] Gly Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6205] 1 5 10
[6206] <210> 446
[6207] <211> 11
[6208] <212> PRT
[6209] <213> 人工序列
[6210] <220>
[6211] <223> 框架4序列
[6212] <400> 446
[6213] Trp Ala Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6214] 1 5 10
[6215] <210> 447
[6216] <211> 11
[6217] <212> PRT
[6218] <213> 人工序列
[6219] <220>
[6220] <223> 框架4序列
[6221] <400> 447
[6222] Trp Cys Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6223] 1 5 10
[6224] <210> 448
[6225] <211> 11
[6226] <212> PRT
[6227] <213> 人工序列
[6228] <220>
[6229] <223> 框架4序列
[6230] <400> 448
[6231] Trp Gly Ile Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6232] 1 5 10
[6233] <210> 449
[6234] <211> 11
[6235] <212> PRT
[6236] <213> 人工序列
[6237] <220>
[6238] <223> 框架4序列
[6239] <400> 449

[6240] Cys Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6241] 1 5 10
[6242] <210> 450
[6243] <211> 11
[6244] <212> PRT
[6245] <213> 人工序列
[6246] <220>
[6247] <223> 框架4序列
[6248] <400> 450
[6249] Trp Gly Gln Trp Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6250] 1 5 10
[6251] <210> 451
[6252] <211> 294
[6253] <212> PRT
[6254] <213> 人工序列
[6255] <220>
[6256] <223> 纳米抗体序列
[6257] <400> 451
[6258] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[6259] 1 5 10 15
[6260] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Asn Phe
[6261] 20 25 30
[6262] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[6263] 35 40 45
[6264] Ala Ala Ile Ser Arg Thr Gly Gly His Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser Val
[6265] 50 55 60
[6266] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Ile Leu Ser
[6267] 65 70 75 80
[6268] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[6269] 85 90 95
[6270] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Gly Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala
[6271] 100 105 110
[6272] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly
[6273] 115 120 125
[6274] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[6275] 130 135 140
[6276] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[6277] 145 150 155 160
[6278] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

[6279] 165 170 175
[6280] Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser
[6281] 180 185 190
[6282] Gly Gly Thr Phe Arg Asn Phe Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln
[6283] 195 200 205
[6284] Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Ser Arg Thr Gly Gly His
[6285] 210 215 220
[6286] Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp
[6287] 225 230 235 240
[6288] Asn Ala Lys Asn Ile Leu Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu
[6289] 245 250 255
[6290] Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Arg Phe Arg Phe Gly Asp Gly
[6291] 260 265 270
[6292] Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr
[6293] 275 280 285
[6294] Gln Val Thr Val Ser Ser
[6295] 290
[6296] <210> 452
[6297] <211> 267
[6298] <212> PRT
[6299] <213> 人工序列
[6300] <220>
[6301] <223> 纳米抗体序列
[6302] <400> 452
[6303] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[6304] 1 5 10 15
[6305] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[6306] 20 25 30
[6307] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[6308] 35 40 45
[6309] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys
[6310] 50 55 60
[6311] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[6312] 65 70 75 80
[6313] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
[6314] 85 90 95
[6315] Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[6316] 100 105 110
[6317] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

[6318] 115 120 125

[6319] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

[6320] 130 135 140

[6321] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

[6322] 145 150 155 160

[6323] Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser

[6324] 165 170 175

[6325] Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro

[6326] 180 185 190

[6327] Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile

[6328] 195 200 205

[6329] Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

[6330] 210 215 220

[6331] Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp

[6332] 225 230 235 240

[6333] Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr

[6334] 245 250 255

[6335] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[6336] 260 265

[6337] <210> 453

[6338] <211> 278

[6339] <212> PRT

[6340] <213> 人工序列

[6341] <220>

[6342] <223> 纳米抗体序列

[6343] <400> 453

[6344] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[6345] 1 5 10 15

[6346] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

[6347] 20 25 30

[6348] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

[6349] 35 40 45

[6350] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys

[6351] 50 55 60

[6352] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

[6353] 65 70 75 80

[6354] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser

[6355] 85 90 95

[6356] Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

[6357] 100 105 110
[6358] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[6359] 115 120 125
[6360] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[6361] 130 135 140
[6362] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
[6363] 145 150 155 160
[6364] Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser
[6365] 165 170 175
[6366] Gly Gly Thr Phe Arg Asn Phe Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln
[6367] 180 185 190
[6368] Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Ser Arg Thr Gly Gly His
[6369] 195 200 205
[6370] Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp
[6371] 210 215 220
[6372] Asn Ala Lys Asn Ile Leu Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu
[6373] 225 230 235 240
[6374] Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Arg Phe Arg Phe Gly Asp Gly
[6375] 245 250 255
[6376] Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr
[6377] 260 265 270
[6378] Leu Val Thr Val Ser Ser
[6379] 275
[6380] <210> 454
[6381] <211> 278
[6382] <212> PRT
[6383] <213> 人工序列
[6384] <220>
[6385] <223> 纳米抗体序列
[6386] <400> 454
[6387] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[6388] 1 5 10 15
[6389] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Asn Phe
[6390] 20 25 30
[6391] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[6392] 35 40 45
[6393] Ala Ala Ile Ser Arg Thr Gly Gly His Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser Val
[6394] 50 55 60
[6395] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Ile Leu Ser

[6396] 65 70 75 80
[6397] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[6398] 85 90 95
[6399] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Gly Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala
[6400] 100 105 110
[6401] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
[6402] 115 120 125
[6403] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[6404] 130 135 140
[6405] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[6406] 145 150 155 160
[6407] Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala
[6408] 165 170 175
[6409] Gly Gly Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser
[6410] 180 185 190
[6411] Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu
[6412] 195 200 205
[6413] Phe Val Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr
[6414] 210 215 220
[6415] Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val
[6416] 225 230 235 240
[6417] Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[6418] 245 250 255
[6419] Cys Ser Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[6420] 260 265 270
[6421] Leu Val Thr Val Ser Ser
[6422] 275
[6423] <210> 455
[6424] <211> 278
[6425] <212> PRT
[6426] <213> 人工序列
[6427] <220>
[6428] <223> 纳米抗体序列
[6429] <400> 455
[6430] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[6431] 1 5 10 15
[6432] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[6433] 20 25 30
[6434] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

[6435] 35 40 45

[6436] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys

[6437] 50 55 60

[6438] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

[6439] 65 70 75 80

[6440] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser

[6441] 85 90 95

[6442] Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

[6443] 100 105 110

[6444] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

[6445] 115 120 125

[6446] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

[6447] 130 135 140

[6448] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

[6449] 145 150 155 160

[6450] Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser

[6451] 165 170 175

[6452] Gly Gly Thr Phe Arg Asn Phe Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln

[6453] 180 185 190

[6454] Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Ser Arg Thr Gly Gly His

[6455] 195 200 205

[6456] Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp

[6457] 210 215 220

[6458] Asn Ala Lys Asn Ile Leu Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu

[6459] 225 230 235 240

[6460] Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Arg Phe Arg Phe Gly Asp Gly

[6461] 245 250 255

[6462] Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr

[6463] 260 265 270

[6464] Leu Val Thr Val Ser Ser

[6465] 275

[6466] <210> 456

[6467] <211> 267

[6468] <212> PRT

[6469] <213> 人工序列

[6470] <220>

[6471] <223> 纳米抗体序列

[6472] <400> 456

[6473] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[6474] 1 5 10 15

[6475] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

[6476] 20 25 30

[6477] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

[6478] 35 40 45

[6479] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys

[6480] 50 55 60

[6481] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

[6482] 65 70 75 80

[6483] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser

[6484] 85 90 95

[6485] Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

[6486] 100 105 110

[6487] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

[6488] 115 120 125

[6489] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

[6490] 130 135 140

[6491] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

[6492] 145 150 155 160

[6493] Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser

[6494] 165 170 175

[6495] Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro

[6496] 180 185 190

[6497] Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile

[6498] 195 200 205

[6499] Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

[6500] 210 215 220

[6501] Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp

[6502] 225 230 235 240

[6503] Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr

[6504] 245 250 255

[6505] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[6506] 260 265

[6507] <210> 457

[6508] <211> 278

[6509] <212> PRT

[6510] <213> 人工序列

[6511] <220>

[6512] <223> 纳米抗体序列

[6513] <400> 457

[6514] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[6515] 1 5 10 15

[6516] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Asn Phe

[6517] 20 25 30

[6518] Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Gln Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

[6519] 35 40 45

[6520] Ala Ala Ile Ser Arg Thr Gly Gly His Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser Val

[6521] 50 55 60

[6522] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Ile Leu Ser

[6523] 65 70 75 80

[6524] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[6525] 85 90 95

[6526] Ala Ala Arg Phe Arg Phe Gly Asp Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gln Arg Ala

[6527] 100 105 110

[6528] Phe Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

[6529] 115 120 125

[6530] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

[6531] 130 135 140

[6532] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

[6533] 145 150 155 160

[6534] Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala

[6535] 165 170 175

[6536] Gly Gly Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser

[6537] 180 185 190

[6538] Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu

[6539] 195 200 205

[6540] Phe Val Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr

[6541] 210 215 220

[6542] Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val

[6543] 225 230 235 240

[6544] Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

[6545] 245 250 255

[6546] Cys Ser Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

[6547] 260 265 270

[6548] Leu Val Thr Val Ser Ser

[6549] 275

[6550] <210> 458

[6551] <211> 418

[6552] <212> PRT

[6553] <213> 人工序列

[6554] <220>

[6555] <223> 纳米抗体序列

[6556] <400> 458

[6557] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[6558] 1 5 10 15

[6559] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

[6560] 20 25 30

[6561] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

[6562] 35 40 45

[6563] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys

[6564] 50 55 60

[6565] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

[6566] 65 70 75 80

[6567] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser

[6568] 85 90 95

[6569] Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

[6570] 100 105 110

[6571] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

[6572] 115 120 125

[6573] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

[6574] 130 135 140

[6575] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

[6576] 145 150 155 160

[6577] Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser

[6578] 165 170 175

[6579] Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro

[6580] 180 185 190

[6581] Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile

[6582] 195 200 205

[6583] Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

[6584] 210 215 220

[6585] Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp

[6586] 225 230 235 240

[6587] Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr

[6588] 245 250 255

[6589] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser

[6590] 260 265 270

[6591] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[6592] 275 280 285
[6593] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
[6594] 290 295 300
[6595] Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu
[6596] 305 310 315 320
[6597] Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala
[6598] 325 330 335
[6599] Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg
[6600] 340 345 350
[6601] Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys Gly Arg
[6602] 355 360 365
[6603] Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met
[6604] 370 375 380
[6605] Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp
[6606] 385 390 395 400
[6607] Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[6608] 405 410 415
[6609] Ser Ser
[6610] <210> 459
[6611] <211> 569
[6612] <212> PRT
[6613] <213> 人工序列
[6614] <220>
[6615] <223> 纳米抗体序列
[6616] <400> 459
[6617] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[6618] 1 5 10 15
[6619] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[6620] 20 25 30
[6621] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[6622] 35 40 45
[6623] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys
[6624] 50 55 60
[6625] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[6626] 65 70 75 80
[6627] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
[6628] 85 90 95
[6629] Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

[6630] 100 105 110
[6631] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[6632] 115 120 125
[6633] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[6634] 130 135 140
[6635] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
[6636] 145 150 155 160
[6637] Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser
[6638] 165 170 175
[6639] Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
[6640] 180 185 190
[6641] Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile
[6642] 195 200 205
[6643] Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
[6644] 210 215 220
[6645] Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp
[6646] 225 230 235 240
[6647] Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr
[6648] 245 250 255
[6649] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[6650] 260 265 270
[6651] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[6652] 275 280 285
[6653] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
[6654] 290 295 300
[6655] Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu
[6656] 305 310 315 320
[6657] Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala
[6658] 325 330 335
[6659] Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg
[6660] 340 345 350
[6661] Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys Gly Arg
[6662] 355 360 365
[6663] Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met
[6664] 370 375 380
[6665] Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp
[6666] 385 390 395 400
[6667] Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[6668] 405 410 415

[6669] Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
[6670] 420 425 430
[6671] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[6672] 435 440 445
[6673] Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
[6674] 450 455 460
[6675] Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu
[6676] 465 470 475 480
[6677] Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys
[6678] 485 490 495
[6679] Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr
[6680] 500 505 510
[6681] Ala Asp Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
[6682] 515 520 525
[6683] Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
[6684] 530 535 540
[6685] Val Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly
[6686] 545 550 555 560
[6687] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[6688] 565
[6689] <210> 460
[6690] <211> 267
[6691] <212> PRT
[6692] <213> 人工序列
[6693] <220>
[6694] <223> 纳米抗体序列
[6695] <400> 460
[6696] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[6697] 1 5 10 15
[6698] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[6699] 20 25 30
[6700] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val
[6701] 35 40 45
[6702] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[6703] 50 55 60
[6704] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Met Tyr Leu
[6705] 65 70 75 80
[6706] Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser
[6707] 85 90 95

[6708] Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[6709] 100 105 110
[6710] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[6711] 115 120 125
[6712] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[6713] 130 135 140
[6714] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
[6715] 145 150 155 160
[6716] Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser
[6717] 165 170 175
[6718] Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
[6719] 180 185 190
[6720] Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile
[6721] 195 200 205
[6722] Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn
[6723] 210 215 220
[6724] Ala Lys Asn Met Met Tyr Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp
[6725] 225 230 235 240
[6726] Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr
[6727] 245 250 255
[6728] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[6729] 260 265
[6730] <210> 461
[6731] <211> 417
[6732] <212> PRT
[6733] <213> 人工序列
[6734] <220>
[6735] <223> 纳米抗体序列
[6736] <400> 461
[6737] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[6738] 1 5 10 15
[6739] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Val Asn
[6740] 20 25 30
[6741] Ser Val Gly Trp Tyr Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[6742] 35 40 45
[6743] Ala Arg Leu Arg Thr Thr Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Ser Val Lys
[6744] 50 55 60
[6745] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[6746] 65 70 75 80

[6747] Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
[6748] 85 90 95
[6749] Ala Trp Arg Ile Glu Ala Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[6750] 100 105 110
[6751] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[6752] 115 120 125
[6753] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[6754] 130 135 140
[6755] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
[6756] 145 150 155 160
[6757] Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser
[6758] 165 170 175
[6759] Gly Leu Leu Phe Ser Val Asn Ser Val Gly Trp Tyr Arg Arg Ala Pro
[6760] 180 185 190
[6761] Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Leu Arg Thr Thr Gly Ser Thr
[6762] 195 200 205
[6763] Asn Tyr Ala Gln Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
[6764] 210 215 220
[6765] Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp
[6766] 225 230 235 240
[6767] Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ala Trp Arg Ile Glu Ala Tyr Glu Tyr
[6768] 245 250 255
[6769] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[6770] 260 265 270
[6771] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[6772] 275 280 285
[6773] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
[6774] 290 295 300
[6775] Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
[6776] 305 310 315 320
[6777] Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
[6778] 325 330 335
[6779] Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
[6780] 340 345 350
[6781] Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[6782] 355 360 365
[6783] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
[6784] 370 375 380
[6785] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile

[6786] 385 390 395 400
[6787] Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
[6788] 405 410 415
[6789] Ser
[6790] <210> 462
[6791] <211> 417
[6792] <212> PRT
[6793] <213> 人工序列
[6794] <220>
[6795] <223> 纳米抗体序列
[6796] <400> 462
[6797] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[6798] 1 5 10 15
[6799] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[6800] 20 25 30
[6801] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val
[6802] 35 40 45
[6803] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[6804] 50 55 60
[6805] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Met Tyr Leu
[6806] 65 70 75 80
[6807] Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser
[6808] 85 90 95
[6809] Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[6810] 100 105 110
[6811] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[6812] 115 120 125
[6813] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[6814] 130 135 140
[6815] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
[6816] 145 150 155 160
[6817] Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser
[6818] 165 170 175
[6819] Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
[6820] 180 185 190
[6821] Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile
[6822] 195 200 205
[6823] Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn
[6824] 210 215 220

[6825] Ala Lys Asn Met Met Tyr Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp
[6826] 225 230 235 240
[6827] Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr
[6828] 245 250 255
[6829] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[6830] 260 265 270
[6831] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[6832] 275 280 285
[6833] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
[6834] 290 295 300
[6835] Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
[6836] 305 310 315 320
[6837] Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
[6838] 325 330 335
[6839] Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
[6840] 340 345 350
[6841] Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[6842] 355 360 365
[6843] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
[6844] 370 375 380
[6845] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile
[6846] 385 390 395 400
[6847] Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
[6848] 405 410 415
[6849] Ser
[6850] <210> 463
[6851] <211> 365
[6852] <212> PRT
[6853] <213> 人工序列
[6854] <220>
[6855] <223> 纳米抗体序列
[6856] <400> 463
[6857] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[6858] 1 5 10 15
[6859] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Val Asn
[6860] 20 25 30
[6861] Ser Val Gly Trp Tyr Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[6862] 35 40 45
[6863] Ala Arg Leu Arg Thr Thr Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Ser Val Lys

[6864] 50 55 60

[6865] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

[6866] 65 70 75 80

[6867] Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser

[6868] 85 90 95

[6869] Ala Trp Arg Ile Glu Ala Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

[6870] 100 105 110

[6871] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln

[6872] 115 120 125

[6873] Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg

[6874] 130 135 140

[6875] Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser

[6876] 145 150 155 160

[6877] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile

[6878] 165 170 175

[6879] Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg

[6880] 180 185 190

[6881] Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met

[6882] 195 200 205

[6883] Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly

[6884] 210 215 220

[6885] Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[6886] 225 230 235 240

[6887] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser

[6888] 245 250 255

[6889] Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser

[6890] 260 265 270

[6891] Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Val Asn Ser Val Gly Trp Tyr Arg Arg

[6892] 275 280 285

[6893] Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Leu Arg Thr Thr Gly

[6894] 290 295 300

[6895] Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

[6896] 305 310 315 320

[6897] Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro

[6898] 325 330 335

[6899] Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ala Trp Arg Ile Glu Ala Tyr

[6900] 340 345 350

[6901] Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[6902] 355 360 365

[6903] <210> 464
[6904] <211> 365
[6905] <212> PRT
[6906] <213> 人工序列
[6907] <220>
[6908] <223> 纳米抗体序列
[6909] <400> 464

[6910] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[6911] 1 5 10 15
[6912] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[6913] 20 25 30
[6914] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[6915] 35 40 45
[6916] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys
[6917] 50 55 60
[6918] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[6919] 65 70 75 80
[6920] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
[6921] 85 90 95
[6922] Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[6923] 100 105 110
[6924] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
[6925] 115 120 125
[6926] Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg
[6927] 130 135 140
[6928] Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser
[6929] 145 150 155 160
[6930] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile
[6931] 165 170 175
[6932] Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
[6933] 180 185 190
[6934] Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met
[6935] 195 200 205
[6936] Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly
[6937] 210 215 220
[6938] Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[6939] 225 230 235 240
[6940] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
[6941] 245 250 255

[6942] Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser
[6943] 260 265 270
[6944] Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln
[6945] 275 280 285
[6946] Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly
[6947] 290 295 300
[6948] Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
[6949] 305 310 315 320
[6950] Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro
[6951] 325 330 335
[6952] Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr
[6953] 340 345 350
[6954] Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[6955] 355 360 365
[6956] <210> 465
[6957] <211> 417
[6958] <212> PRT
[6959] <213> 人工序列
[6960] <220>
[6961] <223> 纳米抗体序列
[6962] <400> 465
[6963] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[6964] 1 5 10 15
[6965] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[6966] 20 25 30
[6967] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[6968] 35 40 45
[6969] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys
[6970] 50 55 60
[6971] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[6972] 65 70 75 80
[6973] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
[6974] 85 90 95
[6975] Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[6976] 100 105 110
[6977] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[6978] 115 120 125
[6979] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[6980] 130 135 140

[6981] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
[6982] 145 150 155 160
[6983] Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser
[6984] 165 170 175
[6985] Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
[6986] 180 185 190
[6987] Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile
[6988] 195 200 205
[6989] Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
[6990] 210 215 220
[6991] Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp
[6992] 225 230 235 240
[6993] Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr
[6994] 245 250 255
[6995] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[6996] 260 265 270
[6997] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[6998] 275 280 285
[6999] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
[7000] 290 295 300
[7001] Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
[7002] 305 310 315 320
[7003] Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
[7004] 325 330 335
[7005] Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
[7006] 340 345 350
[7007] Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[7008] 355 360 365
[7009] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
[7010] 370 375 380
[7011] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile
[7012] 385 390 395 400
[7013] Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
[7014] 405 410 415
[7015] Ser
[7016] <210> 466
[7017] <211> 365
[7018] <212> PRT
[7019] <213> 人工序列

[7020] <220>

[7021] <223> 纳米抗体序列

[7022] <400> 466

[7023] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[7024] 1 5 10 15

[7025] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

[7026] 20 25 30

[7027] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val

[7028] 35 40 45

[7029] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[7030] 50 55 60

[7031] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Met Tyr Leu

[7032] 65 70 75 80

[7033] Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser

[7034] 85 90 95

[7035] Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

[7036] 100 105 110

[7037] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln

[7038] 115 120 125

[7039] Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg

[7040] 130 135 140

[7041] Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser

[7042] 145 150 155 160

[7043] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile

[7044] 165 170 175

[7045] Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg

[7046] 180 185 190

[7047] Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met

[7048] 195 200 205

[7049] Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly

[7050] 210 215 220

[7051] Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[7052] 225 230 235 240

[7053] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser

[7054] 245 250 255

[7055] Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser

[7056] 260 265 270

[7057] Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln

[7058] 275 280 285

[7059] Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly
[7060] 290 295 300
[7061] Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg
[7062] 305 310 315 320
[7063] Asp Asn Ala Lys Asn Met Met Tyr Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro
[7064] 325 330 335
[7065] Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr
[7066] 340 345 350
[7067] Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[7068] 355 360 365
[7069] <210> 467
[7070] <211> 417
[7071] <212> PRT
[7072] <213> 人工序列
[7073] <220>
[7074] <223> 纳米抗体序列
[7075] <400> 467
[7076] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[7077] 1 5 10 15
[7078] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[7079] 20 25 30
[7080] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val
[7081] 35 40 45
[7082] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[7083] 50 55 60
[7084] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Met Tyr Leu
[7085] 65 70 75 80
[7086] Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser
[7087] 85 90 95
[7088] Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[7089] 100 105 110
[7090] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[7091] 115 120 125
[7092] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[7093] 130 135 140
[7094] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
[7095] 145 150 155 160
[7096] Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser
[7097] 165 170 175

[7098] Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
[7099] 180 185 190
[7100] Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile
[7101] 195 200 205
[7102] Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn
[7103] 210 215 220
[7104] Ala Lys Asn Met Met Tyr Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp
[7105] 225 230 235 240
[7106] Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr
[7107] 245 250 255
[7108] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[7109] 260 265 270
[7110] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[7111] 275 280 285
[7112] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
[7113] 290 295 300
[7114] Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
[7115] 305 310 315 320
[7116] Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
[7117] 325 330 335
[7118] Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
[7119] 340 345 350
[7120] Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[7121] 355 360 365
[7122] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
[7123] 370 375 380
[7124] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile
[7125] 385 390 395 400
[7126] Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
[7127] 405 410 415
[7128] Ser
[7129] <210> 468
[7130] <211> 391
[7131] <212> PRT
[7132] <213> 人工序列
[7133] <220>
[7134] <223> 纳米抗体序列
[7135] <400> 468
[7136] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[7137] 1 5 10 15

[7138] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

[7139] 20 25 30

[7140] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val

[7141] 35 40 45

[7142] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[7143] 50 55 60

[7144] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Met Tyr Leu

[7145] 65 70 75 80

[7146] Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser

[7147] 85 90 95

[7148] Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

[7149] 100 105 110

[7150] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln

[7151] 115 120 125

[7152] Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Gly

[7153] 130 135 140

[7154] Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly

[7155] 145 150 155 160

[7156] Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile

[7157] 165 170 175

[7158] Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

[7159] 180 185 190

[7160] Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Met Tyr Leu Gln Met Asn

[7161] 195 200 205

[7162] Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser Gly Trp Arg

[7163] 210 215 220

[7164] Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

[7165] 225 230 235 240

[7166] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

[7167] 245 250 255

[7168] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

[7169] 260 265 270

[7170] Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val

[7171] 275 280 285

[7172] Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr

[7173] 290 295 300

[7174] Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

[7175] 305 310 315 320

[7176] Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr
[7177] 325 330 335
[7178] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
[7179] 340 345 350
[7180] Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
[7181] 355 360 365
[7182] Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly
[7183] 370 375 380
[7184] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[7185] 385 390
[7186] <210> 469
[7187] <211> 397
[7188] <212> PRT
[7189] <213> 人工序列
[7190] <220>
[7191] <223> 纳米抗体序列
[7192] <400> 469
[7193] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[7194] 1 5 10 15
[7195] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[7196] 20 25 30
[7197] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val
[7198] 35 40 45
[7199] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[7200] 50 55 60
[7201] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Met Tyr Leu
[7202] 65 70 75 80
[7203] Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser
[7204] 85 90 95
[7205] Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[7206] 100 105 110
[7207] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[7208] 115 120 125
[7209] Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
[7210] 130 135 140
[7211] Ala Gly Gly Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe
[7212] 145 150 155 160
[7213] Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg
[7214] 165 170 175

[7215] Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp
[7216] 180 185 190
[7217] Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met
[7218] 195 200 205
[7219] Met Tyr Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr
[7220] 210 215 220
[7221] Phe Cys Ser Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
[7222] 225 230 235 240
[7223] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
[7224] 245 250 255
[7225] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[7226] 260 265 270
[7227] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
[7228] 275 280 285
[7229] Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys
[7230] 290 295 300
[7231] Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg
[7232] 305 310 315 320
[7233] Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser
[7234] 325 330 335
[7235] Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
[7236] 340 345 350
[7237] Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
[7238] 355 360 365
[7239] Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu
[7240] 370 375 380
[7241] Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[7242] 385 390 395
[7243] <210> 470
[7244] <211> 402
[7245] <212> PRT
[7246] <213> 人工序列
[7247] <220>
[7248] <223> 纳米抗体序列
[7249] <400> 470
[7250] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[7251] 1 5 10 15
[7252] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[7253] 20 25 30

[7254] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val
[7255] 35 40 45
[7256] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[7257] 50 55 60
[7258] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Met Tyr Leu
[7259] 65 70 75 80
[7260] Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser
[7261] 85 90 95
[7262] Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[7263] 100 105 110
[7264] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[7265] 115 120 125
[7266] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
[7267] 130 135 140
[7268] Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala
[7269] 145 150 155 160
[7270] Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala
[7271] 165 170 175
[7272] Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser
[7273] 180 185 190
[7274] Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp
[7275] 195 200 205
[7276] Asn Ala Lys Asn Met Met Tyr Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu
[7277] 210 215 220
[7278] Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu
[7279] 225 230 235 240
[7280] Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
[7281] 245 250 255
[7282] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[7283] 260 265 270
[7284] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
[7285] 275 280 285
[7286] Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser
[7287] 290 295 300
[7288] Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
[7289] 305 310 315 320
[7290] Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
[7291] 325 330 335
[7292] Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[7293] 340 345 350
[7294] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
[7295] 355 360 365
[7296] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
[7297] 370 375 380
[7298] Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[7299] 385 390 395 400
[7300] Ser Ser
[7301] <210> 471
[7302] <211> 407
[7303] <212> PRT
[7304] <213> 人工序列
[7305] <220>
[7306] <223> 纳米抗体序列
[7307] <400> 471
[7308] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[7309] 1 5 10 15
[7310] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[7311] 20 25 30
[7312] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val
[7313] 35 40 45
[7314] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[7315] 50 55 60
[7316] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Met Tyr Leu
[7317] 65 70 75 80
[7318] Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser
[7319] 85 90 95
[7320] Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[7321] 100 105 110
[7322] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[7323] 115 120 125
[7324] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
[7325] 130 135 140
[7326] Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Gly
[7327] 145 150 155 160
[7328] Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly
[7329] 165 170 175
[7330] Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile
[7331] 180 185 190

[7332] Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
[7333] 195 200 205
[7334] Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Met Tyr Leu Gln Met Asn
[7335] 210 215 220
[7336] Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser Gly Trp Arg
[7337] 225 230 235 240
[7338] Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
[7339] 245 250 255
[7340] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[7341] 260 265 270
[7342] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[7343] 275 280 285
[7344] Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
[7345] 290 295 300
[7346] Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
[7347] 305 310 315 320
[7348] Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[7349] 325 330 335
[7350] Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr
[7351] 340 345 350
[7352] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
[7353] 355 360 365
[7354] Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
[7355] 370 375 380
[7356] Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly
[7357] 385 390 395 400
[7358] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[7359] 405
[7360] <210> 472
[7361] <211> 422
[7362] <212> PRT
[7363] <213> 人工序列
[7364] <220>
[7365] <223> 纳米抗体序列
[7366] <400> 472
[7367] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[7368] 1 5 10 15
[7369] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[7370] 20 25 30

[7371] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val
[7372] 35 40 45
[7373] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[7374] 50 55 60
[7375] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Met Tyr Leu
[7376] 65 70 75 80
[7377] Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser
[7378] 85 90 95
[7379] Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[7380] 100 105 110
[7381] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[7382] 115 120 125
[7383] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[7384] 130 135 140
[7385] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
[7386] 145 150 155 160
[7387] Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Gly Leu
[7388] 165 170 175
[7389] Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp
[7390] 180 185 190
[7391] Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg
[7392] 195 200 205
[7393] Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
[7394] 210 215 220
[7395] Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Met Tyr Leu Gln Met Asn Asp
[7396] 225 230 235 240
[7397] Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser Gly Trp Arg Glu
[7398] 245 250 255
[7399] Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[7400] 260 265 270
[7401] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[7402] 275 280 285
[7403] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[7404] 290 295 300
[7405] Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
[7406] 305 310 315 320
[7407] Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
[7408] 325 330 335
[7409] Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu

[7410] 340 345 350
[7411] Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala
[7412] 355 360 365
[7413] Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr
[7414] 370 375 380
[7415] Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val
[7416] 385 390 395 400
[7417] Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr
[7418] 405 410 415
[7419] Leu Val Thr Val Ser Ser
[7420] 420
[7421] <210> 473
[7422] <211> 417
[7423] <212> PRT
[7424] <213> 人工序列
[7425] <220>
[7426] <223> 纳米抗体序列
[7427] <400> 473
[7428] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[7429] 1 5 10 15
[7430] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[7431] 20 25 30
[7432] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val
[7433] 35 40 45
[7434] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[7435] 50 55 60
[7436] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Met Tyr Leu
[7437] 65 70 75 80
[7438] Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser
[7439] 85 90 95
[7440] Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[7441] 100 105 110
[7442] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[7443] 115 120 125
[7444] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[7445] 130 135 140
[7446] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
[7447] 145 150 155 160
[7448] Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

[7449] 165 170 175

[7450] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro

[7451] 180 185 190

[7452] Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp

[7453] 195 200 205

[7454] Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp

[7455] 210 215 220

[7456] Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu

[7457] 225 230 235 240

[7458] Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser

[7459] 245 250 255

[7460] Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

[7461] 260 265 270

[7462] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

[7463] 275 280 285

[7464] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln

[7465] 290 295 300

[7466] Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Gly

[7467] 305 310 315 320

[7468] Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly

[7469] 325 330 335

[7470] Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile

[7471] 340 345 350

[7472] Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

[7473] 355 360 365

[7474] Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Met Tyr Leu Gln Met Asn

[7475] 370 375 380

[7476] Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser Gly Trp Arg

[7477] 385 390 395 400

[7478] Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

[7479] 405 410 415

[7480] Ser

[7481] <210> 474

[7482] <211> 575

[7483] <212> PRT

[7484] <213> 智人(Homo sapiens)

[7485] <400> 474

[7486] Met Asp Glu Arg Leu Ser Leu Leu Arg Ser Pro Pro Pro Pro Ser Ala

[7487] 1 5 10 15

[7488] Arg His Arg Ala His Pro Pro Gln Arg Pro Ala Ser Ser Gly Gly Ala
[7489] 20 25 30
[7490] His Thr Leu Val Asn His Gly Tyr Ala Glu Pro Ala Ala Gly Arg Glu
[7491] 35 40 45
[7492] Leu Pro Pro Asp Met Thr Val Val Pro Gly Asp His Leu Leu Glu Pro
[7493] 50 55 60
[7494] Glu Val Ala Asp Gly Gly Gly Ala Pro Pro Gln Gly Gly Cys Gly Gly
[7495] 65 70 75 80
[7496] Gly Gly Cys Asp Arg Tyr Glu Pro Leu Pro Pro Ser Leu Pro Ala Ala
[7497] 85 90 95
[7498] Gly Glu Gln Asp Cys Cys Gly Glu Arg Val Val Ile Asn Ile Ser Gly
[7499] 100 105 110
[7500] Leu Arg Phe Glu Thr Gln Leu Lys Thr Leu Cys Gln Phe Pro Glu Thr
[7501] 115 120 125
[7502] Leu Leu Gly Asp Pro Lys Arg Arg Met Arg Tyr Phe Asp Pro Leu Arg
[7503] 130 135 140
[7504] Asn Glu Tyr Phe Phe Asp Arg Asn Arg Pro Ser Phe Asp Ala Ile Leu
[7505] 145 150 155 160
[7506] Tyr Tyr Tyr Gln Ser Gly Gly Arg Ile Arg Arg Pro Val Asn Val Pro
[7507] 165 170 175
[7508] Ile Asp Ile Phe Ser Glu Glu Ile Arg Phe Tyr Gln Leu Gly Glu Glu
[7509] 180 185 190
[7510] Ala Met Glu Lys Phe Arg Glu Asp Glu Gly Phe Leu Arg Glu Glu Glu
[7511] 195 200 205
[7512] Arg Pro Leu Pro Arg Arg Asp Phe Gln Arg Gln Val Trp Leu Leu Phe
[7513] 210 215 220
[7514] Glu Tyr Pro Glu Ser Ser Gly Pro Ala Arg Gly Ile Ala Ile Val Ser
[7515] 225 230 235 240
[7516] Val Leu Val Ile Leu Ile Ser Ile Val Ile Phe Cys Leu Glu Thr Leu
[7517] 245 250 255
[7518] Pro Glu Phe Arg Asp Glu Lys Asp Tyr Pro Ala Ser Thr Ser Gln Asp
[7519] 260 265 270
[7520] Ser Phe Glu Ala Ala Gly Asn Ser Thr Ser Gly Ser Arg Ala Gly Ala
[7521] 275 280 285
[7522] Ser Ser Phe Ser Asp Pro Phe Phe Val Val Glu Thr Leu Cys Ile Ile
[7523] 290 295 300
[7524] Trp Phe Ser Phe Glu Leu Leu Val Arg Phe Phe Ala Cys Pro Ser Lys
[7525] 305 310 315 320
[7526] Ala Thr Phe Ser Arg Asn Ile Met Asn Leu Ile Asp Ile Val Ala Ile

[7527] 325 330 335
[7528] Ile Pro Tyr Phe Ile Thr Leu Gly Thr Glu Leu Ala Glu Arg Gln Gly
[7529] 340 345 350
[7530] Asn Gly Gln Gln Ala Met Ser Leu Ala Ile Leu Arg Val Ile Arg Leu
[7531] 355 360 365
[7532] Val Arg Val Phe Arg Ile Phe Lys Leu Ser Arg His Ser Lys Gly Leu
[7533] 370 375 380
[7534] Gln Ile Leu Gly Gln Thr Leu Lys Ala Ser Met Arg Glu Leu Gly Leu
[7535] 385 390 395 400
[7536] Leu Ile Phe Phe Leu Phe Ile Gly Val Ile Leu Phe Ser Ser Ala Val
[7537] 405 410 415
[7538] Tyr Phe Ala Glu Ala Asp Asp Pro Thr Ser Gly Phe Ser Ser Ile Pro
[7539] 420 425 430
[7540] Asp Ala Phe Trp Trp Ala Val Val Thr Met Thr Thr Val Gly Tyr Gly
[7541] 435 440 445
[7542] Asp Met His Pro Val Thr Ile Gly Gly Lys Ile Val Gly Ser Leu Cys
[7543] 450 455 460
[7544] Ala Ile Ala Gly Val Leu Thr Ile Ala Leu Pro Val Pro Val Ile Val
[7545] 465 470 475 480
[7546] Ser Asn Phe Asn Tyr Phe Tyr His Arg Glu Thr Glu Gly Glu Glu Gln
[7547] 485 490 495
[7548] Ser Gln Tyr Met His Val Gly Ser Cys Gln His Leu Ser Ser Ser Ala
[7549] 500 505 510
[7550] Glu Glu Leu Arg Lys Ala Arg Ser Asn Ser Thr Leu Ser Lys Ser Glu
[7551] 515 520 525
[7552] Tyr Met Val Ile Glu Glu Gly Gly Met Asn His Ser Ala Phe Pro Gln
[7553] 530 535 540
[7554] Thr Pro Phe Lys Thr Gly Asn Ser Thr Ala Thr Cys Thr Thr Asn Asn
[7555] 545 550 555 560
[7556] Asn Pro Asn Ser Cys Val Asn Ile Lys Lys Ile Phe Thr Asp Val
[7557] 565 570 575
[7558] <210> 475
[7559] <211> 525
[7560] <212> PRT
[7561] <213> 褐家鼠(Rattus norvegicus)
[7562] <400> 475
[7563] Met Thr Val Val Pro Gly Asp His Leu Leu Glu Pro Glu Ala Ala Gly
[7564] 1 5 10 15
[7565] Gly Gly Gly Gly Asp Pro Pro Gln Gly Gly Cys Val Ser Gly Gly Gly

[7566] 20 25 30
[7567] Cys Asp Arg Tyr Glu Pro Leu Pro Pro Ala Leu Pro Ala Ala Gly Glu
[7568] 35 40 45
[7569] Gln Asp Cys Cys Gly Glu Arg Val Val Ile Asn Ile Ser Gly Leu Arg
[7570] 50 55 60
[7571] Phe Glu Thr Gln Leu Lys Thr Leu Cys Gln Phe Pro Glu Thr Leu Leu
[7572] 65 70 75 80
[7573] Gly Asp Pro Lys Arg Arg Met Arg Tyr Phe Asp Pro Leu Arg Asn Glu
[7574] 85 90 95
[7575] Tyr Phe Phe Asp Arg Asn Arg Pro Ser Phe Asp Ala Ile Leu Tyr Tyr
[7576] 100 105 110
[7577] Tyr Gln Ser Gly Gly Arg Ile Arg Arg Pro Val Asn Val Pro Ile Asp
[7578] 115 120 125
[7579] Ile Phe Ser Glu Glu Ile Arg Phe Tyr Gln Leu Gly Glu Glu Ala Met
[7580] 130 135 140
[7581] Glu Lys Phe Arg Glu Asp Glu Gly Phe Leu Arg Glu Glu Glu Arg Pro
[7582] 145 150 155 160
[7583] Leu Pro Arg Arg Asp Phe Gln Arg Gln Val Trp Leu Leu Phe Glu Tyr
[7584] 165 170 175
[7585] Pro Glu Ser Ser Gly Pro Ala Arg Gly Ile Ala Ile Val Ser Val Leu
[7586] 180 185 190
[7587] Val Ile Leu Ile Ser Ile Val Ile Phe Cys Leu Glu Thr Leu Pro Glu
[7588] 195 200 205
[7589] Phe Arg Asp Glu Lys Asp Tyr Pro Ala Ser Pro Ser Gln Asp Val Phe
[7590] 210 215 220
[7591] Glu Ala Ala Asn Asn Ser Thr Ser Gly Ala Ser Ser Gly Ala Ser Ser
[7592] 225 230 235 240
[7593] Phe Ser Asp Pro Phe Phe Val Val Glu Thr Leu Cys Ile Ile Trp Phe
[7594] 245 250 255
[7595] Ser Phe Glu Leu Leu Val Arg Phe Phe Ala Cys Pro Ser Lys Ala Thr
[7596] 260 265 270
[7597] Phe Ser Arg Asn Ile Met Asn Leu Ile Asp Ile Val Ala Ile Ile Pro
[7598] 275 280 285
[7599] Tyr Phe Ile Thr Leu Gly Thr Glu Leu Ala Glu Arg Gln Gly Asn Gly
[7600] 290 295 300
[7601] Gln Gln Ala Met Ser Leu Ala Ile Leu Arg Val Ile Arg Leu Val Arg
[7602] 305 310 315 320
[7603] Val Phe Arg Ile Phe Lys Leu Ser Arg His Ser Lys Gly Leu Gln Ile
[7604] 325 330 335

[7605] Leu Gly Gln Thr Leu Lys Ala Ser Met Arg Glu Leu Gly Leu Leu Ile
[7606] 340 345 350
[7607] Phe Phe Leu Phe Ile Gly Val Ile Leu Phe Ser Ser Ala Val Tyr Phe
[7608] 355 360 365
[7609] Ala Glu Ala Asp Asp Pro Ser Ser Gly Phe Asn Ser Ile Pro Asp Ala
[7610] 370 375 380
[7611] Phe Trp Trp Ala Val Val Thr Met Thr Thr Val Gly Tyr Gly Asp Met
[7612] 385 390 395 400
[7613] His Pro Val Thr Ile Gly Gly Lys Ile Val Gly Ser Leu Cys Ala Ile
[7614] 405 410 415
[7615] Ala Gly Val Leu Thr Ile Ala Leu Pro Val Pro Val Ile Val Ser Asn
[7616] 420 425 430
[7617] Phe Asn Tyr Phe Tyr His Arg Glu Thr Glu Gly Glu Glu Gln Ala Gln
[7618] 435 440 445
[7619] Tyr Met His Val Gly Ser Cys Gln His Leu Ser Ser Ser Ala Glu Glu
[7620] 450 455 460
[7621] Leu Arg Lys Ala Arg Ser Asn Ser Thr Leu Ser Lys Ser Glu Tyr Met
[7622] 465 470 475 480
[7623] Val Ile Glu Glu Gly Gly Met Asn His Ser Ala Phe Pro Gln Thr Pro
[7624] 485 490 495
[7625] Phe Lys Thr Gly Asn Ser Thr Ala Thr Cys Thr Thr Asn Asn Asn Pro
[7626] 500 505 510
[7627] Asn Ser Cys Val Asn Ile Lys Lys Ile Phe Thr Asp Val
[7628] 515 520 525
[7629] <210> 476
[7630] <211> 528
[7631] <212> PRT
[7632] <213> 小鼠(Mus musculus)
[7633] <400> 476
[7634] Met Thr Val Val Pro Gly Asp His Leu Leu Glu Pro Glu Ala Ala Gly
[7635] 1 5 10 15
[7636] Gly Gly Gly Gly Asp Pro Pro Gln Gly Gly Cys Gly Ser Gly Gly Gly
[7637] 20 25 30
[7638] Gly Gly Gly Cys Asp Arg Tyr Glu Pro Leu Pro Pro Ala Leu Pro Ala
[7639] 35 40 45
[7640] Ala Gly Glu Gln Asp Cys Cys Gly Glu Arg Val Val Ile Asn Ile Ser
[7641] 50 55 60
[7642] Gly Leu Arg Phe Glu Thr Gln Leu Lys Thr Leu Cys Gln Phe Pro Glu
[7643] 65 70 75 80

[7644] Thr Leu Leu Gly Asp Pro Lys Arg Arg Met Arg Tyr Phe Asp Pro Leu
[7645] 85 90 95
[7646] Arg Asn Glu Tyr Phe Phe Asp Arg Asn Arg Pro Ser Phe Asp Ala Ile
[7647] 100 105 110
[7648] Leu Tyr Tyr Tyr Gln Ser Gly Gly Arg Ile Arg Arg Pro Val Asn Val
[7649] 115 120 125
[7650] Pro Ile Asp Ile Phe Ser Glu Glu Ile Arg Phe Tyr Gln Leu Gly Glu
[7651] 130 135 140
[7652] Glu Ala Met Glu Lys Phe Arg Glu Asp Glu Gly Phe Leu Arg Glu Glu
[7653] 145 150 155 160
[7654] Glu Arg Pro Leu Pro Arg Arg Asp Phe Gln Arg Gln Val Trp Leu Leu
[7655] 165 170 175
[7656] Phe Glu Tyr Pro Glu Ser Ser Gly Pro Ala Arg Gly Ile Ala Ile Val
[7657] 180 185 190
[7658] Ser Val Leu Val Ile Leu Ile Ser Ile Val Ile Phe Cys Leu Glu Thr
[7659] 195 200 205
[7660] Leu Pro Glu Phe Arg Asp Glu Lys Asp Tyr Pro Ala Ser Pro Ser Gln
[7661] 210 215 220
[7662] Asp Val Phe Glu Ala Ala Asn Asn Ser Thr Ser Gly Ala Pro Ser Gly
[7663] 225 230 235 240
[7664] Ala Ser Ser Phe Ser Asp Pro Phe Phe Val Val Glu Thr Leu Cys Ile
[7665] 245 250 255
[7666] Ile Trp Phe Ser Phe Glu Leu Leu Val Arg Phe Phe Ala Cys Pro Ser
[7667] 260 265 270
[7668] Lys Ala Thr Phe Ser Arg Asn Ile Met Asn Leu Ile Asp Ile Val Ala
[7669] 275 280 285
[7670] Ile Ile Pro Tyr Phe Ile Thr Leu Gly Thr Glu Leu Ala Glu Arg Gln
[7671] 290 295 300
[7672] Gly Asn Gly Gln Gln Ala Met Ser Leu Ala Ile Leu Arg Val Ile Arg
[7673] 305 310 315 320
[7674] Leu Val Arg Val Phe Arg Ile Phe Lys Leu Ser Arg His Ser Lys Gly
[7675] 325 330 335
[7676] Leu Gln Ile Leu Gly Gln Thr Leu Lys Ala Ser Met Arg Glu Leu Gly
[7677] 340 345 350
[7678] Leu Leu Ile Phe Phe Leu Phe Ile Gly Val Ile Leu Phe Ser Ser Ala
[7679] 355 360 365
[7680] Val Tyr Phe Ala Glu Ala Asp Asp Pro Ser Ser Gly Phe Asn Ser Ile
[7681] 370 375 380
[7682] Pro Asp Ala Phe Trp Trp Ala Val Val Thr Met Thr Thr Val Gly Tyr

[7683] 385 390 395 400
[7684] Gly Asp Met His Pro Val Thr Ile Gly Gly Lys Ile Val Gly Ser Leu
[7685] 405 410 415
[7686] Cys Ala Ile Ala Gly Val Leu Thr Ile Ala Leu Pro Val Pro Val Ile
[7687] 420 425 430
[7688] Val Ser Asn Phe Asn Tyr Phe Tyr His Arg Glu Thr Glu Gly Glu Glu
[7689] 435 440 445
[7690] Gln Ala Gln Tyr Met His Val Gly Ser Cys Gln His Leu Ser Ser Ser
[7691] 450 455 460
[7692] Ala Glu Glu Leu Arg Lys Ala Arg Ser Asn Ser Thr Leu Ser Lys Ser
[7693] 465 470 475 480
[7694] Glu Tyr Met Val Ile Glu Glu Gly Gly Met Asn His Ser Ala Phe Pro
[7695] 485 490 495
[7696] Gln Thr Pro Phe Lys Thr Gly Asn Ser Thr Ala Thr Cys Thr Thr Asn
[7697] 500 505 510
[7698] Asn Asn Pro Asn Ser Cys Val Asn Ile Lys Lys Ile Phe Thr Asp Val
[7699] 515 520 525
[7700] <210> 477
[7701] <211> 575
[7702] <212> PRT
[7703] <213> 食蟹猴(Macaca fascicularis)
[7704] <400> 477
[7705] Met Asp Glu His Leu Ser Leu Leu Arg Ser Pro Pro Pro Pro Ser Ala
[7706] 1 5 10 15
[7707] Arg His Arg Ala His Pro Ala Gln Arg Pro Ala Ser Ser Gly Gly Ala
[7708] 20 25 30
[7709] His Thr Leu Val Asn Pro Gly Tyr Ala Glu Pro Ala Ala Gly Pro Glu
[7710] 35 40 45
[7711] Leu Pro Pro Asp Met Thr Val Val Pro Gly Asp His Leu Leu Glu Pro
[7712] 50 55 60
[7713] Glu Val Ala Asp Gly Gly Gly Ala Pro Pro Gln Gly Gly Cys Gly Gly
[7714] 65 70 75 80
[7715] Gly Gly Cys Asp Arg Tyr Glu Pro Leu Pro Pro Ser Leu Pro Ala Ala
[7716] 85 90 95
[7717] Gly Glu Gln Asp Cys Cys Gly Glu Arg Val Val Ile Asn Ile Ser Gly
[7718] 100 105 110
[7719] Leu Arg Phe Glu Thr Gln Leu Lys Thr Leu Cys Gln Phe Pro Glu Thr
[7720] 115 120 125
[7721] Leu Leu Gly Asp Pro Lys Arg Arg Met Arg Tyr Phe Asp Pro Leu Arg

[7722] 130 135 140

[7723] Asn Glu Tyr Phe Phe Asp Arg Asn Arg Pro Ser Phe Asp Ala Ile Leu

[7724] 145 150 155 160

[7725] Tyr Tyr Tyr Gln Ser Gly Gly Arg Ile Arg Arg Pro Val Asn Val Pro

[7726] 165 170 175

[7727] Ile Asp Ile Phe Ser Glu Glu Ile Arg Phe Tyr Gln Leu Gly Glu Glu

[7728] 180 185 190

[7729] Ala Met Glu Lys Phe Arg Glu Asp Glu Gly Phe Leu Arg Glu Glu Glu

[7730] 195 200 205

[7731] Arg Pro Leu Pro Arg Arg Asp Phe Gln Arg Gln Val Trp Leu Leu Phe

[7732] 210 215 220

[7733] Glu Tyr Pro Glu Ser Ser Gly Pro Ala Arg Gly Ile Ala Ile Val Ser

[7734] 225 230 235 240

[7735] Val Leu Val Ile Leu Ile Ser Ile Val Ile Phe Cys Leu Glu Thr Leu

[7736] 245 250 255

[7737] Pro Glu Phe Arg Asp Glu Lys Asp Tyr Pro Ala Ser Pro Ser Gln Asp

[7738] 260 265 270

[7739] Ser Phe Asp Ala Ala Gly Asn Ser Thr Ser Gly Ala Ala Ala Gly Ala

[7740] 275 280 285

[7741] Ser Ser Phe Ser Asp Pro Phe Phe Val Val Glu Thr Leu Cys Ile Ile

[7742] 290 295 300

[7743] Trp Phe Ser Phe Glu Leu Leu Val Arg Phe Phe Ala Cys Pro Ser Lys

[7744] 305 310 315 320

[7745] Ala Thr Phe Ser Arg Asn Ile Met Asn Leu Ile Asp Ile Val Ala Ile

[7746] 325 330 335

[7747] Ile Pro Tyr Phe Ile Thr Leu Gly Thr Glu Leu Ala Glu Arg Gln Gly

[7748] 340 345 350

[7749] Asn Gly Gln Gln Ala Met Ser Leu Ala Ile Leu Arg Val Ile Arg Leu

[7750] 355 360 365

[7751] Val Arg Val Phe Arg Ile Phe Lys Leu Ser Arg His Ser Lys Gly Leu

[7752] 370 375 380

[7753] Gln Ile Leu Gly Gln Thr Leu Lys Ala Ser Met Arg Glu Leu Gly Leu

[7754] 385 390 395 400

[7755] Leu Ile Phe Phe Leu Phe Ile Gly Val Ile Leu Phe Ser Ser Ala Val

[7756] 405 410 415

[7757] Tyr Phe Ala Glu Ala Asp Asp Pro Thr Ser Gly Phe Ser Ser Ile Pro

[7758] 420 425 430

[7759] Asp Ala Phe Trp Trp Ala Val Val Thr Met Thr Thr Val Gly Tyr Gly

[7760] 435 440 445

[7761] Asp Met His Pro Val Thr Ile Gly Gly Lys Ile Val Gly Ser Leu Cys
[7762] 450 455 460
[7763] Ala Ile Ala Gly Val Leu Thr Ile Ala Leu Pro Val Pro Val Ile Val
[7764] 465 470 475 480
[7765] Ser Asn Phe Asn Tyr Phe Tyr His Arg Glu Thr Glu Gly Glu Glu Gln
[7766] 485 490 495
[7767] Ala Gln Tyr Met His Val Gly Ser Cys Gln His Leu Ser Ser Ser Ala
[7768] 500 505 510
[7769] Glu Glu Leu Arg Lys Ala Arg Ser Asn Ser Thr Leu Ser Lys Ser Glu
[7770] 515 520 525
[7771] Tyr Met Val Ile Glu Glu Gly Gly Met Asn His Ser Ala Phe Pro Gln
[7772] 530 535 540
[7773] Thr Pro Phe Lys Thr Gly Asn Ser Thr Ala Thr Cys Thr Thr Asn Asn
[7774] 545 550 555 560
[7775] Asn Pro Asn Ser Cys Val Asn Ile Lys Lys Ile Phe Thr Asp Val
[7776] 565 570 575
[7777] <210> 478
[7778] <211> 115
[7779] <212> PRT
[7780] <213> 人工序列
[7781] <220>
[7782] <223> 纳米抗体序列
[7783] <400> 478
[7784] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
[7785] 1 5 10 15
[7786] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
[7787] 20 25 30
[7788] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[7789] 35 40 45
[7790] Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
[7791] 50 55 60
[7792] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
[7793] 65 70 75 80
[7794] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[7795] 85 90 95
[7796] Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
[7797] 100 105 110
[7798] Val Ser Ser
[7799] 115

[7800] <210> 479
[7801] <211> 5
[7802] <212> PRT
[7803] <213> 人工序列
[7804] <220>
[7805] <223> 接头序列
[7806] <400> 479
[7807] Gly Gly Gly Gly Ser
[7808] 1 5
[7809] <210> 480
[7810] <211> 7
[7811] <212> PRT
[7812] <213> 人工序列
[7813] <220>
[7814] <223> 接头序列
[7815] <400> 480
[7816] Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
[7817] 1 5
[7818] <210> 481
[7819] <211> 9
[7820] <212> PRT
[7821] <213> 人工序列
[7822] <220>
[7823] <223> 接头序列
[7824] <400> 481
[7825] Gly Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Ser
[7826] 1 5
[7827] <210> 482
[7828] <211> 9
[7829] <212> PRT
[7830] <213> 人工序列
[7831] <220>
[7832] <223> 接头序列
[7833] <400> 482
[7834] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
[7835] 1 5
[7836] <210> 483
[7837] <211> 10
[7838] <212> PRT

[7839] <213> 人工序列
[7840] <220>
[7841] <223> 接头序列
[7842] <400> 483
[7843] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[7844] 1 5 10
[7845] <210> 484
[7846] <211> 15
[7847] <212> PRT
[7848] <213> 人工序列
[7849] <220>
[7850] <223> 接头序列
[7851] <400> 484
[7852] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[7853] 1 5 10 15
[7854] <210> 485
[7855] <211> 18
[7856] <212> PRT
[7857] <213> 人工序列
[7858] <220>
[7859] <223> 接头序列
[7860] <400> 485
[7861] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly
[7862] 1 5 10 15
[7863] Gly Ser
[7864] <210> 486
[7865] <211> 20
[7866] <212> PRT
[7867] <213> 人工序列
[7868] <220>
[7869] <223> 接头序列
[7870] <400> 486
[7871] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[7872] 1 5 10 15
[7873] Gly Gly Gly Ser
[7874] 20
[7875] <210> 487
[7876] <211> 25
[7877] <212> PRT

[7878] <213> 人工序列
[7879] <220>
[7880] <223> 接头序列
[7881] <400> 487
[7882] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[7883] 1 5 10 15
[7884] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[7885] 20 25
[7886] <210> 488
[7887] <211> 30
[7888] <212> PRT
[7889] <213> 人工序列
[7890] <220>
[7891] <223> 接头序列
[7892] <400> 488
[7893] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[7894] 1 5 10 15
[7895] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[7896] 20 25 30
[7897] <210> 489
[7898] <211> 35
[7899] <212> PRT
[7900] <213> 人工序列
[7901] <220>
[7902] <223> 接头序列
[7903] <400> 489
[7904] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[7905] 1 5 10 15
[7906] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[7907] 20 25 30
[7908] Gly Gly Ser
[7909] 35
[7910] <210> 490
[7911] <211> 40
[7912] <212> PRT
[7913] <213> 人工序列
[7914] <220>
[7915] <223> 接头序列
[7916] <400> 490

[7917] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[7918] 1 5 10 15
[7919] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[7920] 20 25 30
[7921] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[7922] 35 40
[7923] <210> 491
[7924] <211> 15
[7925] <212> PRT
[7926] <213> 人工序列
[7927] <220>
[7928] <223> 接头序列
[7929] <400> 491
[7930] Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
[7931] 1 5 10 15
[7932] <210> 492
[7933] <211> 24
[7934] <212> PRT
[7935] <213> 人工序列
[7936] <220>
[7937] <223> 接头序列
[7938] <400> 492
[7939] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
[7940] 1 5 10 15
[7941] Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
[7942] 20
[7943] <210> 493
[7944] <211> 12
[7945] <212> PRT
[7946] <213> 人工序列
[7947] <220>
[7948] <223> 接头序列
[7949] <400> 493
[7950] Glu Pro Lys Thr Pro Lys Pro Gln Pro Ala Ala Ala
[7951] 1 5 10
[7952] <210> 494
[7953] <211> 62
[7954] <212> PRT
[7955] <213> 人工序列

[7956] <220>

[7957] <223> 接头序列

[7958] <400> 494

[7959] Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys

[7960] 1 5 10 15

[7961] Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro

[7962] 20 25 30

[7963] Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu

[7964] 35 40 45

[7965] Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro

[7966] 50 55 60

[7967] <210> 495

[7968] <211> 116

[7969] <212> PRT

[7970] <213> 人工序列

[7971] <220>

[7972] <223> 纳米抗体序列

[7973] <400> 495

[7974] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[7975] 1 5 10 15

[7976] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

[7977] 20 25 30

[7978] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

[7979] 35 40 45

[7980] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys

[7981] 50 55 60

[7982] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

[7983] 65 70 75 80

[7984] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser

[7985] 85 90 95

[7986] Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

[7987] 100 105 110

[7988] Thr Val Ser Ser

[7989] 115

[7990] <210> 496

[7991] <211> 418

[7992] <212> PRT

[7993] <213> 人工序列

[7994] <220>

[7995] <223> 纳米抗体序列

[7996] <400> 496

[7997] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[7998] 1 5 10 15

[7999] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

[8000] 20 25 30

[8001] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val

[8002] 35 40 45

[8003] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[8004] 50 55 60

[8005] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Met Tyr Leu

[8006] 65 70 75 80

[8007] Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser

[8008] 85 90 95

[8009] Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

[8010] 100 105 110

[8011] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

[8012] 115 120 125

[8013] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

[8014] 130 135 140

[8015] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

[8016] 145 150 155 160

[8017] Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser

[8018] 165 170 175

[8019] Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro

[8020] 180 185 190

[8021] Gly Lys Arg Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile

[8022] 195 200 205

[8023] Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn

[8024] 210 215 220

[8025] Ala Lys Asn Met Met Tyr Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp

[8026] 225 230 235 240

[8027] Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr

[8028] 245 250 255

[8029] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser

[8030] 260 265 270

[8031] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

[8032] 275 280 285

[8033] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val

[8034] 290 295 300

[8035] Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu

[8036] 305 310 315 320

[8037] Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met

[8038] 325 330 335

[8039] Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

[8040] 340 345 350

[8041] Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

[8042] 355 360 365

[8043] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln

[8044] 370 375 380

[8045] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile

[8046] 385 390 395 400

[8047] Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

[8048] 405 410 415

[8049] Ser Ala

[8050] <210> 497

[8051] <211> 418

[8052] <212> PRT

[8053] <213> 人工序列

[8054] <220>

[8055] <223> 纳米抗体序列

[8056] <400> 497

[8057] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[8058] 1 5 10 15

[8059] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

[8060] 20 25 30

[8061] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

[8062] 35 40 45

[8063] Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys

[8064] 50 55 60

[8065] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

[8066] 65 70 75 80

[8067] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser

[8068] 85 90 95

[8069] Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

[8070] 100 105 110

[8071] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

[8072] 115 120 125

[8073] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[8074] 130 135 140
[8075] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
[8076] 145 150 155 160
[8077] Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser
[8078] 165 170 175
[8079] Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
[8080] 180 185 190
[8081] Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile
[8082] 195 200 205
[8083] Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
[8084] 210 215 220
[8085] Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp
[8086] 225 230 235 240
[8087] Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr
[8088] 245 250 255
[8089] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[8090] 260 265 270
[8091] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[8092] 275 280 285
[8093] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
[8094] 290 295 300
[8095] Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
[8096] 305 310 315 320
[8097] Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
[8098] 325 330 335
[8099] Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
[8100] 340 345 350
[8101] Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[8102] 355 360 365
[8103] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
[8104] 370 375 380
[8105] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile
[8106] 385 390 395 400
[8107] Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
[8108] 405 410 415
[8109] Ser Ala
[8110] <210> 498
[8111] <211> 116

[8112] <212> PRT
[8113] <213> 人工序列
[8114] <220>
[8115] <223> 纳米抗体序列
[8116] <400> 498
[8117] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[8118] 1 5 10 15
[8119] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[8120] 20 25 30
[8121] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[8122] 35 40 45
[8123] Ala Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys
[8124] 50 55 60
[8125] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[8126] 65 70 75 80
[8127] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
[8128] 85 90 95
[8129] Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[8130] 100 105 110
[8131] Thr Val Ser Ser
[8132] 115
[8133] <210> 499
[8134] <211> 116
[8135] <212> PRT
[8136] <213> 人工序列
[8137] <220>
[8138] <223> 纳米抗体序列
[8139] <400> 499
[8140] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[8141] 1 5 10 15
[8142] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[8143] 20 25 30
[8144] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[8145] 35 40 45
[8146] Ala Arg Ile Arg Glu Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys
[8147] 50 55 60
[8148] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[8149] 65 70 75 80
[8150] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser

[8151] 85 90 95
[8152] Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[8153] 100 105 110
[8154] Thr Val Ser Ser
[8155] 115
[8156] <210> 500
[8157] <211> 116
[8158] <212> PRT
[8159] <213> 人工序列
[8160] <220>
[8161] <223> 纳米抗体序列
[8162] <400> 500
[8163] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[8164] 1 5 10 15
[8165] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[8166] 20 25 30
[8167] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[8168] 35 40 45
[8169] Ala Arg Ile Arg Phe Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys
[8170] 50 55 60
[8171] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[8172] 65 70 75 80
[8173] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
[8174] 85 90 95
[8175] Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[8176] 100 105 110
[8177] Thr Val Ser Ser
[8178] 115
[8179] <210> 501
[8180] <211> 116
[8181] <212> PRT
[8182] <213> 人工序列
[8183] <220>
[8184] <223> 纳米抗体序列
[8185] <400> 501
[8186] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[8187] 1 5 10 15
[8188] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[8189] 20 25 30

[8190] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[8191] 35 40 45
[8192] Ala Arg Ile Arg Gly Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys
[8193] 50 55 60
[8194] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[8195] 65 70 75 80
[8196] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
[8197] 85 90 95
[8198] Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[8199] 100 105 110
[8200] Thr Val Ser Ser
[8201] 115
[8202] <210> 502
[8203] <211> 116
[8204] <212> PRT
[8205] <213> 人工序列
[8206] <220>
[8207] <223> 纳米抗体序列
[8208] <400> 502
[8209] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[8210] 1 5 10 15
[8211] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[8212] 20 25 30
[8213] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[8214] 35 40 45
[8215] Ala Arg Ile Arg His Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys
[8216] 50 55 60
[8217] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[8218] 65 70 75 80
[8219] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
[8220] 85 90 95
[8221] Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[8222] 100 105 110
[8223] Thr Val Ser Ser
[8224] 115
[8225] <210> 503
[8226] <211> 116
[8227] <212> PRT
[8228] <213> 人工序列

[8229] <220>

[8230] <223> 纳米抗体序列

[8231] <400> 503

[8232] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[8233] 1 5 10 15

[8234] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

[8235] 20 25 30

[8236] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

[8237] 35 40 45

[8238] Ala Arg Ile Arg Lys Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys

[8239] 50 55 60

[8240] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

[8241] 65 70 75 80

[8242] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser

[8243] 85 90 95

[8244] Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

[8245] 100 105 110

[8246] Thr Val Ser Ser

[8247] 115

[8248] <210> 504

[8249] <211> 116

[8250] <212> PRT

[8251] <213> 人工序列

[8252] <220>

[8253] <223> 纳米抗体序列

[8254] <400> 504

[8255] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[8256] 1 5 10 15

[8257] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

[8258] 20 25 30

[8259] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

[8260] 35 40 45

[8261] Ala Arg Ile Arg Leu Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys

[8262] 50 55 60

[8263] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

[8264] 65 70 75 80

[8265] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser

[8266] 85 90 95

[8267] Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

[8268] 100 105 110
[8269] Thr Val Ser Ser
[8270] 115
[8271] <210> 505
[8272] <211> 116
[8273] <212> PRT
[8274] <213> 人工序列
[8275] <220>
[8276] <223> 纳米抗体序列
[8277] <400> 505
[8278] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[8279] 1 5 10 15
[8280] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[8281] 20 25 30
[8282] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[8283] 35 40 45
[8284] Ala Arg Ile Arg Pro Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys
[8285] 50 55 60
[8286] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[8287] 65 70 75 80
[8288] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
[8289] 85 90 95
[8290] Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[8291] 100 105 110
[8292] Thr Val Ser Ser
[8293] 115
[8294] <210> 506
[8295] <211> 116
[8296] <212> PRT
[8297] <213> 人工序列
[8298] <220>
[8299] <223> 纳米抗体序列
[8300] <400> 506
[8301] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[8302] 1 5 10 15
[8303] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[8304] 20 25 30
[8305] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[8306] 35 40 45

[8307] Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys
[8308] 50 55 60
[8309] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[8310] 65 70 75 80
[8311] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
[8312] 85 90 95
[8313] Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[8314] 100 105 110
[8315] Thr Val Ser Ser
[8316] 115
[8317] <210> 507
[8318] <211> 116
[8319] <212> PRT
[8320] <213> 人工序列
[8321] <220>
[8322] <223> 纳米抗体序列
[8323] <400> 507
[8324] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[8325] 1 5 10 15
[8326] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[8327] 20 25 30
[8328] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[8329] 35 40 45
[8330] Ala Arg Ile Arg Arg Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys
[8331] 50 55 60
[8332] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[8333] 65 70 75 80
[8334] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
[8335] 85 90 95
[8336] Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[8337] 100 105 110
[8338] Thr Val Ser Ser
[8339] 115
[8340] <210> 508
[8341] <211> 116
[8342] <212> PRT
[8343] <213> 人工序列
[8344] <220>
[8345] <223> 纳米抗体序列

[8346] <400> 508

[8347] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[8348] 1 5 10 15

[8349] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

[8350] 20 25 30

[8351] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

[8352] 35 40 45

[8353] Ala Arg Ile Arg Ser Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys

[8354] 50 55 60

[8355] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

[8356] 65 70 75 80

[8357] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser

[8358] 85 90 95

[8359] Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

[8360] 100 105 110

[8361] Thr Val Ser Ser

[8362] 115

[8363] <210> 509

[8364] <211> 116

[8365] <212> PRT

[8366] <213> 人工序列

[8367] <220>

[8368] <223> 纳米抗体序列

[8369] <400> 509

[8370] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[8371] 1 5 10 15

[8372] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

[8373] 20 25 30

[8374] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

[8375] 35 40 45

[8376] Ala Arg Ile Arg Thr Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys

[8377] 50 55 60

[8378] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

[8379] 65 70 75 80

[8380] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser

[8381] 85 90 95

[8382] Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

[8383] 100 105 110

[8384] Thr Val Ser Ser

[8385] 115

[8386] <210> 510

[8387] <211> 116

[8388] <212> PRT

[8389] <213> 人工序列

[8390] <220>

[8391] <223> 纳米抗体序列

[8392] <400> 510

[8393] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[8394] 1 5 10 15

[8395] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

[8396] 20 25 30

[8397] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

[8398] 35 40 45

[8399] Ala Arg Ile Arg Val Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys

[8400] 50 55 60

[8401] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

[8402] 65 70 75 80

[8403] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser

[8404] 85 90 95

[8405] Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

[8406] 100 105 110

[8407] Thr Val Ser Ser

[8408] 115

[8409] <210> 511

[8410] <211> 116

[8411] <212> PRT

[8412] <213> 人工序列

[8413] <220>

[8414] <223> 纳米抗体序列

[8415] <400> 511

[8416] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[8417] 1 5 10 15

[8418] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

[8419] 20 25 30

[8420] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

[8421] 35 40 45

[8422] Ala Arg Ile Arg Trp Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys

[8423] 50 55 60

[8424] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[8425] 65 70 75 80
[8426] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
[8427] 85 90 95
[8428] Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[8429] 100 105 110
[8430] Thr Val Ser Ser
[8431] 115
[8432] <210> 512
[8433] <211> 116
[8434] <212> PRT
[8435] <213> 人工序列
[8436] <220>
[8437] <223> 纳米抗体序列
[8438] <400> 512
[8439] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[8440] 1 5 10 15
[8441] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[8442] 20 25 30
[8443] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[8444] 35 40 45
[8445] Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys
[8446] 50 55 60
[8447] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[8448] 65 70 75 80
[8449] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
[8450] 85 90 95
[8451] Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[8452] 100 105 110
[8453] Thr Val Ser Ser
[8454] 115
[8455] <210> 513
[8456] <211> 116
[8457] <212> PRT
[8458] <213> 人工序列
[8459] <220>
[8460] <223> 纳米抗体序列
[8461] <400> 513
[8462] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[8463] 1 5 10 15
[8464] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[8465] 20 25 30
[8466] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[8467] 35 40 45
[8468] Ala Arg Ile Arg Ile Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys
[8469] 50 55 60
[8470] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[8471] 65 70 75 80
[8472] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
[8473] 85 90 95
[8474] Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[8475] 100 105 110
[8476] Thr Val Ser Ser
[8477] 115
[8478] <210> 514
[8479] <211> 418
[8480] <212> PRT
[8481] <213> 人工序列
[8482] <220>
[8483] <223> 纳米抗体序列
[8484] <400> 514
[8485] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
[8486] 1 5 10 15
[8487] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[8488] 20 25 30
[8489] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[8490] 35 40 45
[8491] Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[8492] 50 55 60
[8493] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[8494] 65 70 75 80
[8495] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
[8496] 85 90 95
[8497] Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[8498] 100 105 110
[8499] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[8500] 115 120 125
[8501] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

[8502] 130 135 140

[8503] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

[8504] 145 150 155 160

[8505] Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser

[8506] 165 170 175

[8507] Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro

[8508] 180 185 190

[8509] Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile

[8510] 195 200 205

[8511] Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

[8512] 210 215 220

[8513] Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp

[8514] 225 230 235 240

[8515] Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr

[8516] 245 250 255

[8517] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser

[8518] 260 265 270

[8519] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

[8520] 275 280 285

[8521] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val

[8522] 290 295 300

[8523] Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu

[8524] 305 310 315 320

[8525] Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met

[8526] 325 330 335

[8527] Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

[8528] 340 345 350

[8529] Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

[8530] 355 360 365

[8531] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln

[8532] 370 375 380

[8533] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile

[8534] 385 390 395 400

[8535] Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

[8536] 405 410 415

[8537] Ser Ala

[8538] <210> 515

[8539] <211> 418

[8540] <212> PRT

[8541] <213> 人工序列

[8542] <220>

[8543] <223> 纳米抗体序列

[8544] <400> 515

[8545] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

[8546] 1 5 10 15

[8547] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

[8548] 20 25 30

[8549] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

[8550] 35 40 45

[8551] Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[8552] 50 55 60

[8553] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

[8554] 65 70 75 80

[8555] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser

[8556] 85 90 95

[8557] Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

[8558] 100 105 110

[8559] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

[8560] 115 120 125

[8561] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

[8562] 130 135 140

[8563] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

[8564] 145 150 155 160

[8565] Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser

[8566] 165 170 175

[8567] Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro

[8568] 180 185 190

[8569] Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile

[8570] 195 200 205

[8571] Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

[8572] 210 215 220

[8573] Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp

[8574] 225 230 235 240

[8575] Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr

[8576] 245 250 255

[8577] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser

[8578] 260 265 270

[8579] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

[8580] 275 280 285
[8581] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
[8582] 290 295 300
[8583] Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
[8584] 305 310 315 320
[8585] Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
[8586] 325 330 335
[8587] Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
[8588] 340 345 350
[8589] Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[8590] 355 360 365
[8591] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
[8592] 370 375 380
[8593] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
[8594] 385 390 395 400
[8595] Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
[8596] 405 410 415
[8597] Ser Ala
[8598] <210> 516
[8599] <211> 418
[8600] <212> PRT
[8601] <213> 人工序列
[8602] <220>
[8603] <223> 纳米抗体序列
[8604] <400> 516
[8605] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
[8606] 1 5 10 15
[8607] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[8608] 20 25 30
[8609] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[8610] 35 40 45
[8611] Ala Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[8612] 50 55 60
[8613] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[8614] 65 70 75 80
[8615] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
[8616] 85 90 95
[8617] Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[8618] 100 105 110

[8619] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[8620] 115 120 125
[8621] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[8622] 130 135 140
[8623] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
[8624] 145 150 155 160
[8625] Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser
[8626] 165 170 175
[8627] Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
[8628] 180 185 190
[8629] Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile
[8630] 195 200 205
[8631] Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
[8632] 210 215 220
[8633] Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
[8634] 225 230 235 240
[8635] Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr
[8636] 245 250 255
[8637] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[8638] 260 265 270
[8639] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[8640] 275 280 285
[8641] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
[8642] 290 295 300
[8643] Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
[8644] 305 310 315 320
[8645] Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
[8646] 325 330 335
[8647] Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
[8648] 340 345 350
[8649] Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[8650] 355 360 365
[8651] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
[8652] 370 375 380
[8653] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
[8654] 385 390 395 400
[8655] Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
[8656] 405 410 415
[8657] Ser Ala

[8658] <210> 517

[8659] <211> 418

[8660] <212> PRT

[8661] <213> 人工序列

[8662] <220>

[8663] <223> 纳米抗体序列

[8664] <400> 517

[8665] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

[8666] 1 5 10 15

[8667] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

[8668] 20 25 30

[8669] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

[8670] 35 40 45

[8671] Ala Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[8672] 50 55 60

[8673] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

[8674] 65 70 75 80

[8675] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser

[8676] 85 90 95

[8677] Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

[8678] 100 105 110

[8679] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

[8680] 115 120 125

[8681] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

[8682] 130 135 140

[8683] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

[8684] 145 150 155 160

[8685] Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser

[8686] 165 170 175

[8687] Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro

[8688] 180 185 190

[8689] Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile

[8690] 195 200 205

[8691] Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

[8692] 210 215 220

[8693] Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp

[8694] 225 230 235 240

[8695] Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr

[8696] 245 250 255

[8697] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[8698] 260 265 270
[8699] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[8700] 275 280 285
[8701] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
[8702] 290 295 300
[8703] Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
[8704] 305 310 315 320
[8705] Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
[8706] 325 330 335
[8707] Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
[8708] 340 345 350
[8709] Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[8710] 355 360 365
[8711] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
[8712] 370 375 380
[8713] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
[8714] 385 390 395 400
[8715] Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
[8716] 405 410 415
[8717] Ser Ala
[8718] <210> 518
[8719] <211> 418
[8720] <212> PRT
[8721] <213> 人工序列
[8722] <220>
[8723] <223> 纳米抗体序列
[8724] <400> 518
[8725] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
[8726] 1 5 10 15
[8727] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[8728] 20 25 30
[8729] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[8730] 35 40 45
[8731] Ala Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[8732] 50 55 60
[8733] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[8734] 65 70 75 80
[8735] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser

[8736] 85 90 95
[8737] Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[8738] 100 105 110
[8739] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[8740] 115 120 125
[8741] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[8742] 130 135 140
[8743] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
[8744] 145 150 155 160
[8745] Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser
[8746] 165 170 175
[8747] Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
[8748] 180 185 190
[8749] Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile
[8750] 195 200 205
[8751] Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
[8752] 210 215 220
[8753] Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
[8754] 225 230 235 240
[8755] Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr
[8756] 245 250 255
[8757] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[8758] 260 265 270
[8759] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[8760] 275 280 285
[8761] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
[8762] 290 295 300
[8763] Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
[8764] 305 310 315 320
[8765] Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
[8766] 325 330 335
[8767] Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
[8768] 340 345 350
[8769] Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[8770] 355 360 365
[8771] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
[8772] 370 375 380
[8773] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
[8774] 385 390 395 400

[8775] Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
[8776] 405 410 415
[8777] Ser Ala
[8778] <210> 519
[8779] <211> 418
[8780] <212> PRT
[8781] <213> 人工序列
[8782] <220>
[8783] <223> 纳米抗体序列
[8784] <400> 519
[8785] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
[8786] 1 5 10 15
[8787] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[8788] 20 25 30
[8789] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[8790] 35 40 45
[8791] Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[8792] 50 55 60
[8793] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[8794] 65 70 75 80
[8795] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
[8796] 85 90 95
[8797] Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[8798] 100 105 110
[8799] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[8800] 115 120 125
[8801] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[8802] 130 135 140
[8803] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
[8804] 145 150 155 160
[8805] Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser
[8806] 165 170 175
[8807] Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
[8808] 180 185 190
[8809] Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile
[8810] 195 200 205
[8811] Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
[8812] 210 215 220
[8813] Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp

[8814] 225 230 235 240
[8815] Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr
[8816] 245 250 255
[8817] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[8818] 260 265 270
[8819] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[8820] 275 280 285
[8821] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
[8822] 290 295 300
[8823] Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
[8824] 305 310 315 320
[8825] Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
[8826] 325 330 335
[8827] Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
[8828] 340 345 350
[8829] Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[8830] 355 360 365
[8831] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
[8832] 370 375 380
[8833] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
[8834] 385 390 395 400
[8835] Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
[8836] 405 410 415
[8837] Ser Ala
[8838] <210> 520
[8839] <211> 418
[8840] <212> PRT
[8841] <213> 人工序列
[8842] <220>
[8843] <223> 纳米抗体序列
[8844] <400> 520
[8845] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
[8846] 1 5 10 15
[8847] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[8848] 20 25 30
[8849] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[8850] 35 40 45
[8851] Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[8852] 50 55 60

[8853] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[8854] 65 70 75 80
[8855] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
[8856] 85 90 95
[8857] Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[8858] 100 105 110
[8859] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[8860] 115 120 125
[8861] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[8862] 130 135 140
[8863] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
[8864] 145 150 155 160
[8865] Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser
[8866] 165 170 175
[8867] Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
[8868] 180 185 190
[8869] Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile
[8870] 195 200 205
[8871] Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
[8872] 210 215 220
[8873] Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
[8874] 225 230 235 240
[8875] Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr
[8876] 245 250 255
[8877] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[8878] 260 265 270
[8879] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[8880] 275 280 285
[8881] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
[8882] 290 295 300
[8883] Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
[8884] 305 310 315 320
[8885] Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
[8886] 325 330 335
[8887] Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
[8888] 340 345 350
[8889] Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[8890] 355 360 365
[8891] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln

[8892] 370 375 380
[8893] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
[8894] 385 390 395 400
[8895] Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
[8896] 405 410 415
[8897] Ser Ala
[8898] <210> 521
[8899] <211> 418
[8900] <212> PRT
[8901] <213> 人工序列
[8902] <220>
[8903] <223> 纳米抗体序列
[8904] <400> 521
[8905] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
[8906] 1 5 10 15
[8907] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[8908] 20 25 30
[8909] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[8910] 35 40 45
[8911] Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[8912] 50 55 60
[8913] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[8914] 65 70 75 80
[8915] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
[8916] 85 90 95
[8917] Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[8918] 100 105 110
[8919] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[8920] 115 120 125
[8921] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[8922] 130 135 140
[8923] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
[8924] 145 150 155 160
[8925] Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser
[8926] 165 170 175
[8927] Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
[8928] 180 185 190
[8929] Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile
[8930] 195 200 205

[8931] Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
[8932] 210 215 220
[8933] Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
[8934] 225 230 235 240
[8935] Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr
[8936] 245 250 255
[8937] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[8938] 260 265 270
[8939] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[8940] 275 280 285
[8941] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
[8942] 290 295 300
[8943] Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
[8944] 305 310 315 320
[8945] Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
[8946] 325 330 335
[8947] Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
[8948] 340 345 350
[8949] Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[8950] 355 360 365
[8951] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
[8952] 370 375 380
[8953] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
[8954] 385 390 395 400
[8955] Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
[8956] 405 410 415
[8957] Ser Ala
[8958] <210> 522
[8959] <211> 418
[8960] <212> PRT
[8961] <213> 人工序列
[8962] <220>
[8963] <223> 纳米抗体序列
[8964] <400> 522
[8965] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
[8966] 1 5 10 15
[8967] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[8968] 20 25 30
[8969] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

[8970] 35 40 45
[8971] Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[8972] 50 55 60
[8973] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[8974] 65 70 75 80
[8975] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
[8976] 85 90 95
[8977] Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[8978] 100 105 110
[8979] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[8980] 115 120 125
[8981] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[8982] 130 135 140
[8983] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
[8984] 145 150 155 160
[8985] Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser
[8986] 165 170 175
[8987] Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
[8988] 180 185 190
[8989] Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile
[8990] 195 200 205
[8991] Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
[8992] 210 215 220
[8993] Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
[8994] 225 230 235 240
[8995] Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr
[8996] 245 250 255
[8997] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[8998] 260 265 270
[8999] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[9000] 275 280 285
[9001] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
[9002] 290 295 300
[9003] Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
[9004] 305 310 315 320
[9005] Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
[9006] 325 330 335
[9007] Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
[9008] 340 345 350

[9009] Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[9010] 355 360 365
[9011] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
[9012] 370 375 380
[9013] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
[9014] 385 390 395 400
[9015] Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
[9016] 405 410 415
[9017] Ser Ala
[9018] <210> 523
[9019] <211> 116
[9020] <212> PRT
[9021] <213> 人工序列
[9022] <220>
[9023] <223> 纳米抗体序列
[9024] <400> 523
[9025] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
[9026] 1 5 10 15
[9027] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[9028] 20 25 30
[9029] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[9030] 35 40 45
[9031] Ala Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[9032] 50 55 60
[9033] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[9034] 65 70 75 80
[9035] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
[9036] 85 90 95
[9037] Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[9038] 100 105 110
[9039] Thr Val Ser Ser
[9040] 115
[9041] <210> 524
[9042] <211> 116
[9043] <212> PRT
[9044] <213> 人工序列
[9045] <220>
[9046] <223> 纳米抗体序列
[9047] <400> 524

[9048] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
[9049] 1 5 10 15
[9050] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[9051] 20 25 30
[9052] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[9053] 35 40 45
[9054] Ala Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[9055] 50 55 60
[9056] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[9057] 65 70 75 80
[9058] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
[9059] 85 90 95
[9060] Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[9061] 100 105 110
[9062] Thr Val Ser Ser
[9063] 115
[9064] <210> 525
[9065] <211> 116
[9066] <212> PRT
[9067] <213> 人工序列
[9068] <220>
[9069] <223> 纳米抗体序列
[9070] <400> 525
[9071] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
[9072] 1 5 10 15
[9073] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[9074] 20 25 30
[9075] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[9076] 35 40 45
[9077] Ala Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[9078] 50 55 60
[9079] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[9080] 65 70 75 80
[9081] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
[9082] 85 90 95
[9083] Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[9084] 100 105 110
[9085] Thr Val Ser Ser
[9086] 115

[9087] <210> 526
[9088] <211> 116
[9089] <212> PRT
[9090] <213> 人工序列
[9091] <220>
[9092] <223> 纳米抗体序列
[9093] <400> 526
[9094] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
[9095] 1 5 10 15
[9096] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[9097] 20 25 30
[9098] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[9099] 35 40 45
[9100] Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[9101] 50 55 60
[9102] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[9103] 65 70 75 80
[9104] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
[9105] 85 90 95
[9106] Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[9107] 100 105 110
[9108] Thr Val Ser Ser
[9109] 115
[9110] <210> 527
[9111] <211> 116
[9112] <212> PRT
[9113] <213> 人工序列
[9114] <220>
[9115] <223> 纳米抗体序列
[9116] <400> 527
[9117] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
[9118] 1 5 10 15
[9119] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[9120] 20 25 30
[9121] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[9122] 35 40 45
[9123] Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[9124] 50 55 60
[9125] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

[9126] 65 70 75 80
[9127] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
[9128] 85 90 95
[9129] Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[9130] 100 105 110
[9131] Thr Val Ser Ser
[9132] 115
[9133] <210> 528
[9134] <211> 116
[9135] <212> PRT
[9136] <213> 人工序列
[9137] <220>
[9138] <223> 纳米抗体序列
[9139] <400> 528
[9140] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
[9141] 1 5 10 15
[9142] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[9143] 20 25 30
[9144] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[9145] 35 40 45
[9146] Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[9147] 50 55 60
[9148] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[9149] 65 70 75 80
[9150] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
[9151] 85 90 95
[9152] Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[9153] 100 105 110
[9154] Thr Val Ser Ser
[9155] 115
[9156] <210> 529
[9157] <211> 116
[9158] <212> PRT
[9159] <213> 人工序列
[9160] <220>
[9161] <223> 纳米抗体序列
[9162] <400> 529
[9163] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
[9164] 1 5 10 15

[9165] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[9166] 20 25 30
[9167] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[9168] 35 40 45
[9169] Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[9170] 50 55 60
[9171] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[9172] 65 70 75 80
[9173] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
[9174] 85 90 95
[9175] Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[9176] 100 105 110
[9177] Thr Val Ser Ser
[9178] 115
[9179] <210> 530
[9180] <211> 116
[9181] <212> PRT
[9182] <213> 人工序列
[9183] <220>
[9184] <223> 纳米抗体序列
[9185] <400> 530
[9186] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
[9187] 1 5 10 15
[9188] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[9189] 20 25 30
[9190] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[9191] 35 40 45
[9192] Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[9193] 50 55 60
[9194] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[9195] 65 70 75 80
[9196] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
[9197] 85 90 95
[9198] Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[9199] 100 105 110
[9200] Thr Val Ser Ser
[9201] 115
[9202] <210> 531
[9203] <211> 116

[9204] <212> PRT
[9205] <213> 人工序列
[9206] <220>
[9207] <223> 纳米抗体序列
[9208] <400> 531
[9209] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
[9210] 1 5 10 15
[9211] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[9212] 20 25 30
[9213] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[9214] 35 40 45
[9215] Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[9216] 50 55 60
[9217] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[9218] 65 70 75 80
[9219] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
[9220] 85 90 95
[9221] Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[9222] 100 105 110
[9223] Thr Val Ser Ser
[9224] 115
[9225] <210> 532
[9226] <211> 116
[9227] <212> PRT
[9228] <213> 人工序列
[9229] <220>
[9230] <223> 纳米抗体序列
[9231] <400> 532
[9232] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
[9233] 1 5 10 15
[9234] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[9235] 20 25 30
[9236] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[9237] 35 40 45
[9238] Ala Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[9239] 50 55 60
[9240] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[9241] 65 70 75 80
[9242] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser

[9243] 85 90 95

[9244] Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

[9245] 100 105 110

[9246] Thr Val Ser Ser

[9247] 115

[9248] <210> 533

[9249] <211> 116

[9250] <212> PRT

[9251] <213> 人工序列

[9252] <220>

[9253] <223> 纳米抗体序列

[9254] <400> 533

[9255] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

[9256] 1 5 10 15

[9257] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

[9258] 20 25 30

[9259] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

[9260] 35 40 45

[9261] Ala Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[9262] 50 55 60

[9263] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

[9264] 65 70 75 80

[9265] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser

[9266] 85 90 95

[9267] Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

[9268] 100 105 110

[9269] Thr Val Ser Ser

[9270] 115

[9271] <210> 534

[9272] <211> 116

[9273] <212> PRT

[9274] <213> 人工序列

[9275] <220>

[9276] <223> 纳米抗体序列

[9277] <400> 534

[9278] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

[9279] 1 5 10 15

[9280] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

[9281] 20 25 30

[9282] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[9283] 35 40 45
[9284] Ala Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[9285] 50 55 60
[9286] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[9287] 65 70 75 80
[9288] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
[9289] 85 90 95
[9290] Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[9291] 100 105 110
[9292] Thr Val Ser Ser
[9293] 115
[9294] <210> 535
[9295] <211> 116
[9296] <212> PRT
[9297] <213> 人工序列
[9298] <220>
[9299] <223> 纳米抗体序列
[9300] <400> 535
[9301] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
[9302] 1 5 10 15
[9303] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[9304] 20 25 30
[9305] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[9306] 35 40 45
[9307] Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[9308] 50 55 60
[9309] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[9310] 65 70 75 80
[9311] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
[9312] 85 90 95
[9313] Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[9314] 100 105 110
[9315] Thr Val Ser Ser
[9316] 115
[9317] <210> 536
[9318] <211> 116
[9319] <212> PRT
[9320] <213> 人工序列

[9321] <220>

[9322] <223> 纳米抗体序列

[9323] <400> 536

[9324] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

[9325] 1 5 10 15

[9326] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

[9327] 20 25 30

[9328] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

[9329] 35 40 45

[9330] Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[9331] 50 55 60

[9332] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

[9333] 65 70 75 80

[9334] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser

[9335] 85 90 95

[9336] Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

[9337] 100 105 110

[9338] Thr Val Ser Ser

[9339] 115

[9340] <210> 537

[9341] <211> 116

[9342] <212> PRT

[9343] <213> 人工序列

[9344] <220>

[9345] <223> 纳米抗体序列

[9346] <400> 537

[9347] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

[9348] 1 5 10 15

[9349] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

[9350] 20 25 30

[9351] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

[9352] 35 40 45

[9353] Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[9354] 50 55 60

[9355] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

[9356] 65 70 75 80

[9357] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser

[9358] 85 90 95

[9359] Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

[9360] 100 105 110
[9361] Thr Val Ser Ser
[9362] 115
[9363] <210> 538
[9364] <211> 116
[9365] <212> PRT
[9366] <213> 人工序列
[9367] <220>
[9368] <223> 纳米抗体序列
[9369] <400> 538
[9370] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
[9371] 1 5 10 15
[9372] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[9373] 20 25 30
[9374] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[9375] 35 40 45
[9376] Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[9377] 50 55 60
[9378] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[9379] 65 70 75 80
[9380] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
[9381] 85 90 95
[9382] Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[9383] 100 105 110
[9384] Thr Val Ser Ser
[9385] 115
[9386] <210> 539
[9387] <211> 116
[9388] <212> PRT
[9389] <213> 人工序列
[9390] <220>
[9391] <223> 纳米抗体序列
[9392] <400> 539
[9393] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
[9394] 1 5 10 15
[9395] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[9396] 20 25 30
[9397] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[9398] 35 40 45

[9399] Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[9400] 50 55 60
[9401] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[9402] 65 70 75 80
[9403] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
[9404] 85 90 95
[9405] Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[9406] 100 105 110
[9407] Thr Val Ser Ser
[9408] 115
[9409] <210> 540
[9410] <211> 116
[9411] <212> PRT
[9412] <213> 人工序列
[9413] <220>
[9414] <223> 纳米抗体序列
[9415] <400> 540
[9416] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
[9417] 1 5 10 15
[9418] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
[9419] 20 25 30
[9420] Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
[9421] 35 40 45
[9422] Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[9423] 50 55 60
[9424] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[9425] 65 70 75 80
[9426] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
[9427] 85 90 95
[9428] Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[9429] 100 105 110
[9430] Thr Val Ser Ser
[9431] 115
[9432] <210> 541
[9433] <211> 9
[9434] <212> PRT
[9435] <213> 人工序列
[9436] <220>
[9437] <223> CDR2序列

[9438] <400> 541
[9439] Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile Asn
[9440] 1 5
[9441] <210> 542
[9442] <211> 9
[9443] <212> PRT
[9444] <213> 人工序列
[9445] <220>
[9446] <223> CDR2序列
[9447] <400> 542
[9448] Arg Ile Arg Glu Gly Gly Ser Ile Asn
[9449] 1 5
[9450] <210> 543
[9451] <211> 9
[9452] <212> PRT
[9453] <213> 人工序列
[9454] <220>
[9455] <223> CDR2序列
[9456] <400> 543
[9457] Arg Ile Arg Phe Gly Gly Ser Ile Asn
[9458] 1 5
[9459] <210> 544
[9460] <211> 9
[9461] <212> PRT
[9462] <213> 人工序列
[9463] <220>
[9464] <223> CDR2序列
[9465] <400> 544
[9466] Arg Ile Arg Gly Gly Gly Ser Ile Asn
[9467] 1 5
[9468] <210> 545
[9469] <211> 9
[9470] <212> PRT
[9471] <213> 人工序列
[9472] <220>
[9473] <223> CDR2序列
[9474] <400> 545
[9475] Arg Ile Arg His Gly Gly Ser Ile Asn
[9476] 1 5

[9477] <210> 546
[9478] <211> 9
[9479] <212> PRT
[9480] <213> 人工序列
[9481] <220>
[9482] <223> CDR2序列
[9483] <400> 546
[9484] Arg Ile Arg Lys Gly Gly Ser Ile Asn
[9485] 1 5
[9486] <210> 547
[9487] <211> 9
[9488] <212> PRT
[9489] <213> 人工序列
[9490] <220>
[9491] <223> CDR2序列
[9492] <400> 547
[9493] Arg Ile Arg Leu Gly Gly Ser Ile Asn
[9494] 1 5
[9495] <210> 548
[9496] <211> 9
[9497] <212> PRT
[9498] <213> 人工序列
[9499] <220>
[9500] <223> CDR2序列
[9501] <400> 548
[9502] Arg Ile Arg Pro Gly Gly Ser Ile Asn
[9503] 1 5
[9504] <210> 549
[9505] <211> 9
[9506] <212> PRT
[9507] <213> 人工序列
[9508] <220>
[9509] <223> CDR2序列
[9510] <400> 549
[9511] Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile Asn
[9512] 1 5
[9513] <210> 550
[9514] <211> 9
[9515] <212> PRT

[9516] <213> 人工序列
[9517] <220>
[9518] <223> CDR2序列
[9519] <400> 550
[9520] Arg Ile Arg Arg Gly Gly Ser Ile Asn
[9521] 1 5
[9522] <210> 551
[9523] <211> 9
[9524] <212> PRT
[9525] <213> 人工序列
[9526] <220>
[9527] <223> CDR2序列
[9528] <400> 551
[9529] Arg Ile Arg Thr Gly Gly Ser Ile Asn
[9530] 1 5
[9531] <210> 552
[9532] <211> 9
[9533] <212> PRT
[9534] <213> 人工序列
[9535] <220>
[9536] <223> CDR2序列
[9537] <400> 552
[9538] Arg Ile Arg Val Gly Gly Ser Ile Asn
[9539] 1 5
[9540] <210> 553
[9541] <211> 9
[9542] <212> PRT
[9543] <213> 人工序列
[9544] <220>
[9545] <223> CDR2序列
[9546] <400> 553
[9547] Arg Ile Arg Trp Gly Gly Ser Ile Asn
[9548] 1 5
[9549] <210> 554
[9550] <211> 9
[9551] <212> PRT
[9552] <213> 人工序列
[9553] <220>
[9554] <223> CDR2序列

[9555] <400> 554
[9556] Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile Asn
[9557] 1 5
[9558] <210> 555
[9559] <211> 9
[9560] <212> PRT
[9561] <213> 人工序列
[9562] <220>
[9563] <223> CDR2序列
[9564] <400> 555
[9565] Arg Ile Arg Ile Gly Gly Ser Ile Asn
[9566] 1 5
[9567] <210> 556
[9568] <211> 25
[9569] <212> PRT
[9570] <213> 人工序列
[9571] <220>
[9572] <223> 框架1序列
[9573] <400> 556
[9574] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
[9575] 1 5 10 15
[9576] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser
[9577] 20 25
[9578] <210> 557
[9579] <211> 39
[9580] <212> PRT
[9581] <213> 人工序列
[9582] <220>
[9583] <223> 框架3序列
[9584] <400> 557
[9585] Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
[9586] 1 5 10 15
[9587] Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
[9588] 20 25 30
[9589] Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Gly
[9590] 35
[9591] <210> 558
[9592] <211> 39
[9593] <212> PRT

[9594] <213> 人工序列

[9595] <220>

[9596] <223> 框架3序列

[9597] <400> 558

[9598] Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser

[9599] 1 5 10 15

[9600] Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr

[9601] 20 25 30

[9602] Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Ser

[9603] 35

[9604] <210> 559

[9605] <211> 25

[9606] <212> PRT

[9607] <213> 人工序列

[9608] <220>

[9609] <223> 框架1序列

[9610] <400> 559

[9611] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

[9612] 1 5 10 15

[9613] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser

[9614] 20 25

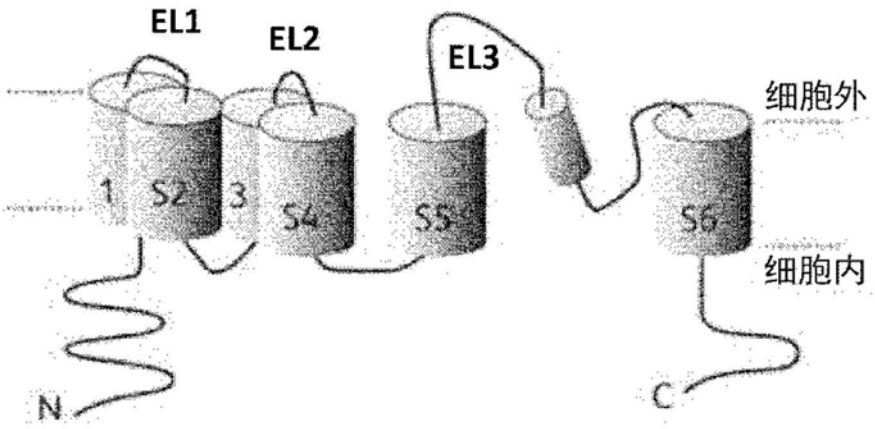

EL1
EL2
EL3
细胞外
细胞内
1
S2
3
S4
S5
S6
N
C

图1

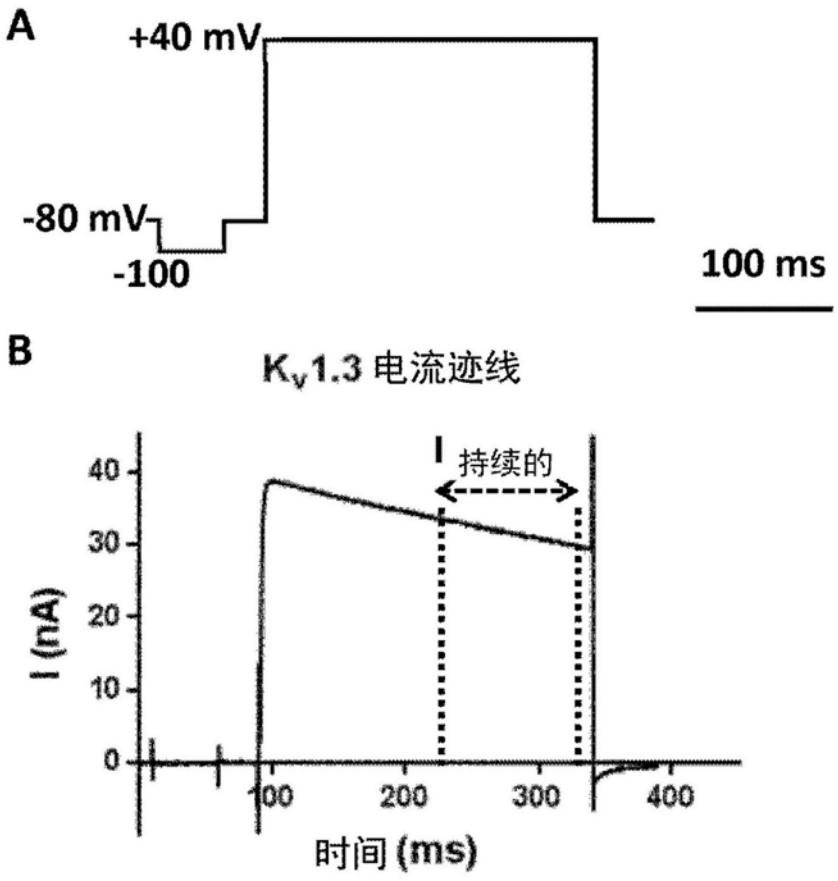
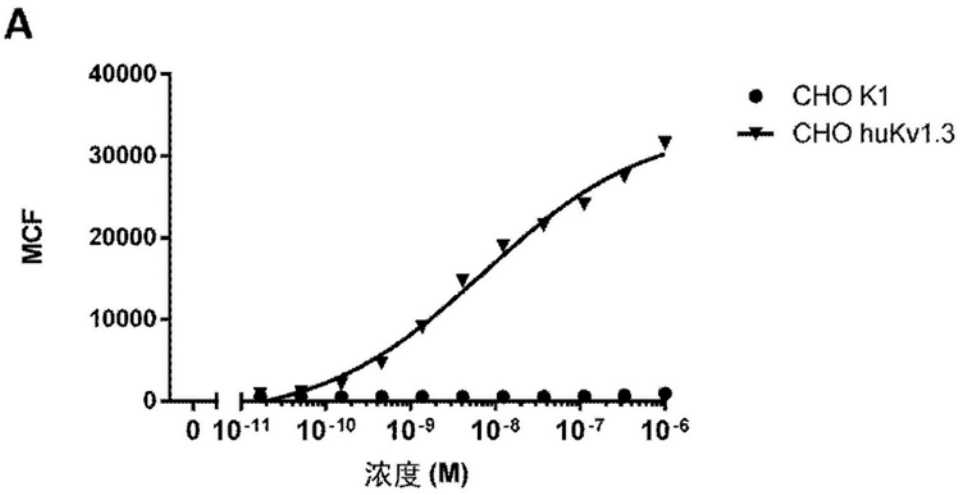
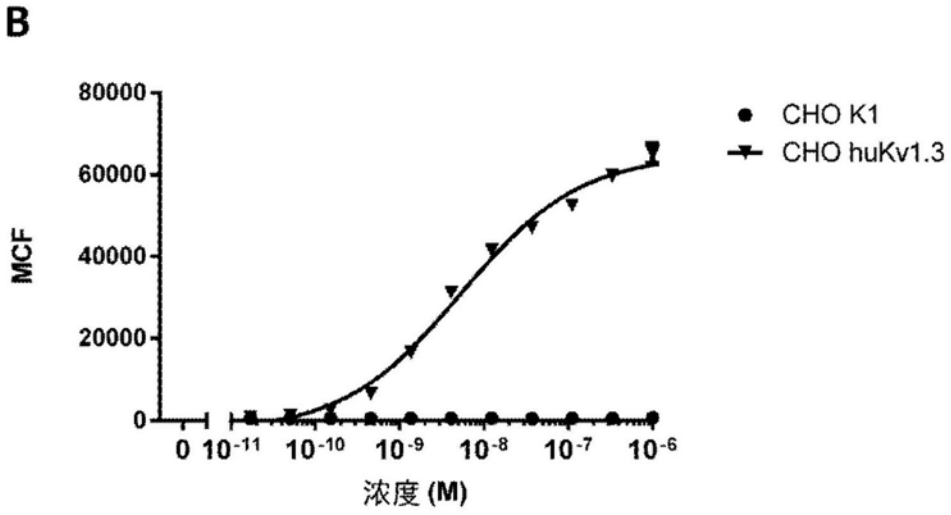
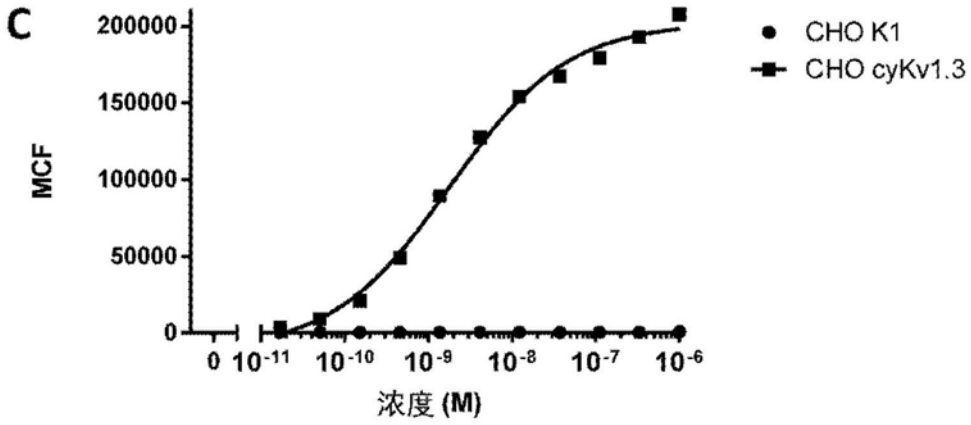
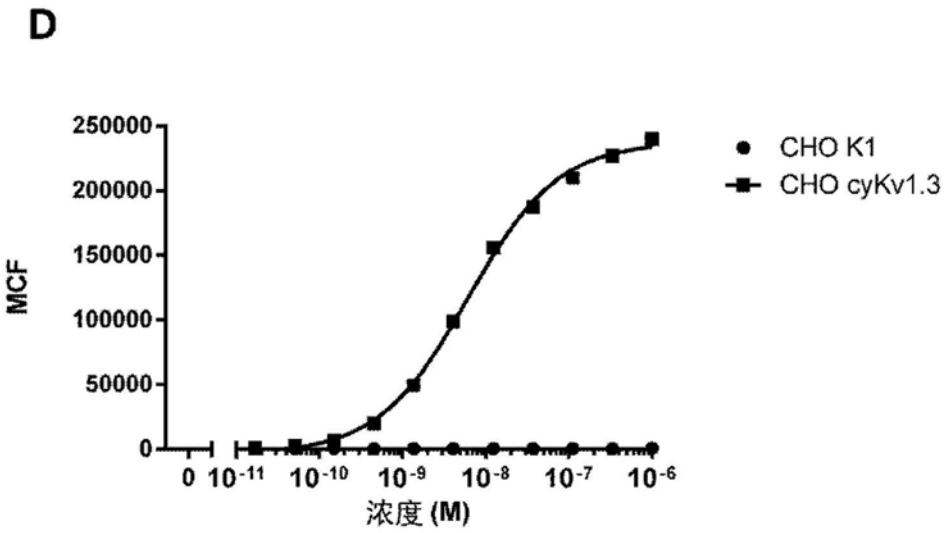

A
+40 mV
-80 mV
-100
100 ms
B
K_v1.3 电流迹线
I 持续的
I (nA)
40
30
20
10
0
100
200
300
400
时间 (ms)

图2


A
40000
30000
20000
10000
0
MCF
0 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7 10-6
浓度 (M)
CHO K1
CHO huKv1.3


B
80000
60000
40000
20000
0
MCF
0 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7 10-6
浓度 (M)
CHO K1
CHO huKv1.3


C
200000
150000
100000
50000
0
MCF
0 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7 10-6
浓度 (M)
CHO K1
CHO cyKv1.3


D
250000
200000
150000
100000
50000
0
MCF
0 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7 10-6
浓度 (M)
CHO K1
CHO cyKv1.3

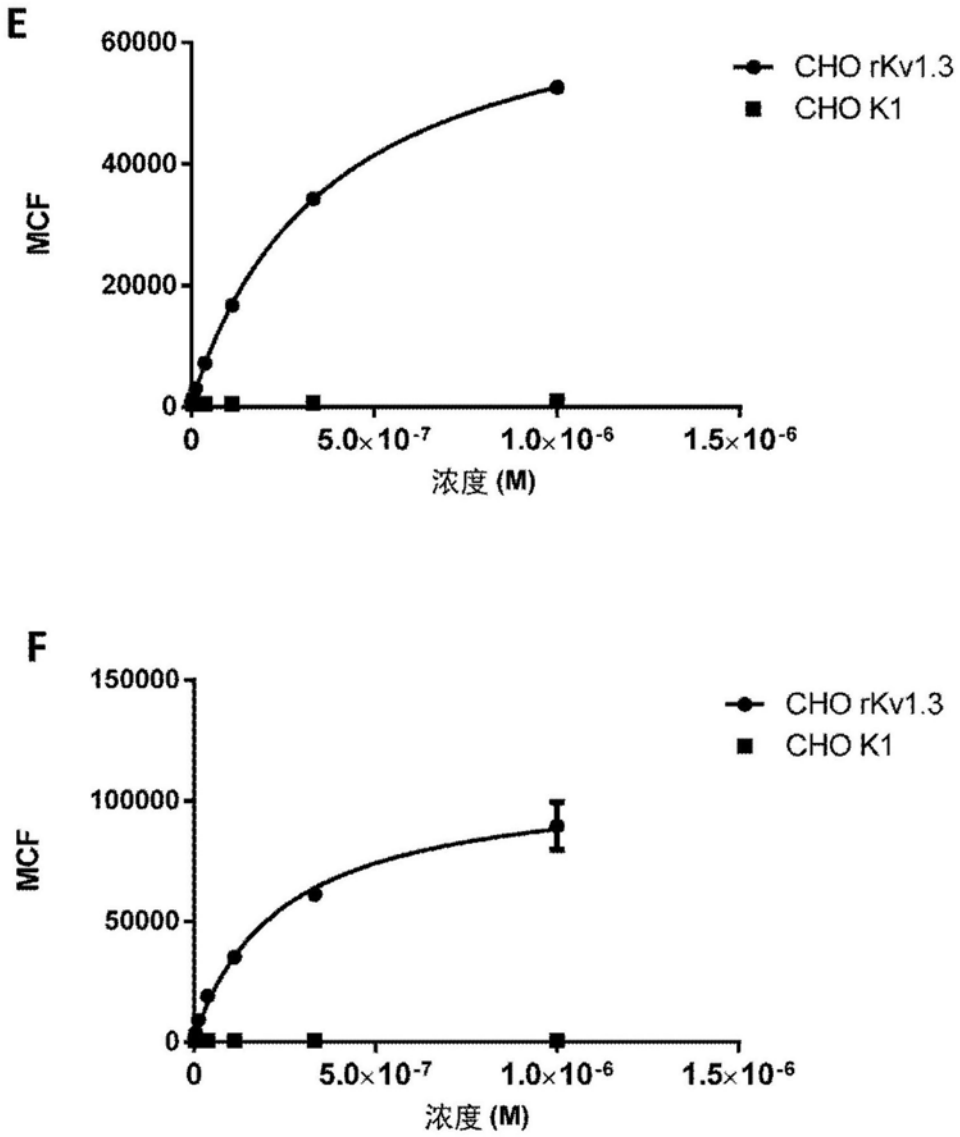

E
60000
40000
20000
0
MCF
0
5.0×10-7
1.0×10-6
1.5×10-6
浓度 (M)
CHO rKv1.3
CHO K1
F
150000
100000
50000
0
MCF
0
5.0×10-7
1.0×10-6
1.5×10-6
浓度 (M)
CHO rKv1.3
CHO K1

图3

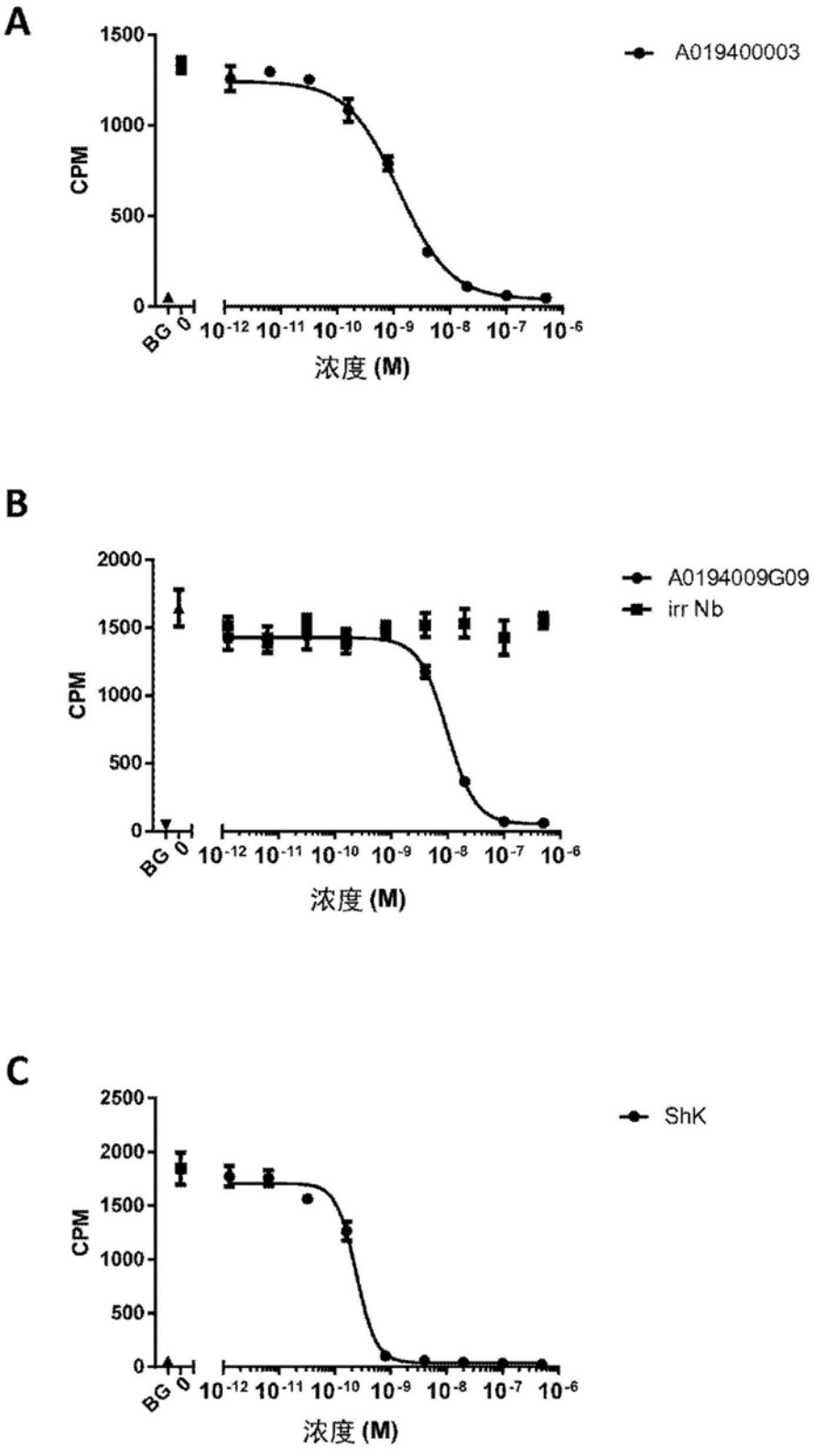

A
1500
1000
500
0
CPM
BG 0
10-12 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7 10-6
浓度 (M)
A019400003
B
2000
1500
1000
500
0
CPM
BG 0
10-12 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7 10-6
浓度 (M)
A0194009G09
irr Nb
C
2500
2000
1500
1000
500
0
CPM
BG 0
10-12 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7 10-6
浓度 (M)
ShK

图4

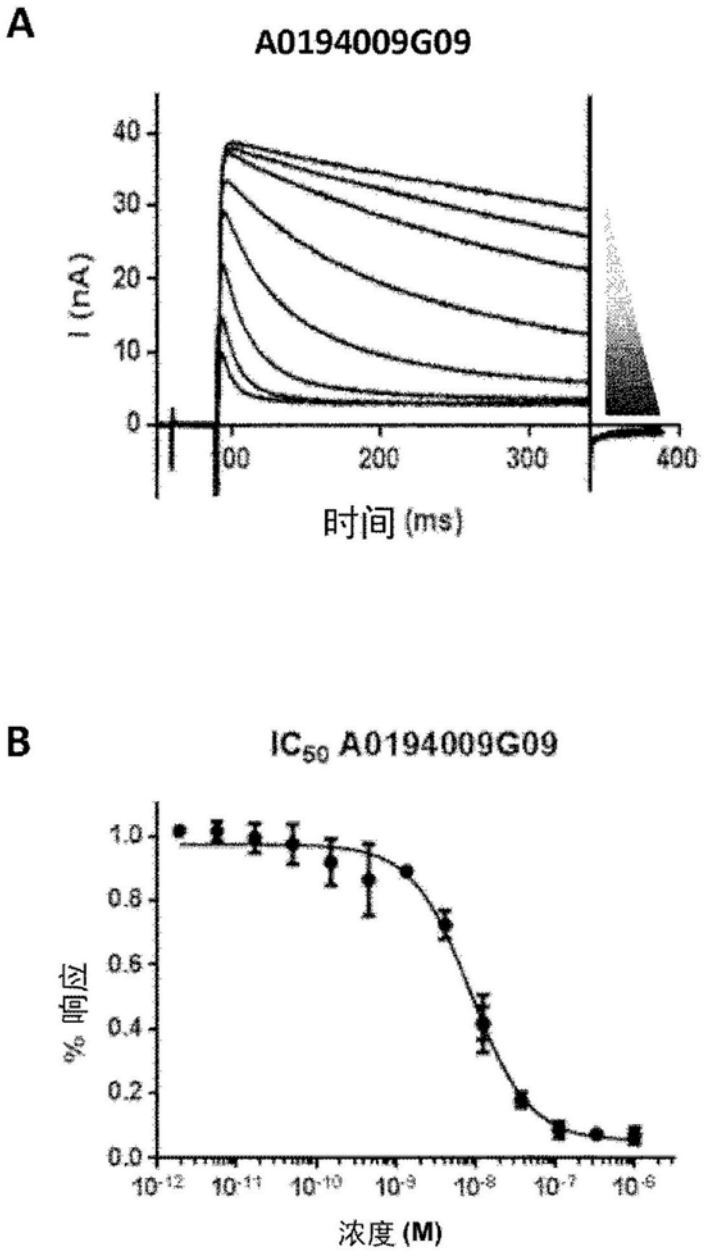

A
A0194009G09
I (nA)
40
30
20
10
0
100
200
300
400
时间 (ms)
B
IC50 A0194009G09
% 响应
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
10-12
10-11
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
浓度 (M)

图5

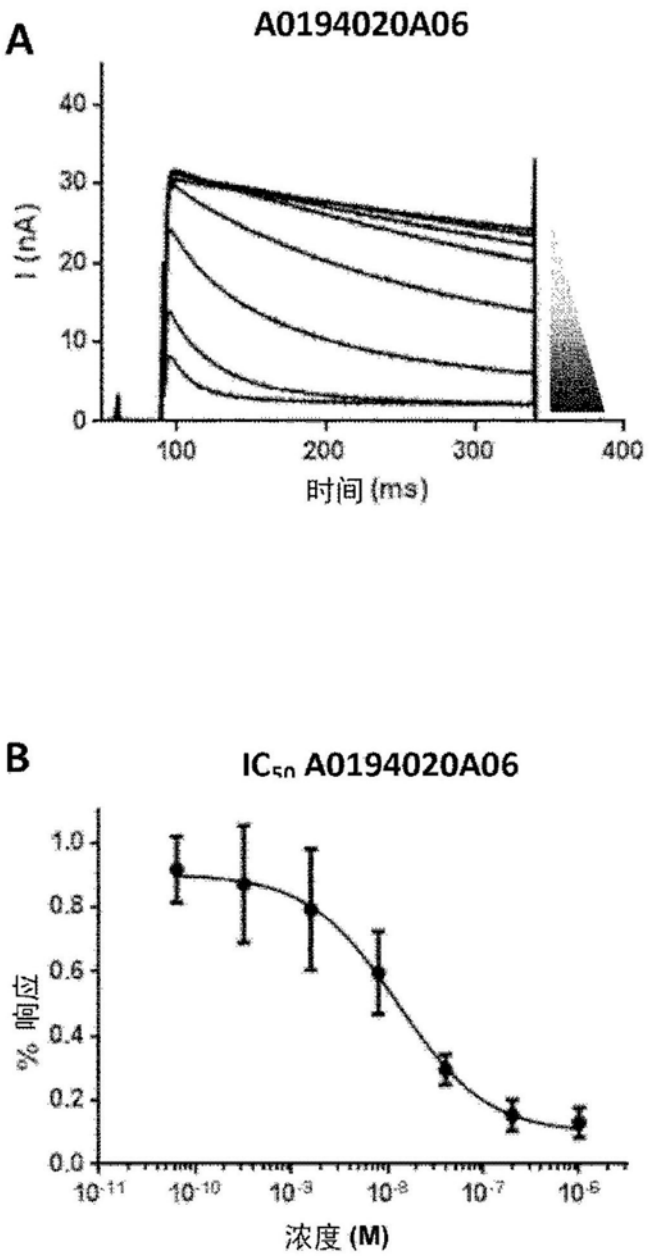

A
A0194020A06
I (nA)
40
30
20
10
0
100
200
300
400
时间 (ms)
B
IC50 A0194020A06
% 响应
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
10-11
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
浓度 (M)

图6

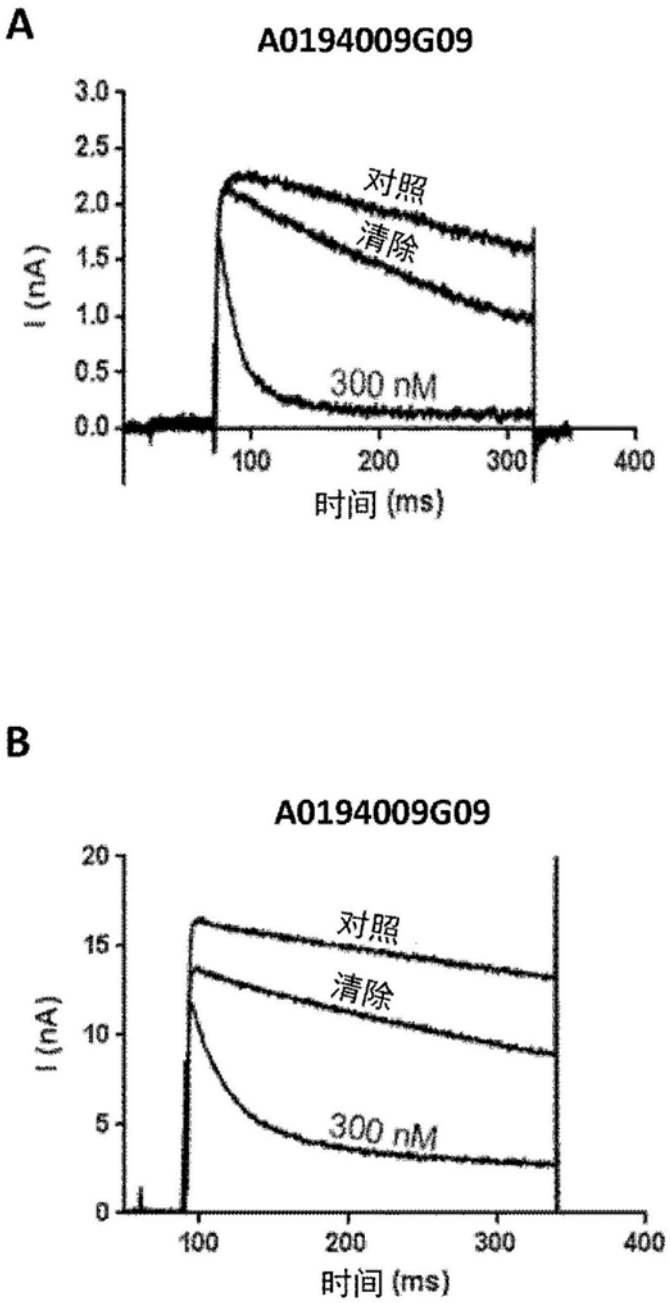

A
A0194009G09
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
I (nA)
对照
清除
300 nM
100
200
300
400
时间 (ms)
B
A0194009G09
20
15
10
5
0
I (nA)
对照
清除
300 nM
100
200
300
400
时间 (ms)

图7

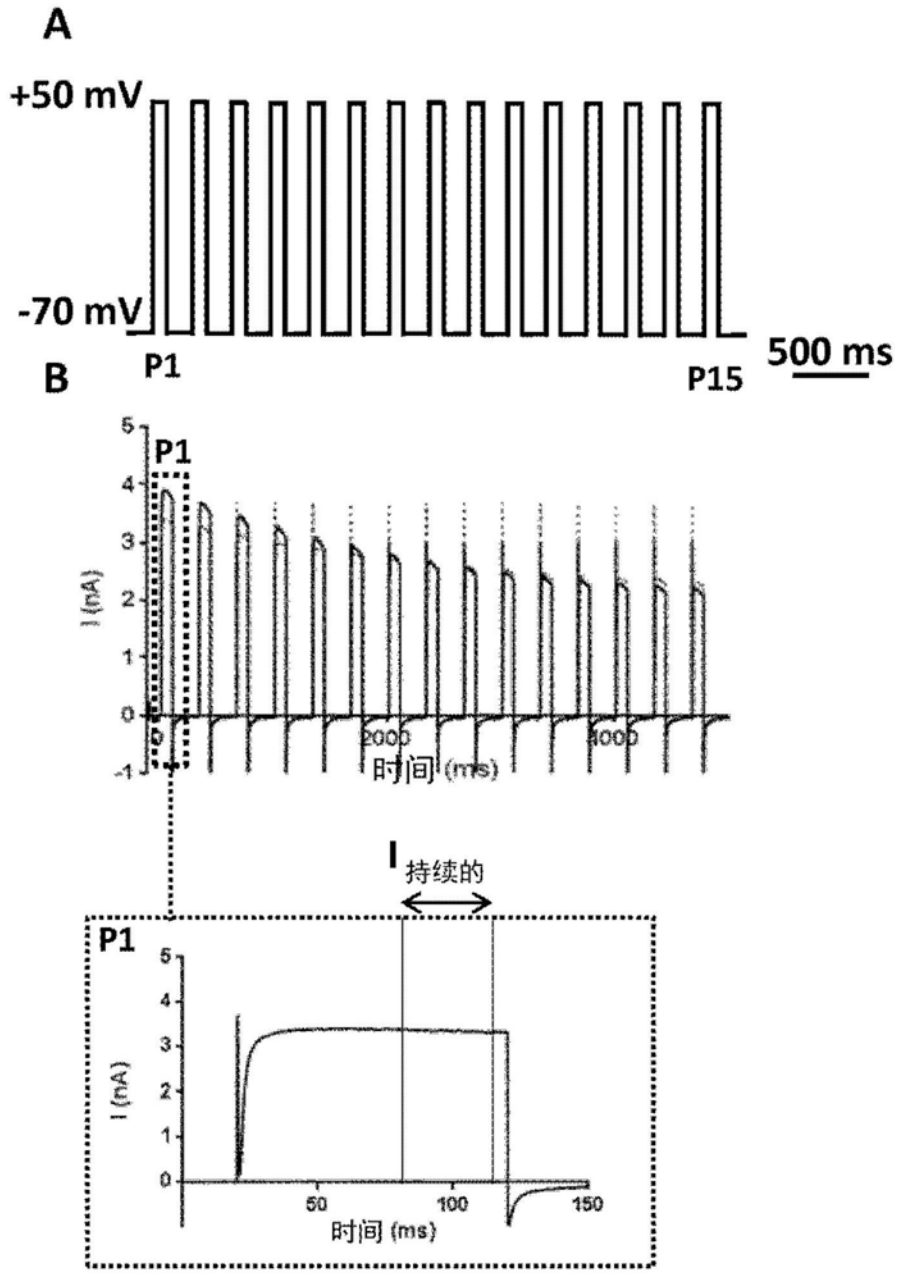


图8

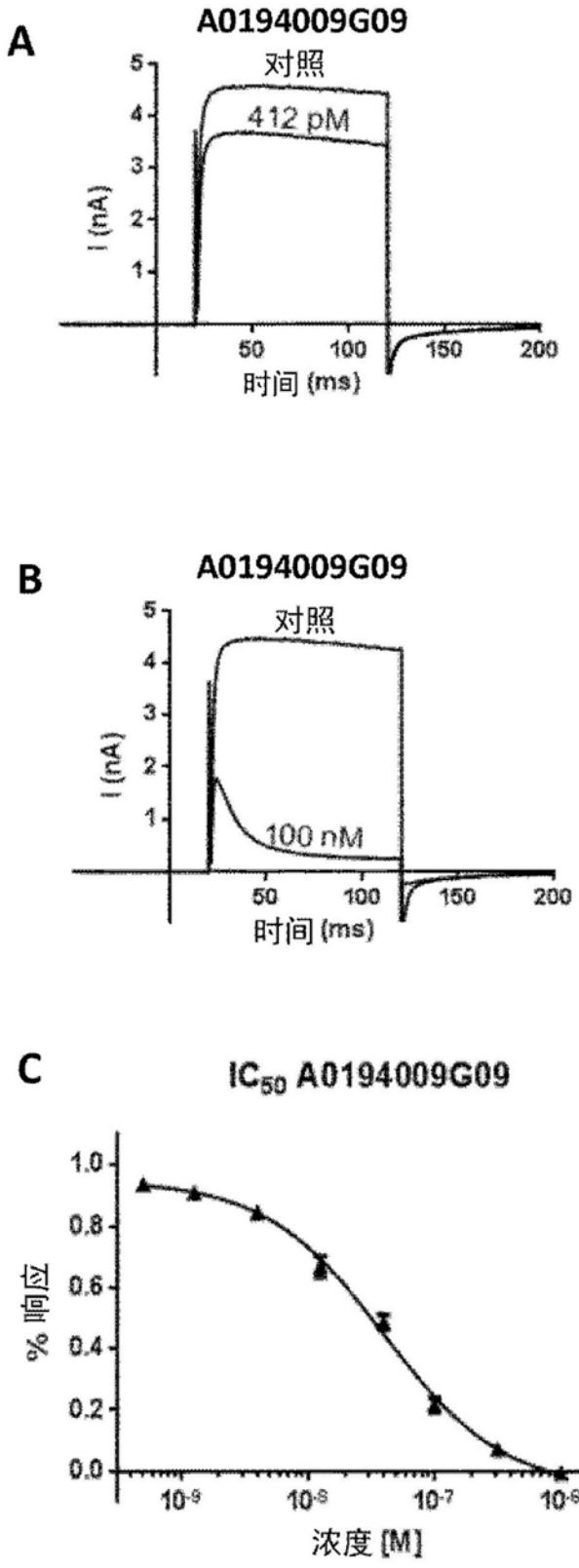

A
A0194009G09
对照
412 pM
I (nA)
时间 (ms)
B
A0194009G09
对照
100 nM
I (nA)
时间 (ms)
C
IC50 A0194009G09
% 响应
浓度 [M]

图9

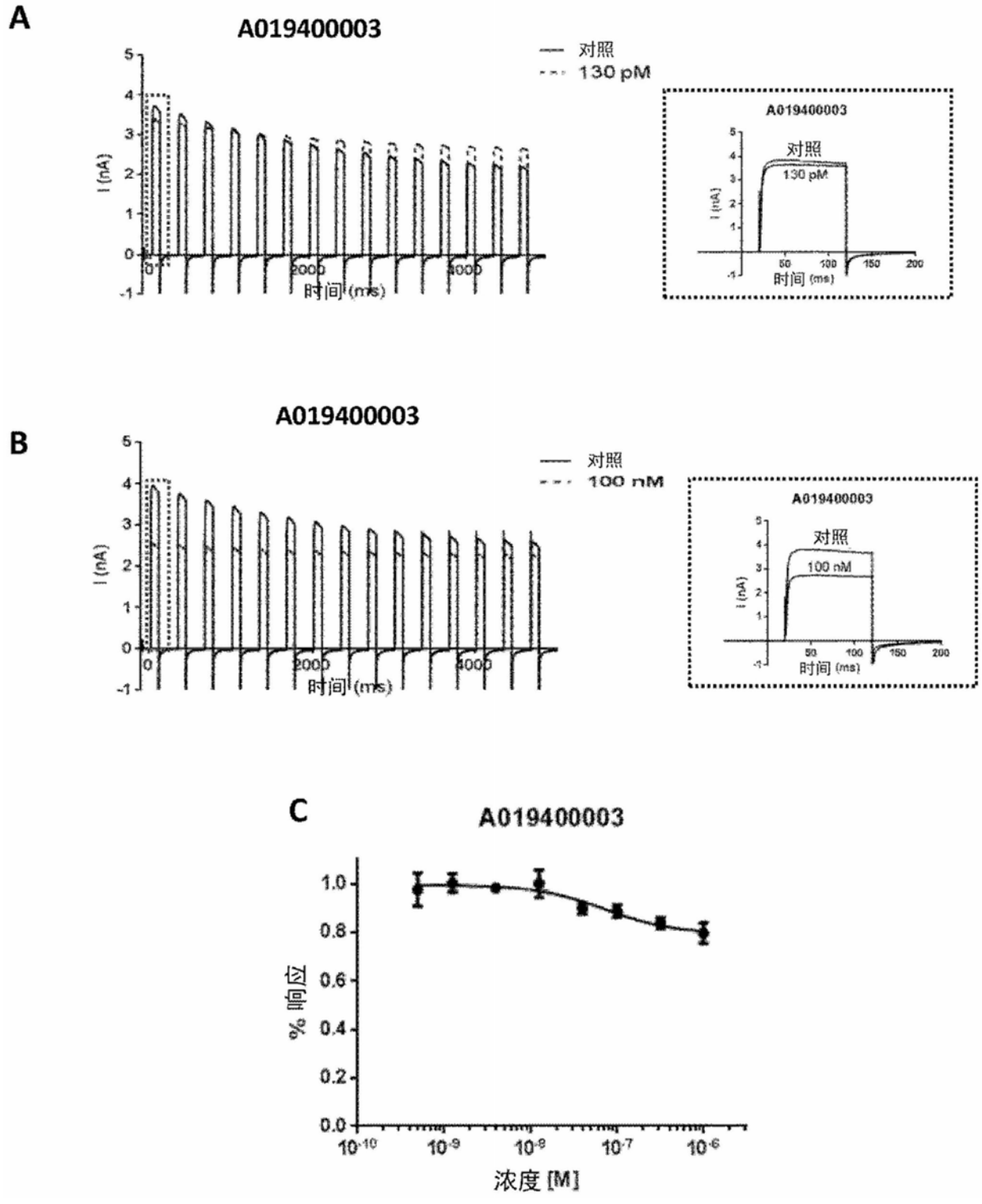
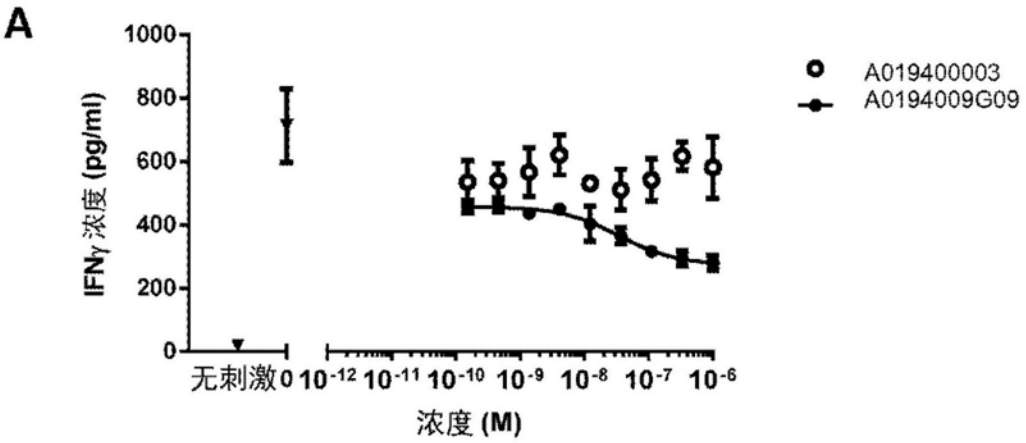
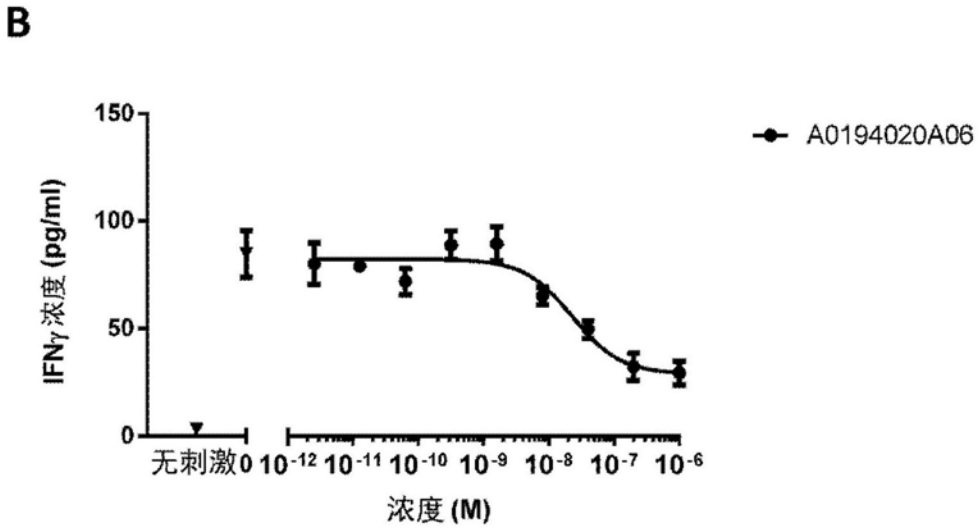

A
A019400003
对照
130 pM
I (nA)
时间 (ms)
B
A019400003
对照
100 nM
I (nA)
时间 (ms)
C
A019400003
% 响应
浓度 [M]

图10


A
1000
800
600
400
200
0
IFNγ 浓度 (pg/ml)
A019400003
A0194009G09
无刺激 0 10-12 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7 10-6
浓度 (M)


B
150
100
50
0
IFNγ 浓度 (pg/ml)
A0194020A06
无刺激 0 10-12 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7 10-6
浓度 (M)

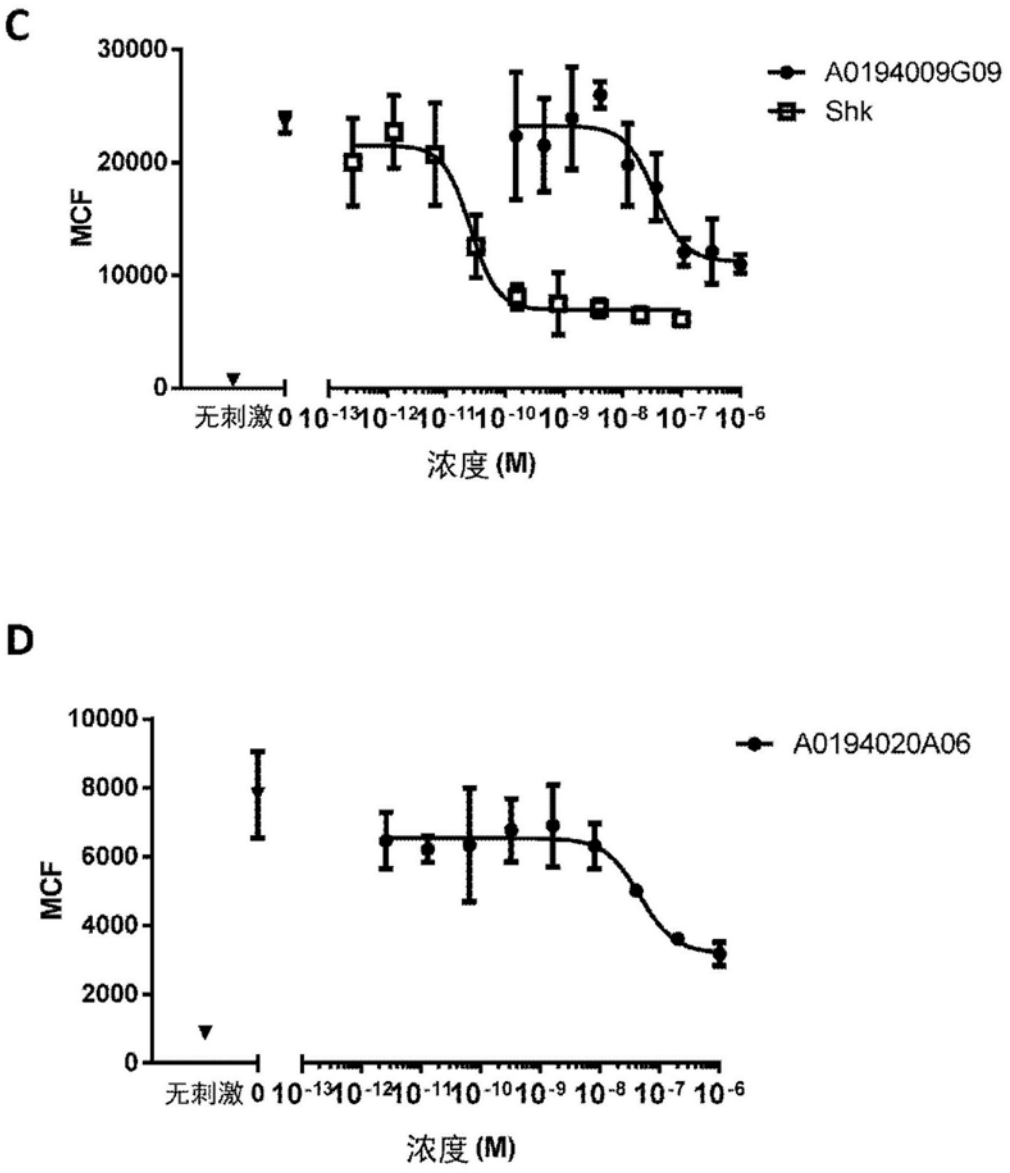
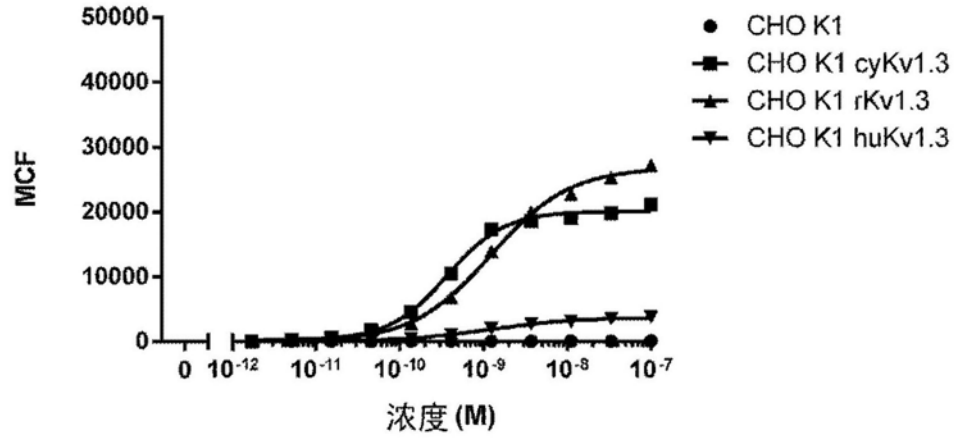
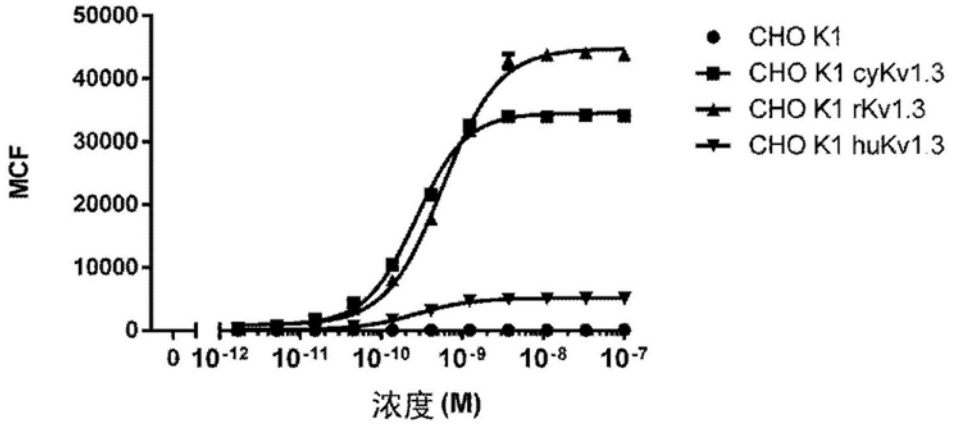

C
30000
20000
10000
0
MCF
A0194009G09
Shk
无刺激 0 10-13 10-12 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7 10-6
浓度 (M)
D
10000
8000
6000
4000
2000
0
MCF
A0194020A06
无刺激 0 10-13 10-12 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7 10-6
浓度 (M)

图11

A


50000
40000
30000
20000
10000
0
MCF
0 10-12 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7
浓度 (M)
CHO K1
CHO K1 cyKv1.3
CHO K1 rKv1.3
CHO K1 huKv1.3

B


50000
40000
30000
20000
10000
0
MCF
0 10-12 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7
浓度 (M)
CHO K1
CHO K1 cyKv1.3
CHO K1 rKv1.3
CHO K1 huKv1.3

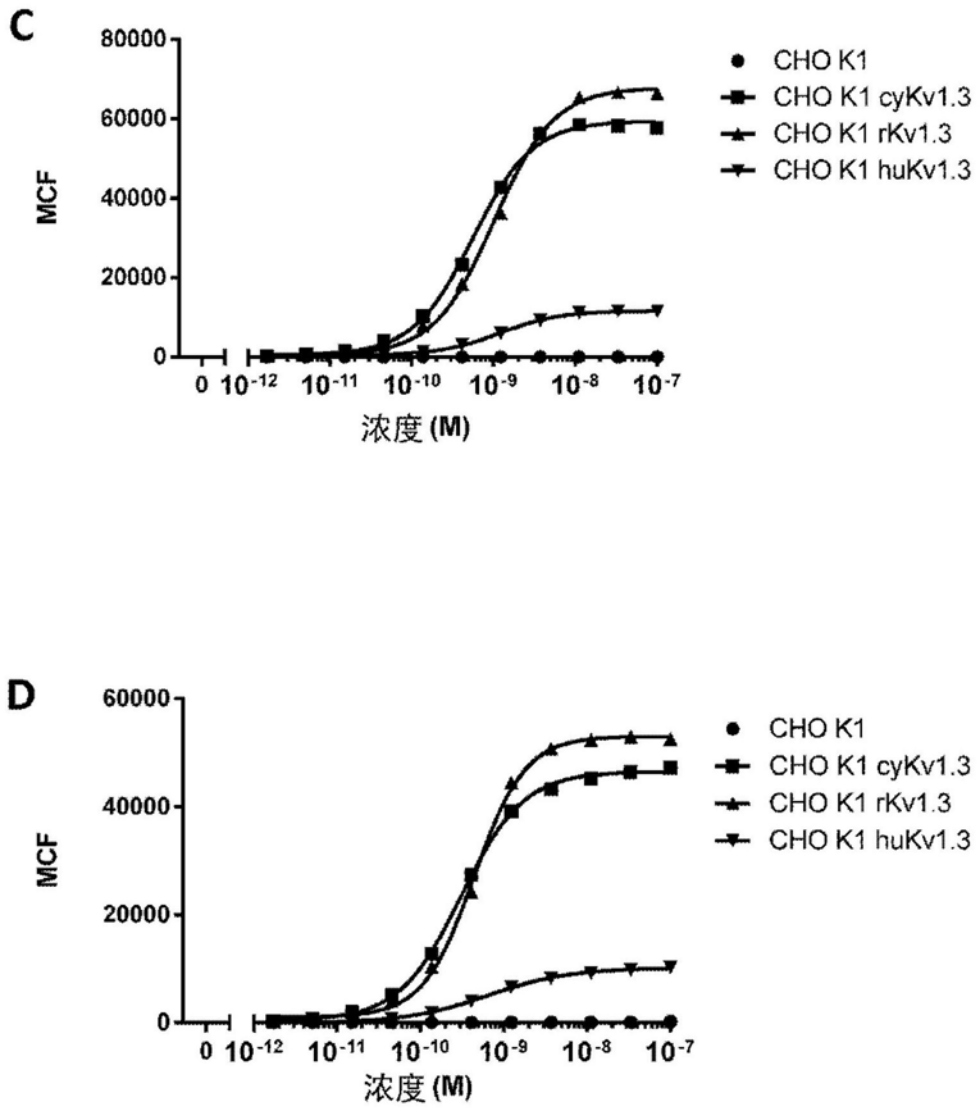
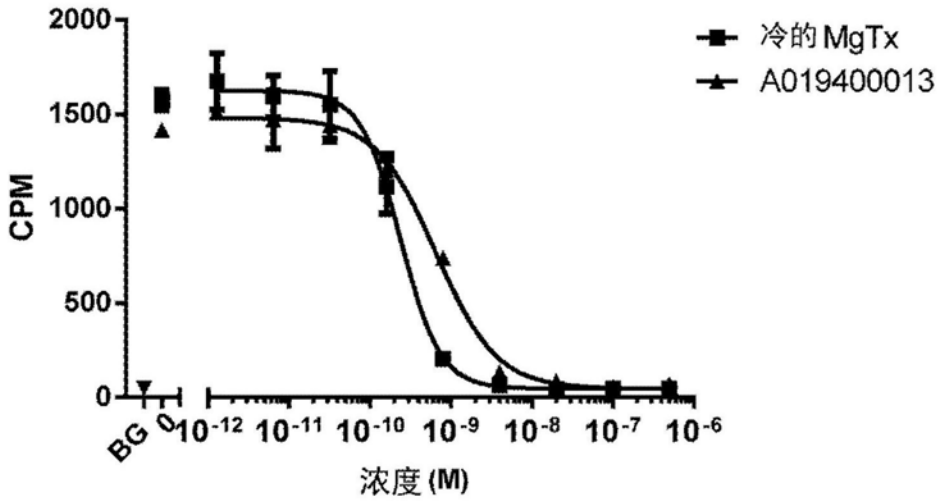
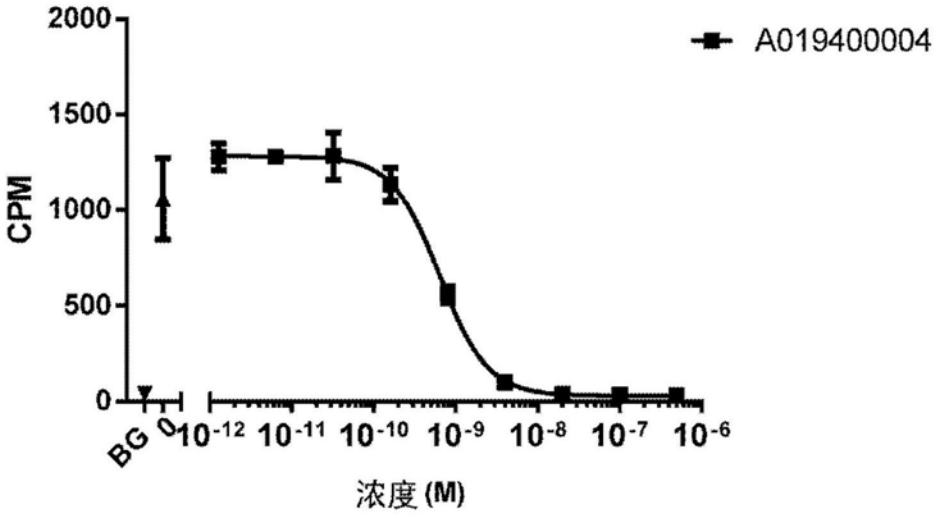

C
80000
60000
40000
20000
0
MCF
0 10-12 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7
浓度(M)
CHO K1
CHO K1 cyKv1.3
CHO K1 rKv1.3
CHO K1 huKv1.3
D
60000
40000
20000
0
MCF
0 10-12 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7
浓度(M)
CHO K1
CHO K1 cyKv1.3
CHO K1 rKv1.3
CHO K1 huKv1.3

图12

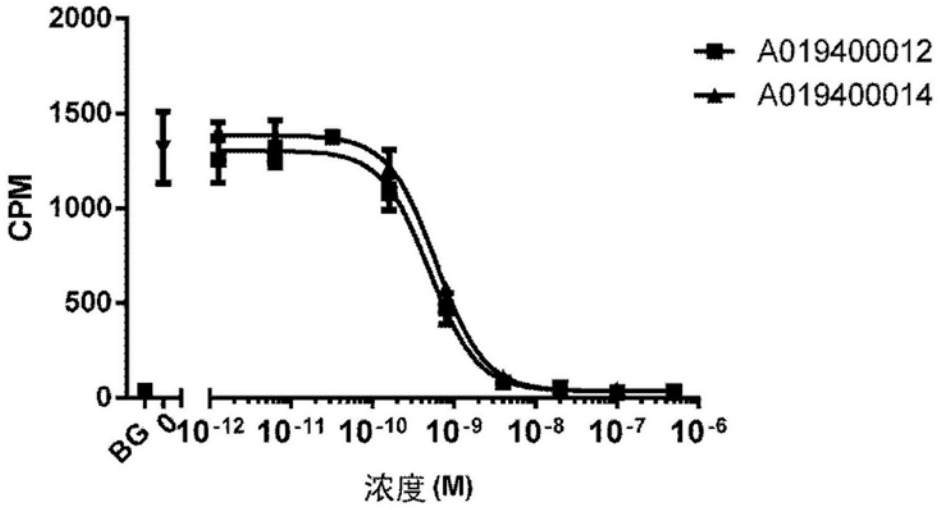
A


2000
1500
1000
500
0
CPM
BG
0
10-12
10-11
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
浓度(M)
冷的MgTx
A019400013

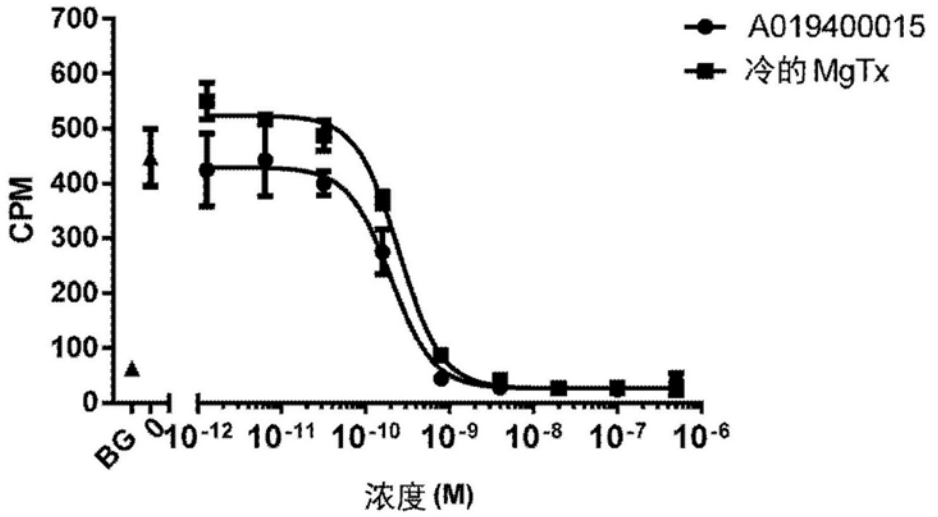
B


2000
1500
1000
500
0
CPM
BG
0
10-12
10-11
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
浓度(M)
A019400004

C


2000
1500
1000
500
0
CPM
BG
0
10-12
10-11
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
浓度 (M)
A019400012
A019400014

D


700
600
500
400
300
200
100
0
CPM
BG
0
10-12
10-11
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
浓度 (M)
A019400015
冷的 MgTx

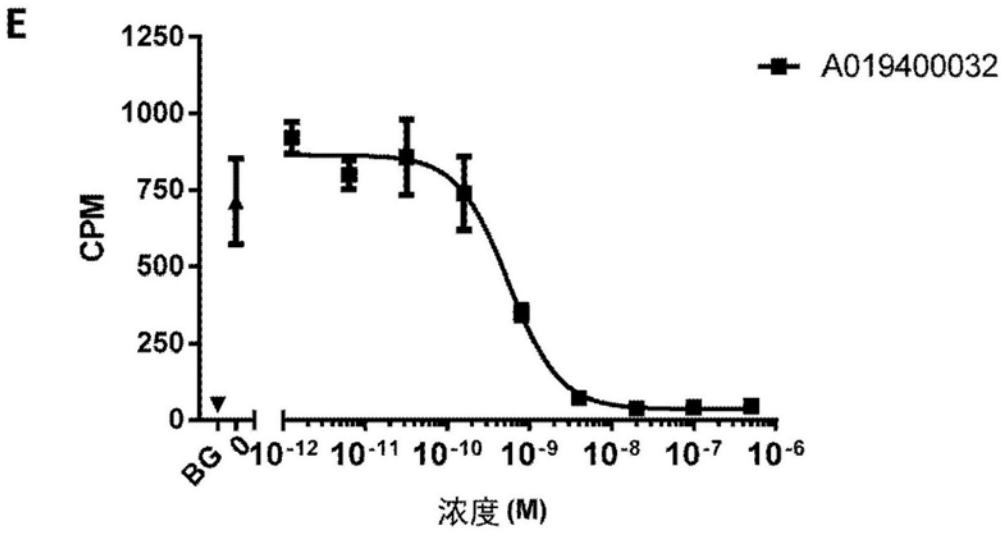

E
1250
1000
750
500
250
0
CPM
A019400032
BG
0
10-12
10-11
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
浓度(M)

图13

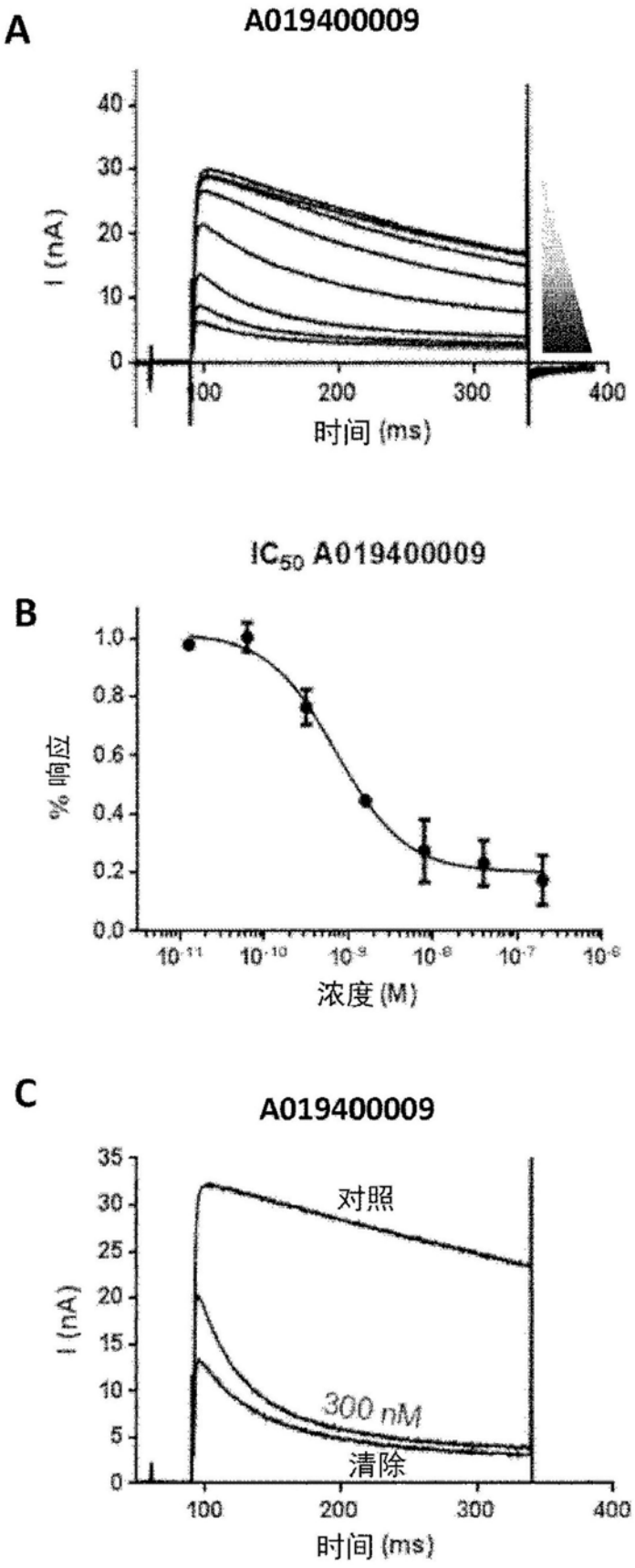

A
A019400009
I (nA)
时间 (ms)
IC50 A019400009
B
% 响应
浓度 (M)
C
A019400009
对照
300 nM
清除
I (nA)
时间 (ms)

图14

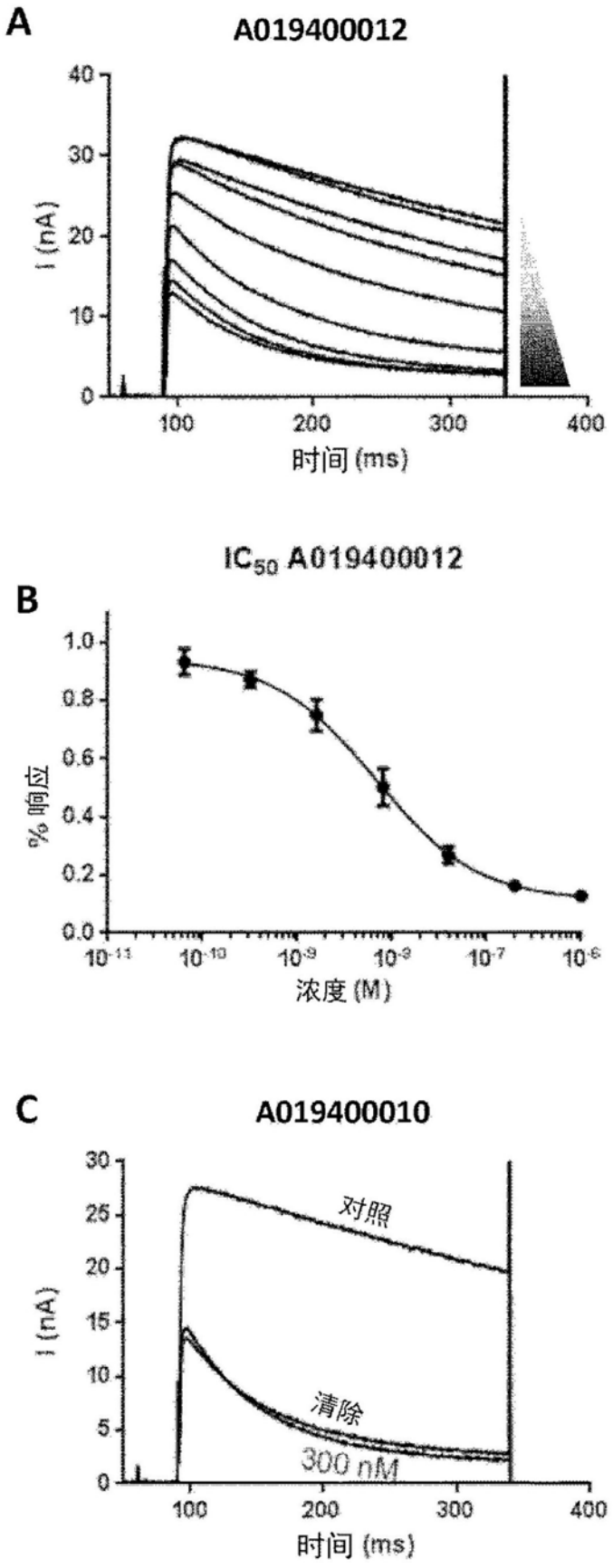

A
A019400012
I (nA)
时间 (ms)
IC50 A019400012
B
% 响应
浓度 (M)
C
A019400010
对照
清除
300 nM
I (nA)
时间 (ms)

图15

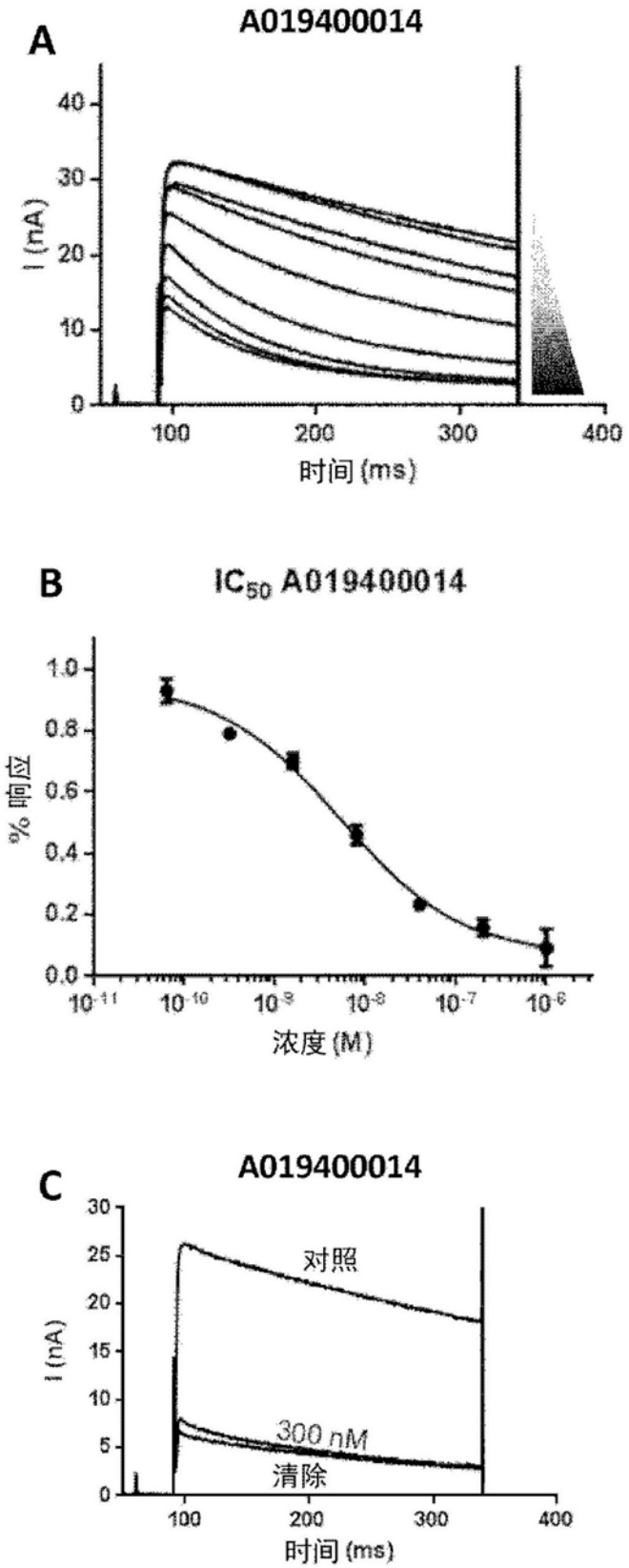

A
A019400014
I (nA)
时间 (ms)
B
IC50 A019400014
% 响应
浓度 (M)
C
A019400014
I (nA)
对照
300 nM
清除
时间 (ms)

图16

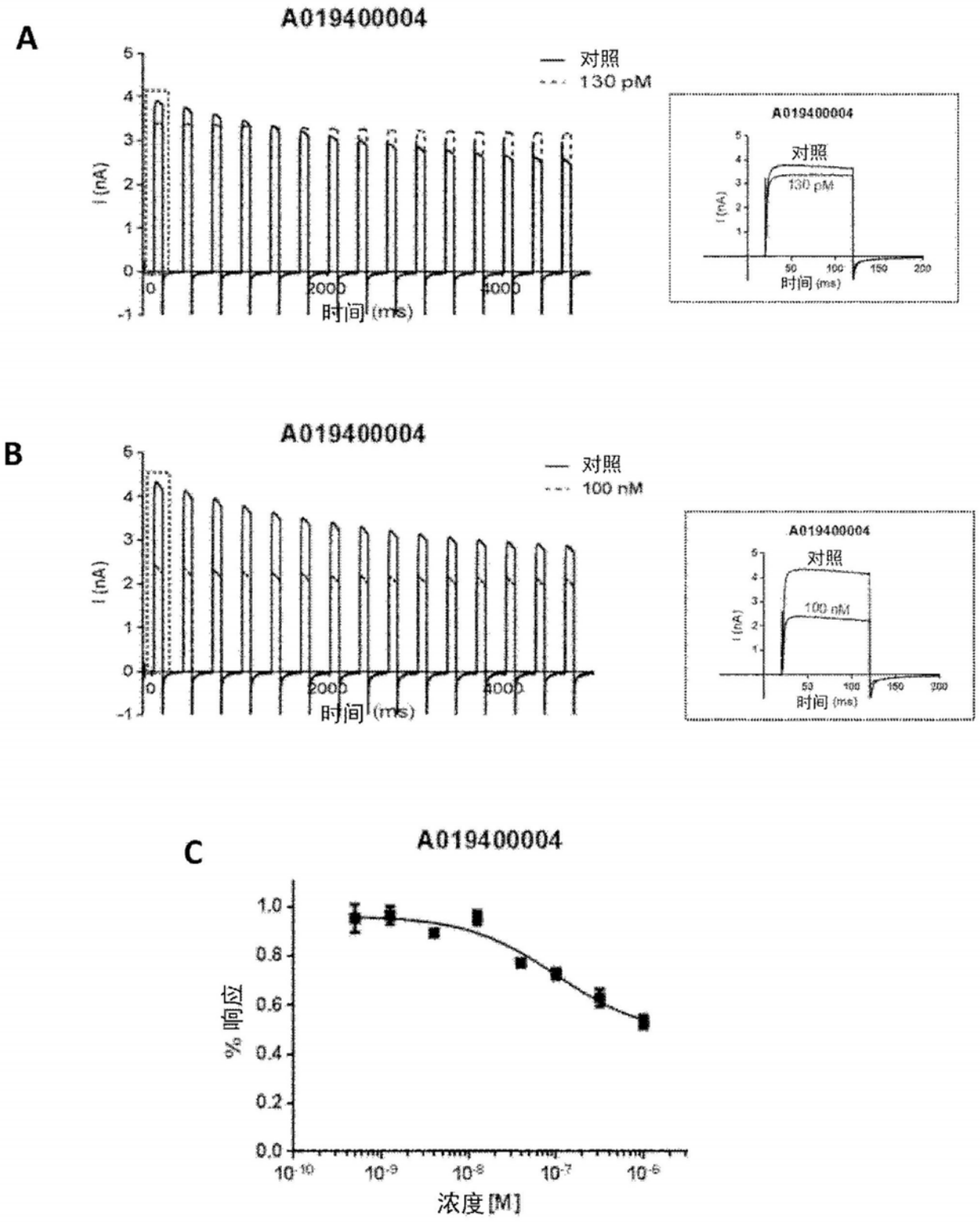

A
A019400004
对照
130 pM
I (nA)
时间 (ms)
B
A019400004
对照
100 nM
I (nA)
时间 (ms)
C
A019400004
% 响应
浓度 [M]

图17

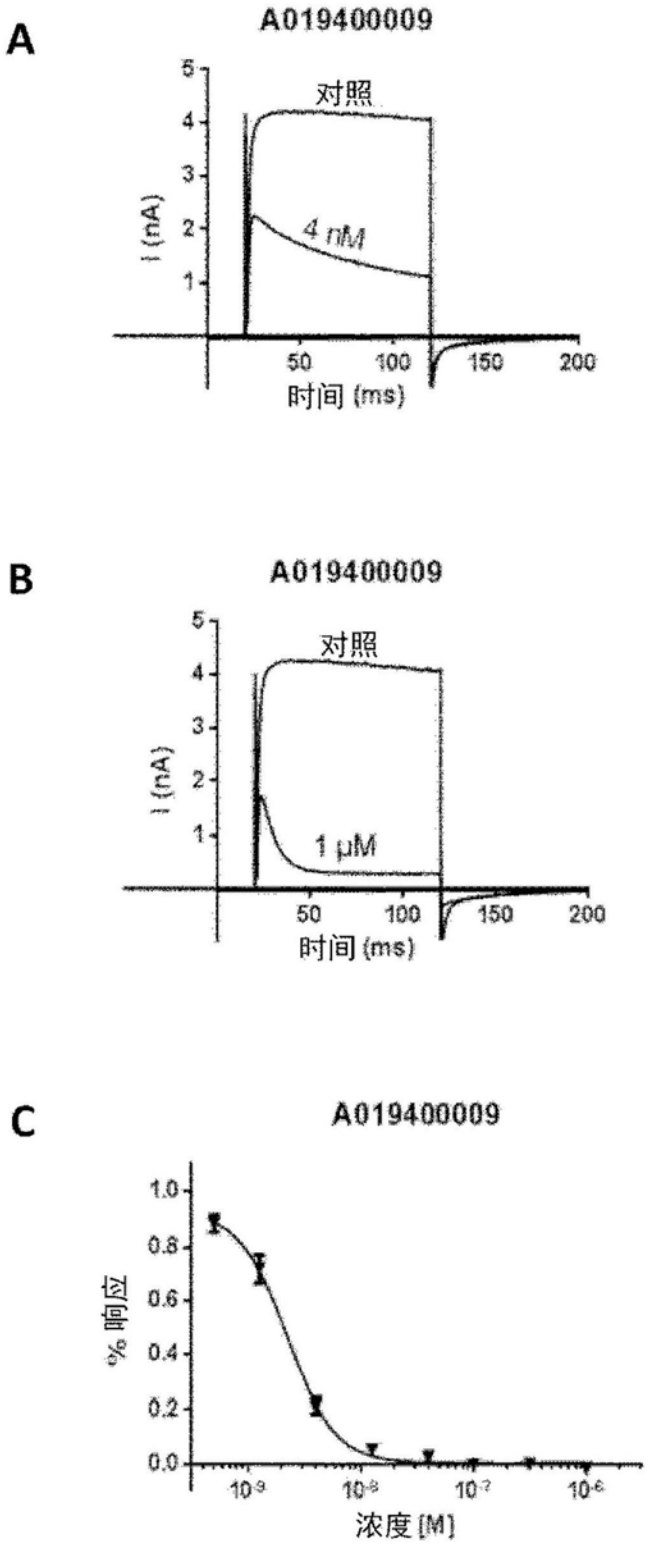

A
A019400009
对照
4 nM
I (nA)
时间 (ms)
B
A019400009
对照
1 μM
I (nA)
时间 (ms)
C
A019400009
% 响应
浓度 [M]

图18

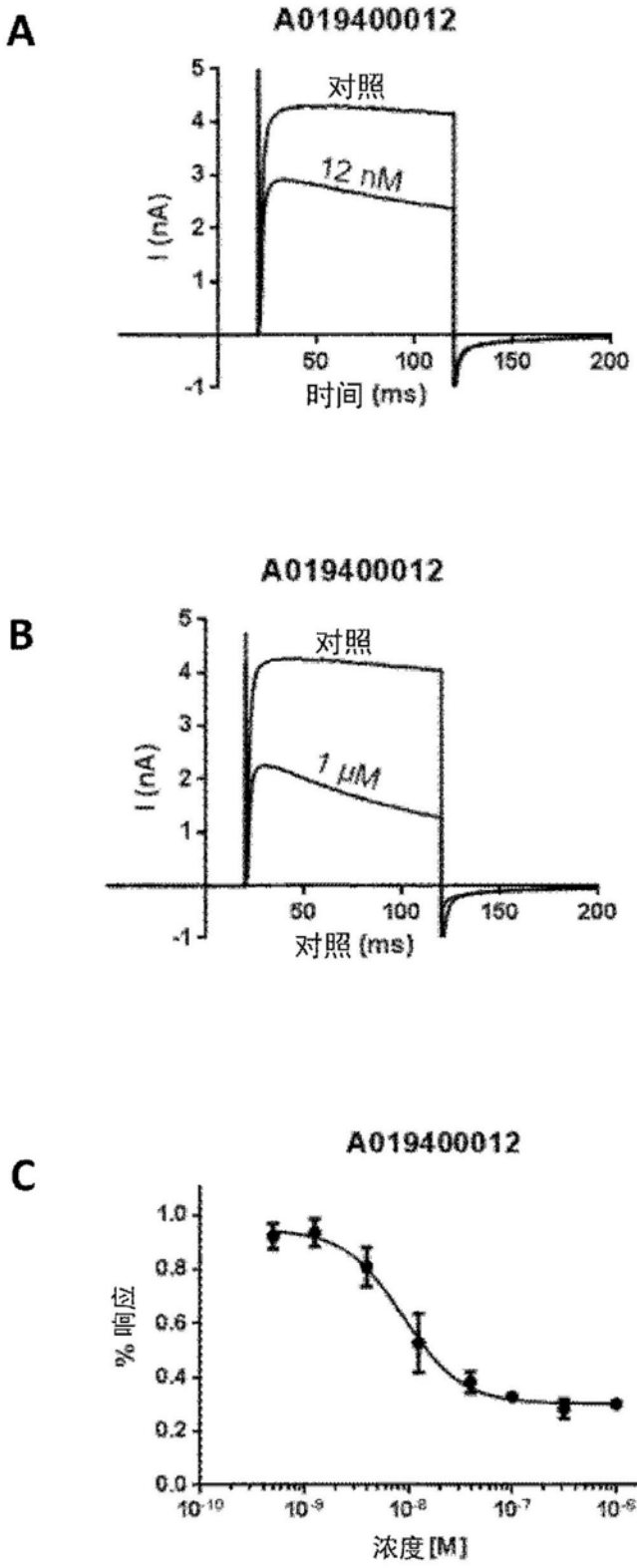

A
A019400012
对照
12 nM
I (nA)
时间 (ms)
B
A019400012
对照
1 μM
I (nA)
对照 (ms)
C
A019400012
% 响应
浓度 [M]

图19

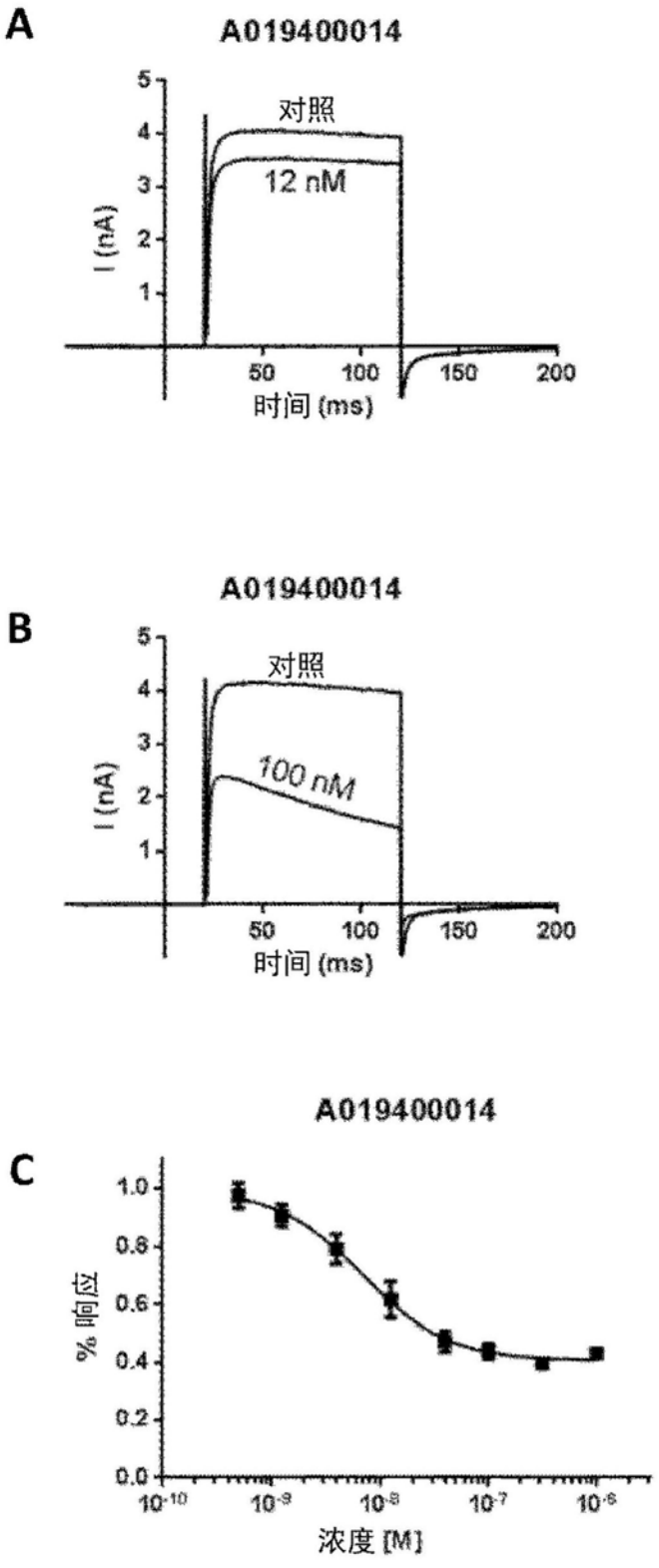

A
A019400014
对照
12 nM
I (nA)
时间 (ms)
B
A019400014
对照
100 nM
I (nA)
时间 (ms)
C
A019400014
% 响应
浓度 [M]

图20

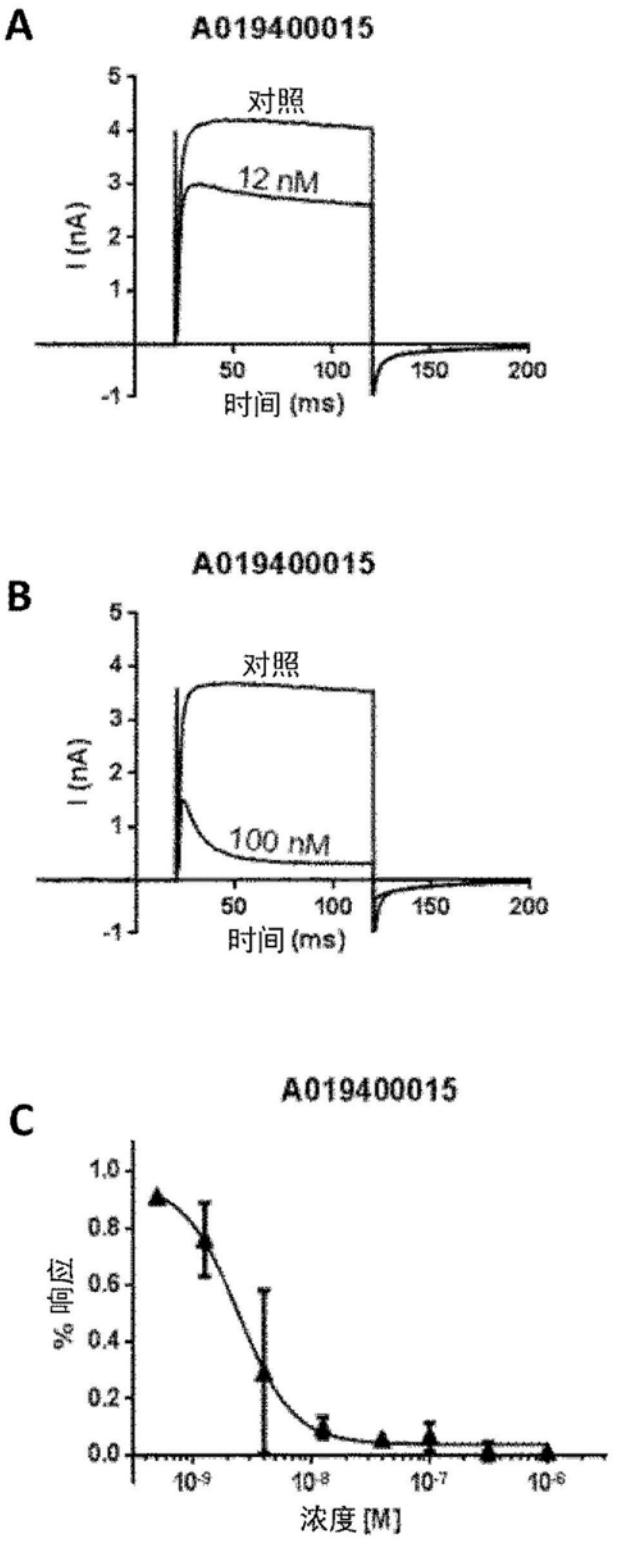

A
A019400015
对照
12 nM
I (nA)
时间 (ms)
B
A019400015
对照
100 nM
I (nA)
时间 (ms)
C
A019400015
% 响应
浓度 [M]

图21

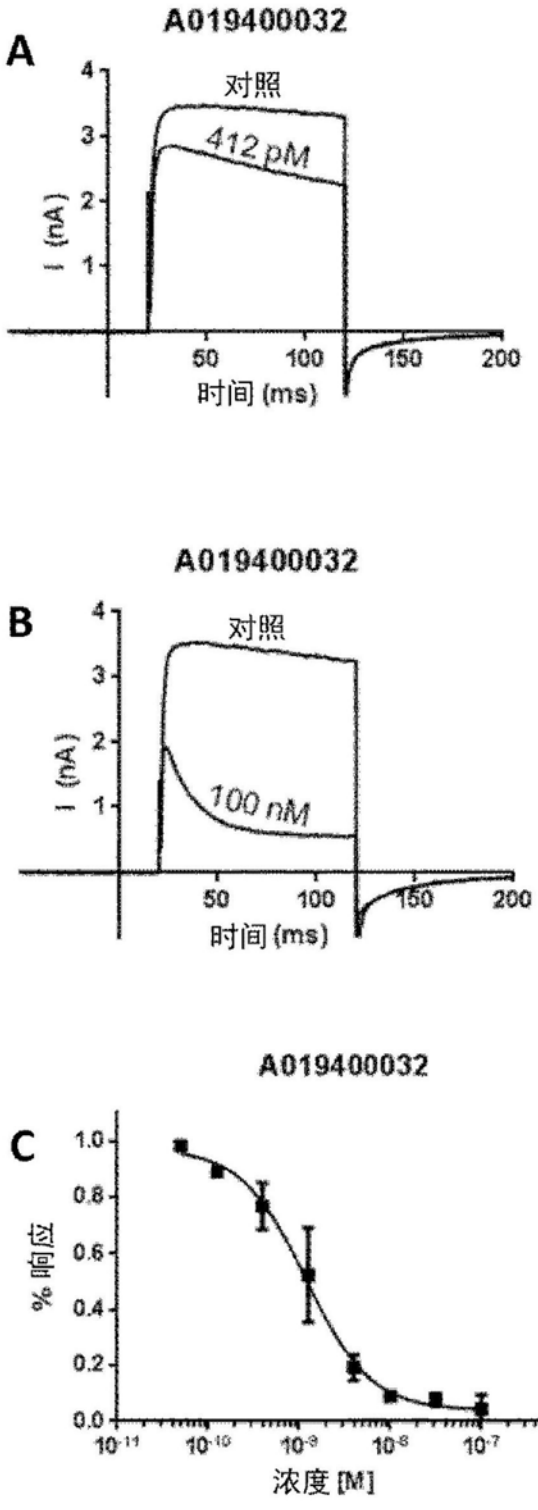
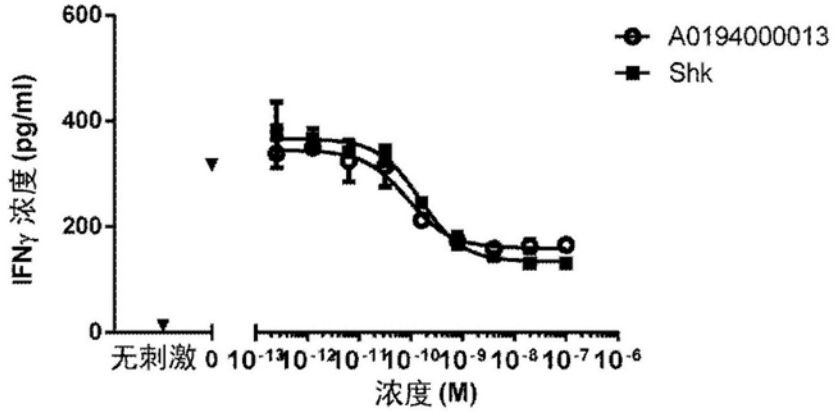
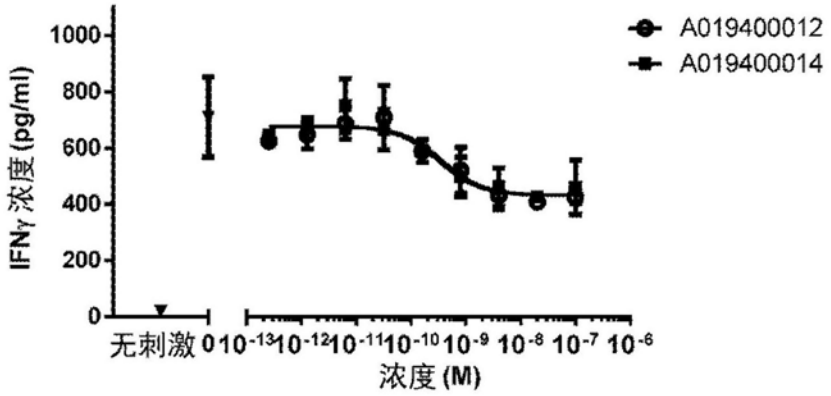

A019400032
A
对照
412 pM
I (nA)
时间 (ms)
A019400032
B
对照
100 nM
I (nA)
时间 (ms)
A019400032
C
% 响应
浓度 [M]

图22

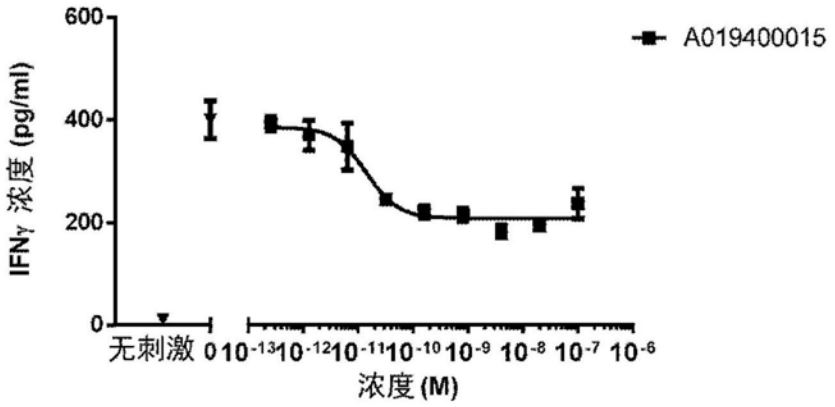
A


600
400
200
0
IFNγ 浓度 (pg/ml)
A0194000013
Shk
无刺激 0 10-13 10-12 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7 10-6
浓度 (M)

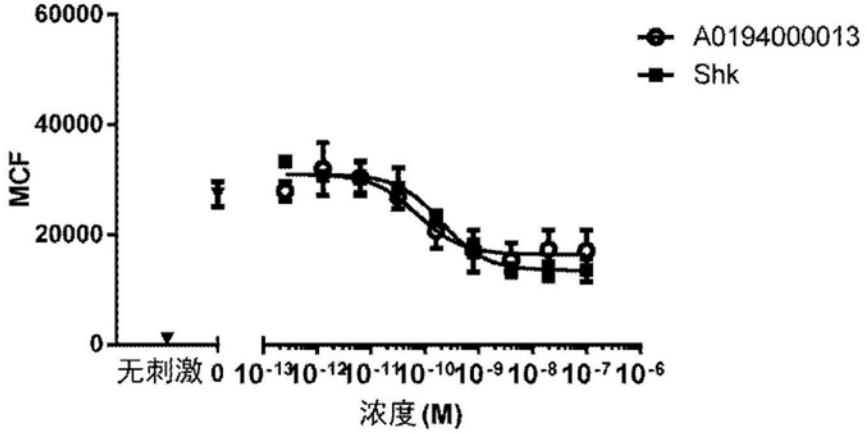
B

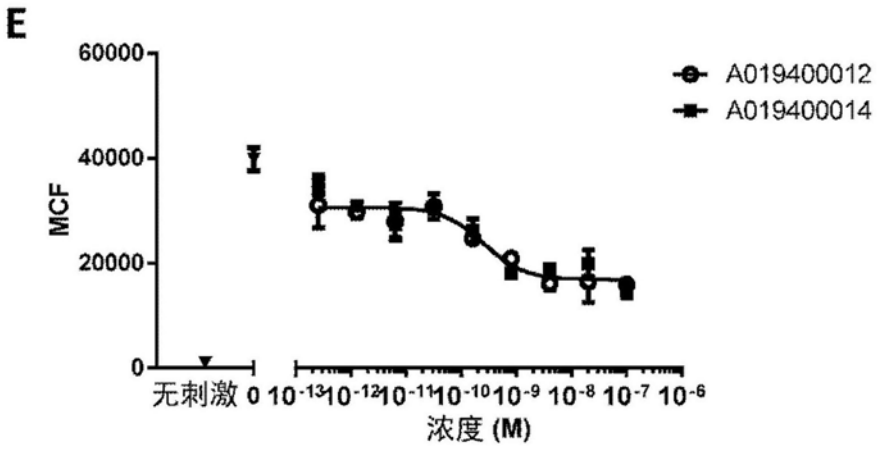

1000
800
600
400
200
0
IFNγ 浓度 (pg/ml)
A019400012
A019400014
无刺激 0 10-13 10-12 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7 10-6
浓度 (M)

C


600
400
200
0
IFNγ 浓度 (pg/ml)
A019400015
无刺激 0 10-13 10-12 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7 10-6
浓度 (M)

D


60000
40000
20000
0
MCF
A0194000013
Shk
无刺激 0 10-13 10-12 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7 10-6
浓度 (M)


E
60000
40000
20000
0
MCF
A019400012
A019400014
无刺激 0 10-13 10-12 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7 10-6
浓度 (M)

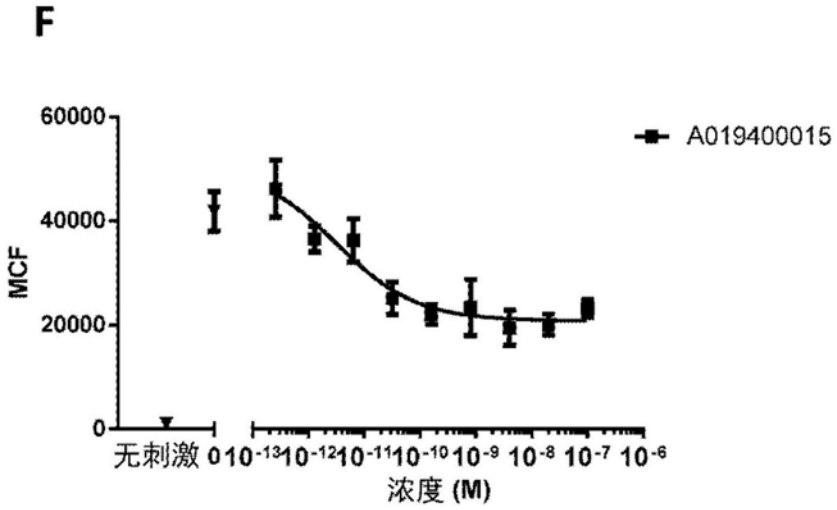
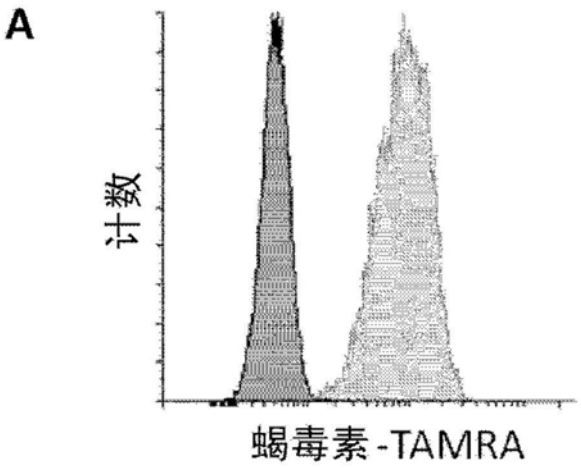

F
60000
40000
20000
0
MCF
A019400015
无刺激 0 10-13 10-12 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7 10-6
浓度 (M)

图23



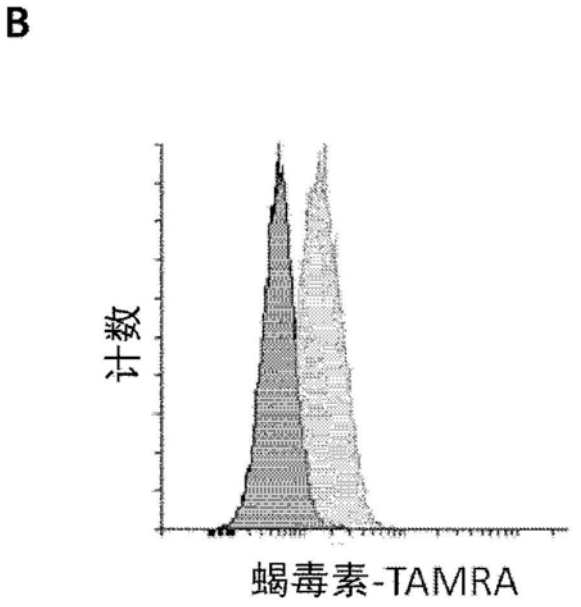


图24

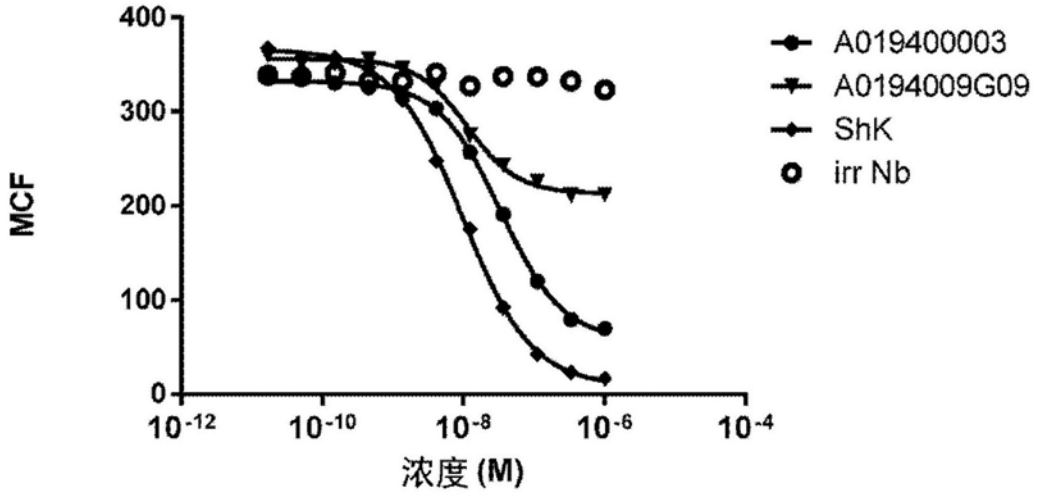
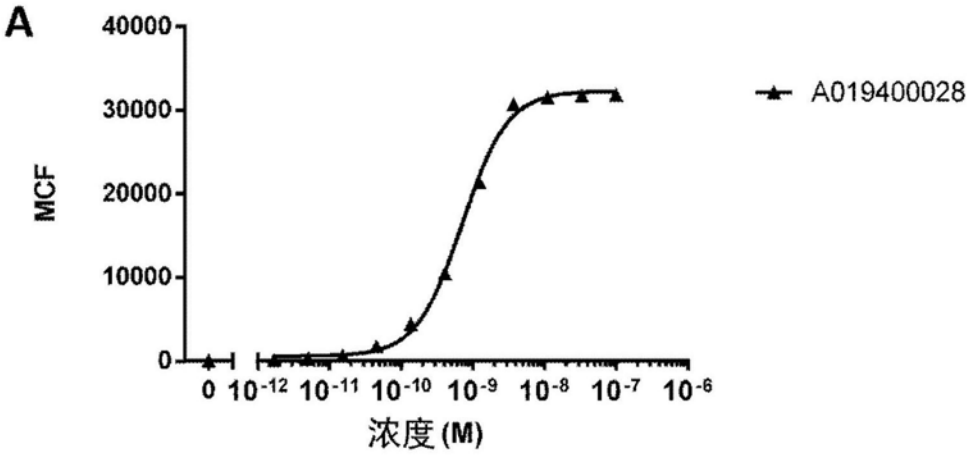
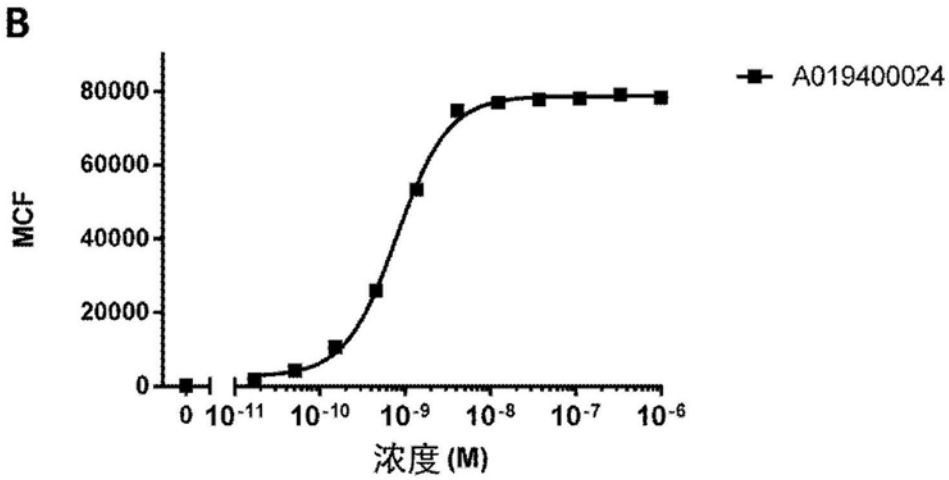
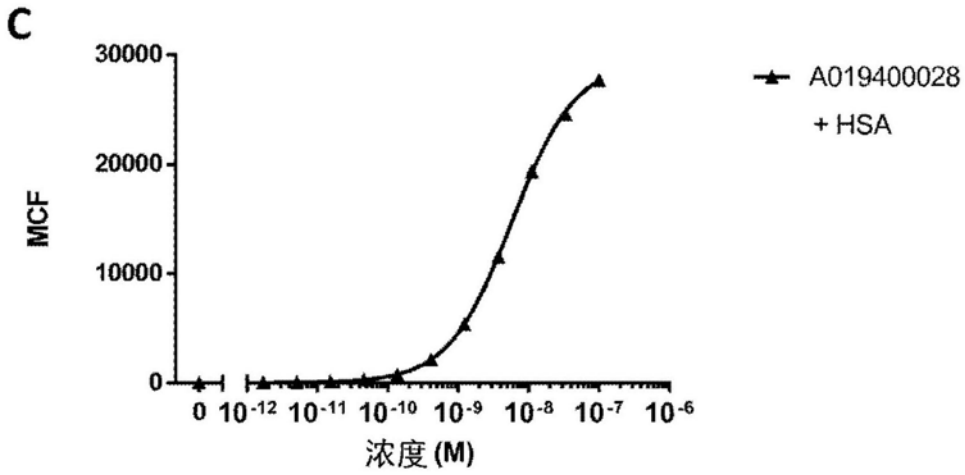

400
300
200
100
0
MCF
10-12
10-10
10-8
10-6
10-4
浓度 (M)
A019400003
A0194009G09
ShK
irr Nb

图25


A
40000
30000
20000
10000
0
MCF
0 10-12 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7 10-6
浓度(M)
A019400028


B
80000
60000
40000
20000
0
MCF
0 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7 10-6
浓度(M)
A019400024


C
30000
20000
10000
0
MCF
0 10-12 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7 10-6
浓度 (M)
A019400028
+ HSA

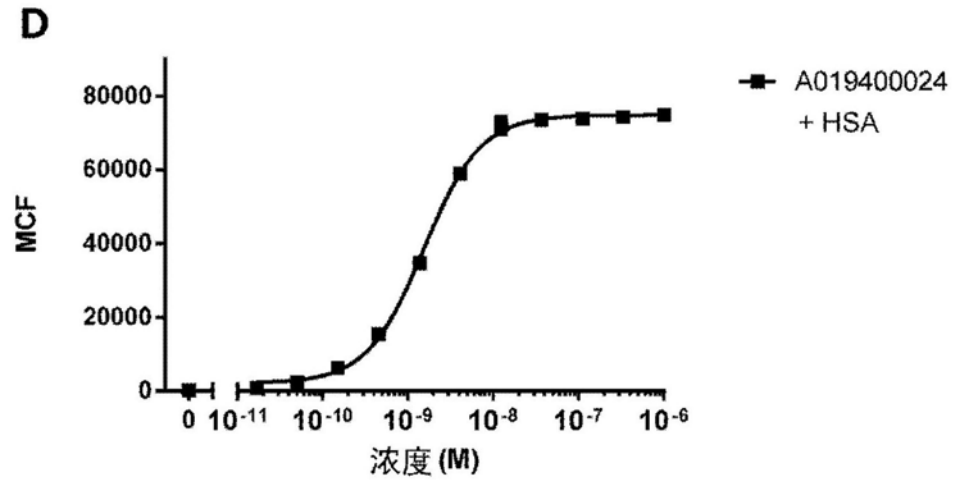

D
80000
60000
40000
20000
0
MCF
0 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7 10-6
浓度 (M)
A019400024
+ HSA

图26

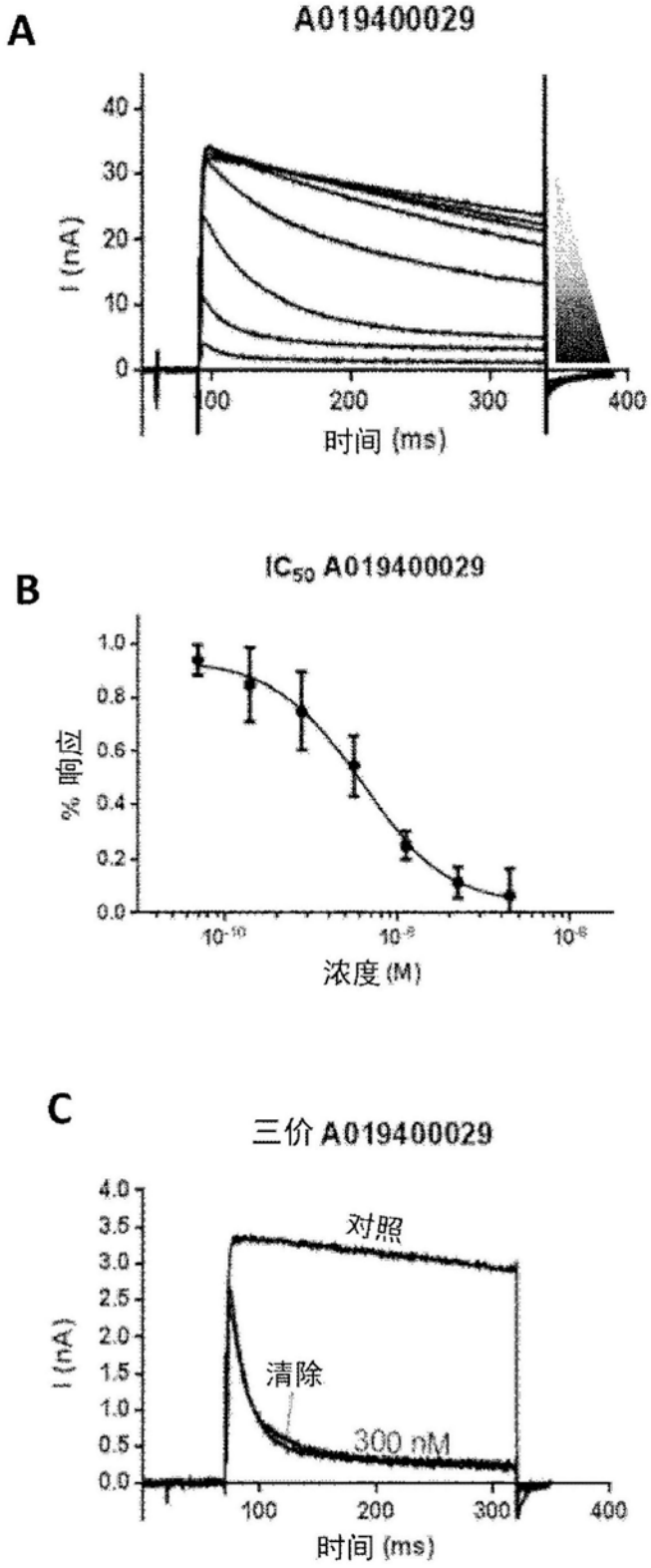

A
A019400029
I (mA)
时间 (ms)
B
IC50 A019400029
% 响应
浓度 (M)
C
三价 A019400029
对照
清除
300 nM
I (nA)
时间 (ms)

图27

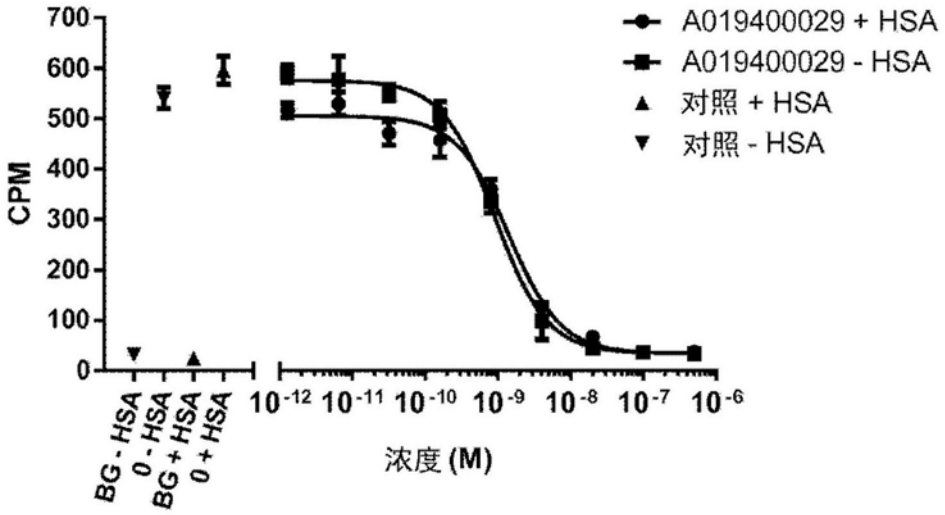

700
600
500
400
300
200
100
0
CPM
A019400029 + HSA
A019400029 - HSA
对照 + HSA
对照 - HSA
BG - HSA
0 - HSA
BG + HSA
0 + HSA
10-12 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7 10-6
浓度 (M)

图28

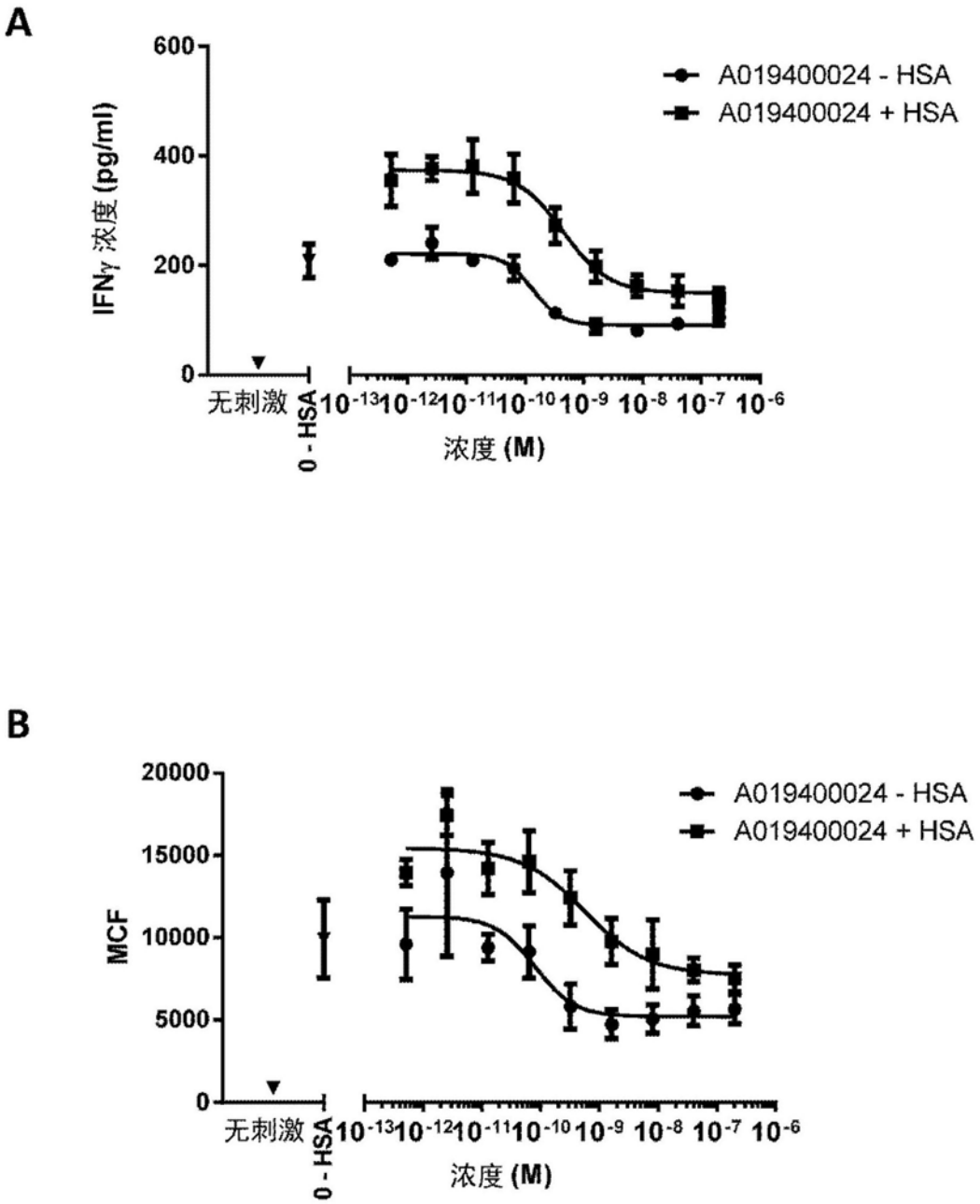

A
600
400
200
0
IFNγ 浓度 (pg/ml)
A019400024 - HSA
A019400024 + HSA
无刺激
0 - HSA
10-13 10-12 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7 10-6
浓度 (M)
B
20000
15000
10000
5000
0
MCF
A019400024 - HSA
A019400024 + HSA
无刺激
0 - HSA
10-13 10-12 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7 10-6
浓度 (M)

图29

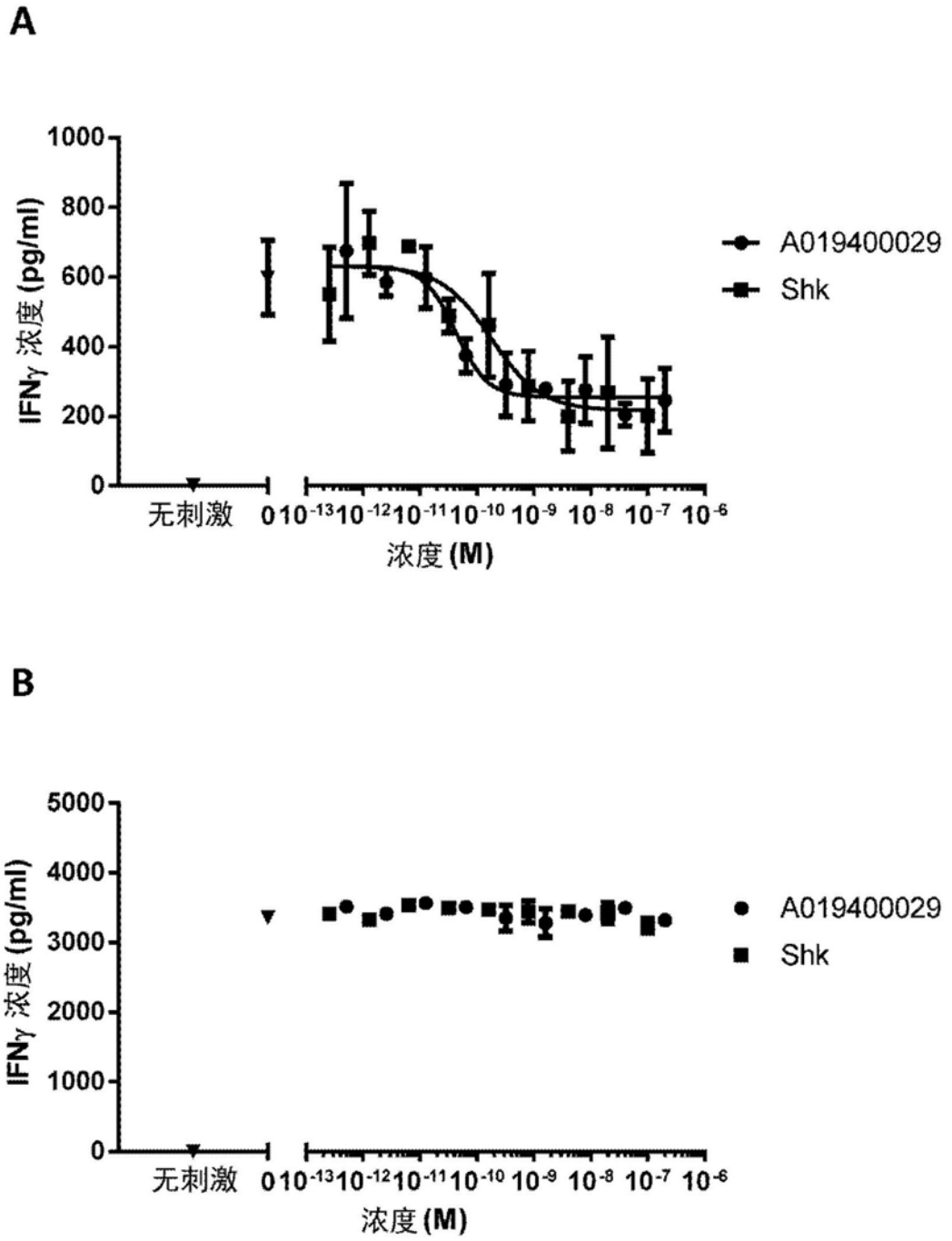

A
1000
800
600
400
200
0
IFNγ 浓度 (pg/ml)
A019400029
Shk
无刺激
0
10-13
10-12
10-11
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
浓度 (M)
B
5000
4000
3000
2000
1000
0
IFNγ 浓度 (pg/ml)
A019400029
Shk
无刺激
0
10-13
10-12
10-11
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
浓度 (M)

图30

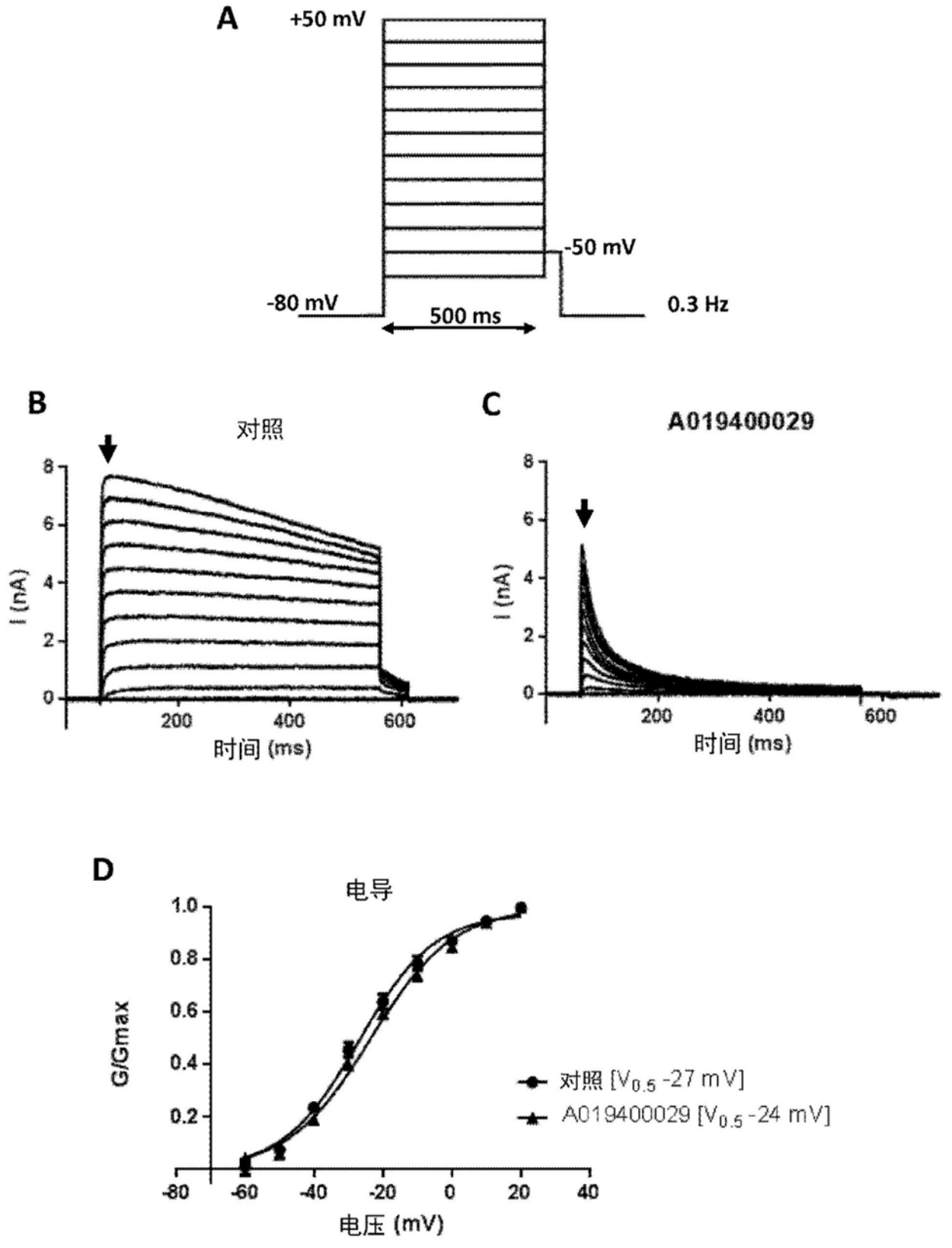

A
+50 mV
-50 mV
-80 mV
500 ms
0.3 Hz
B
对照
I (nA)
时间 (ms)
C
A019400029
I (nA)
时间 (ms)
D
电导
G/Gmax
电压 (mV)
对照 [V0.5 -27 mV]
A019400029 [V0.5 -24 mV]

图31

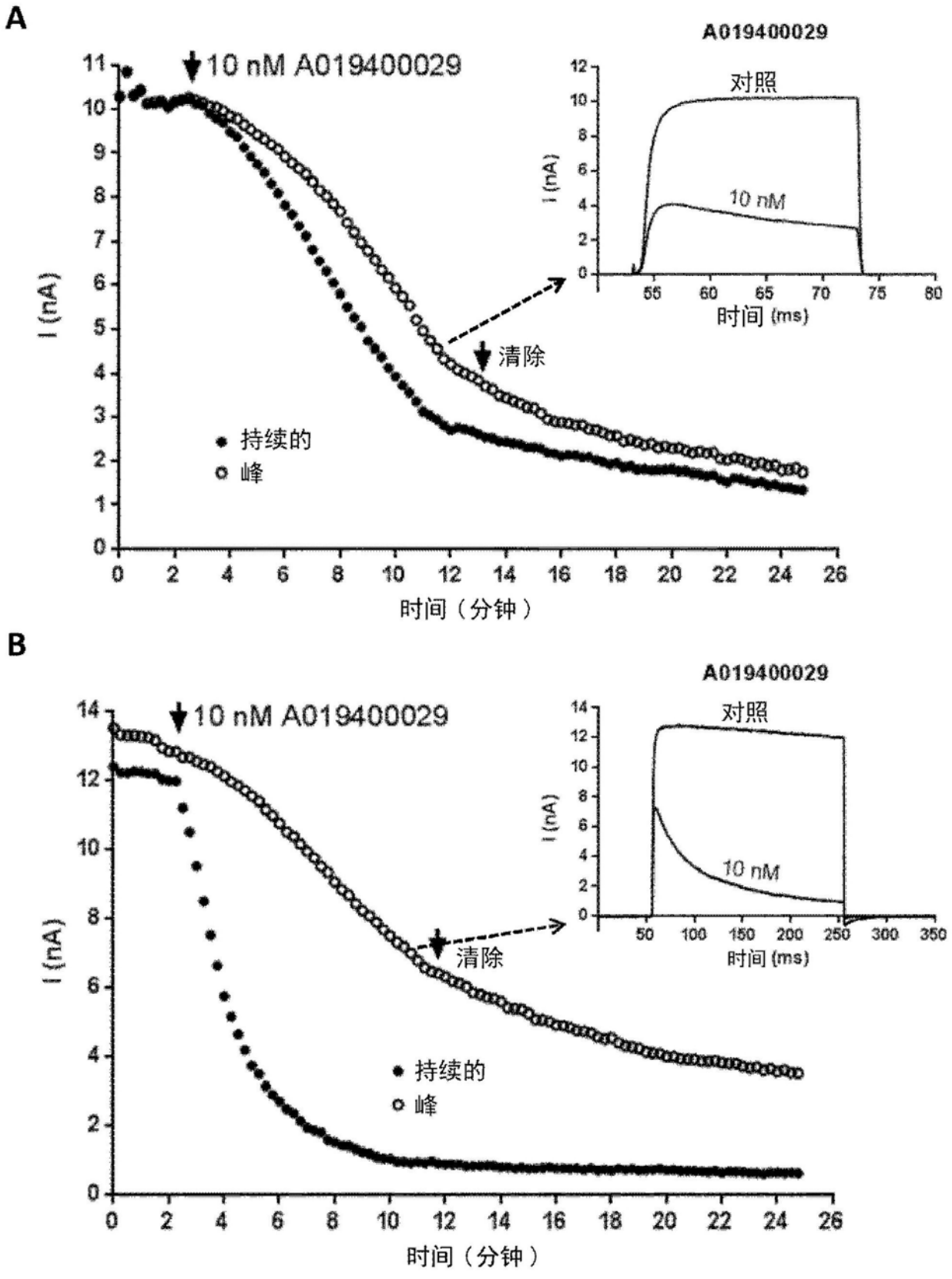

A
A019400029
10 nM A019400029
对照
10 nM
I (nA)
时间 (ms)
清除
持续的
峰
时间（分钟）
B
A019400029
10 nM A019400029
对照
10 nM
I (nA)
时间 (ms)
清除
持续的
峰
时间（分钟）

图32

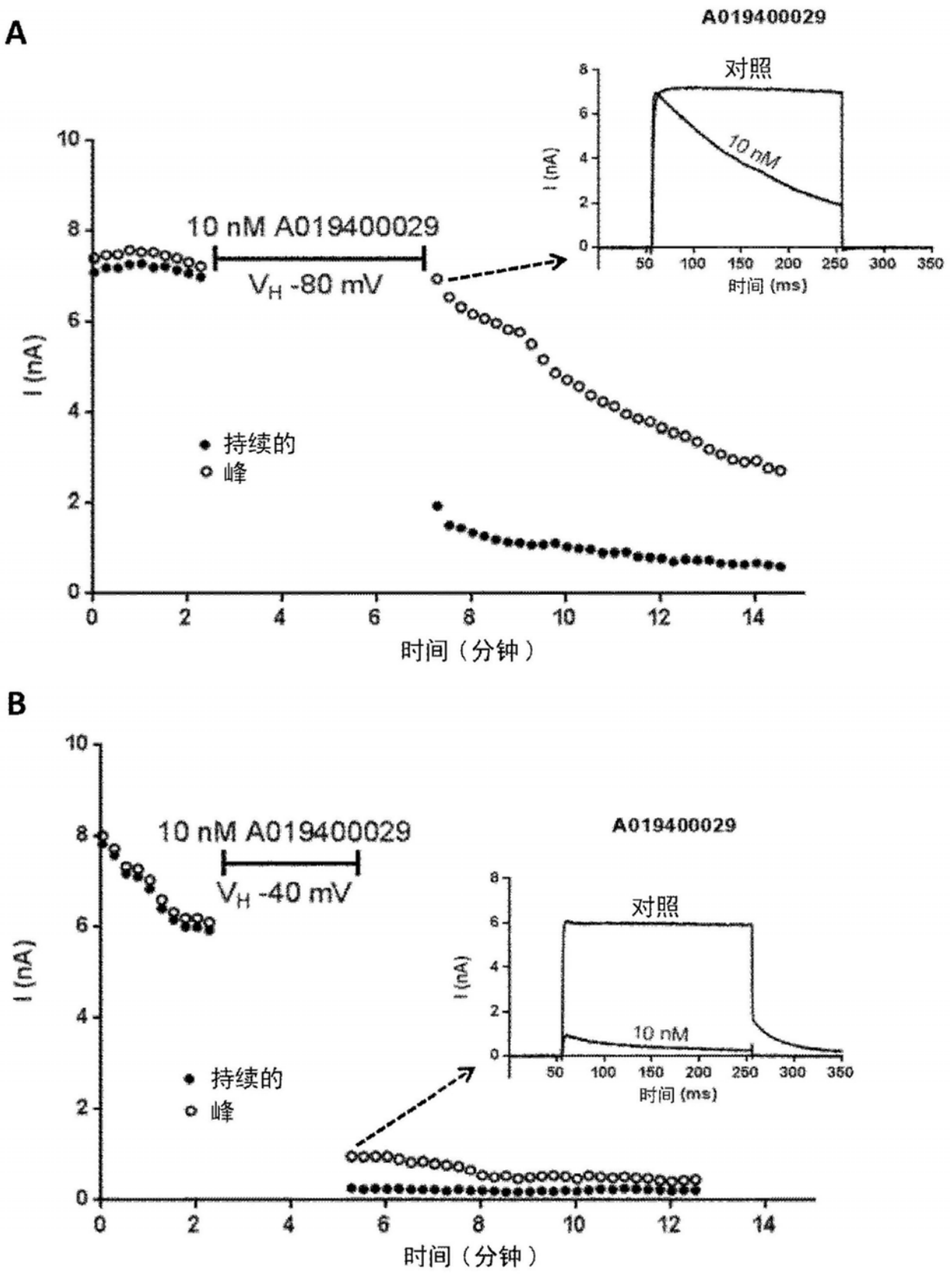

A
A019400029
对照
10 nM
I (nA)
时间 (ms)
10 nM A019400029
V_H -80 mV
持续的
峰
时间（分钟）
B
10 nM A019400029
V_H -40 mV
A019400029
对照
10 nM
持续的
峰
时间（分钟）

图33

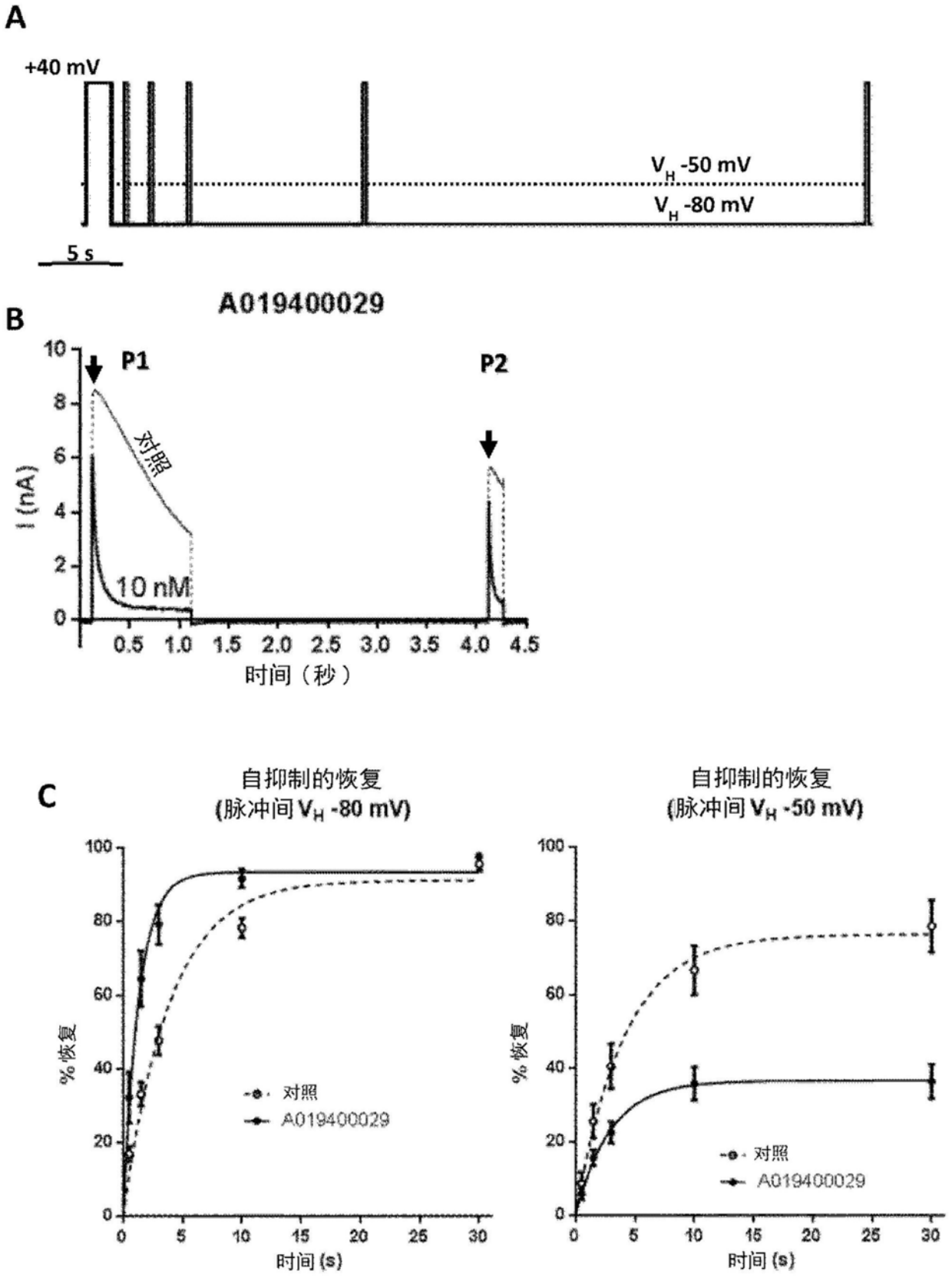
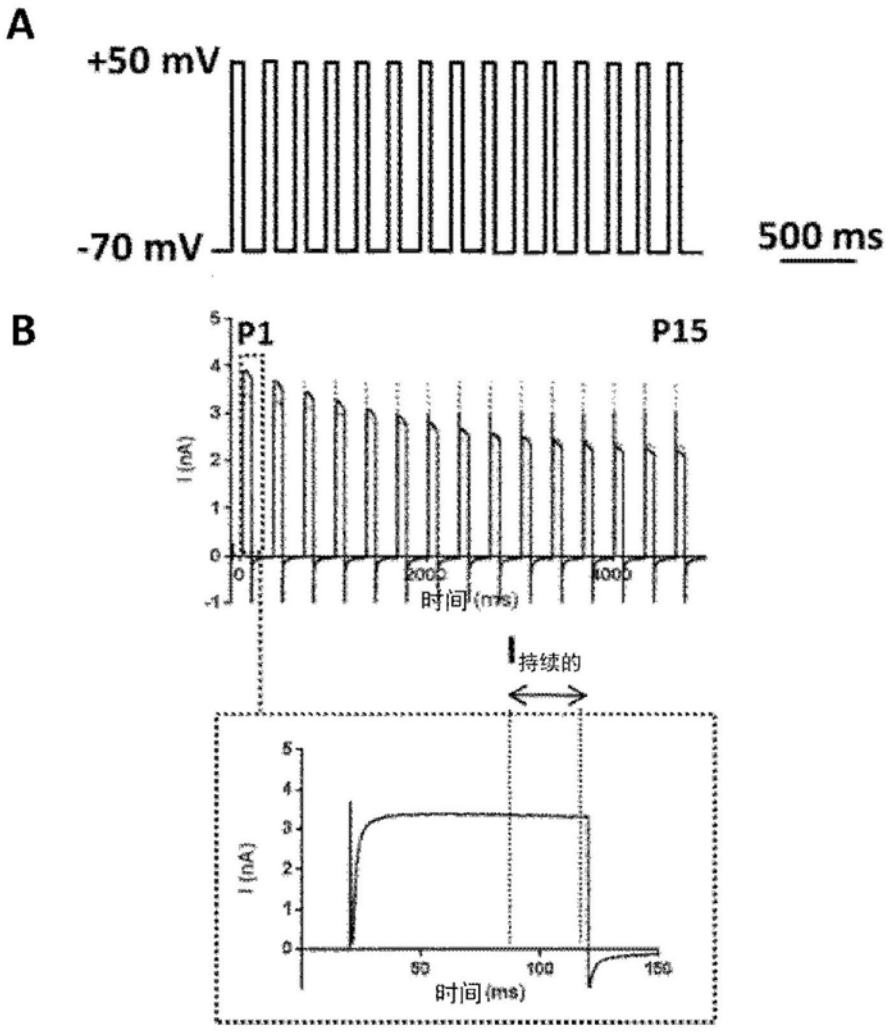

A
+40 mV
V_H -50 mV
V_H -80 mV
5 s
B
A019400029
P1
P2
对照
10 nM
I (nA)
时间（秒）
C
自抑制的恢复
(脉冲间 V_H -80 mV)
% 恢复
对照
A019400029
时间 (s)
自抑制的恢复
(脉冲间 V_H -50 mV)
% 恢复
对照
A019400029
时间 (s)

图34


A
+50 mV
-70 mV
500 ms
B
P1
P15
I (nA)
时间 (ms)
I持续的
I (nA)
时间 (ms)

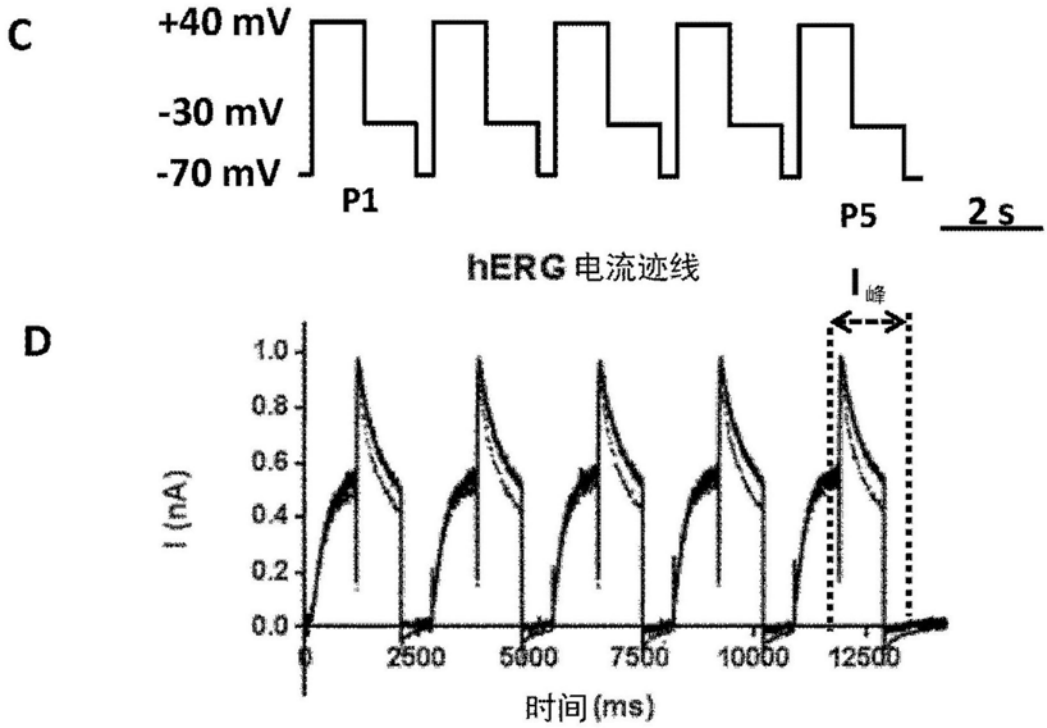
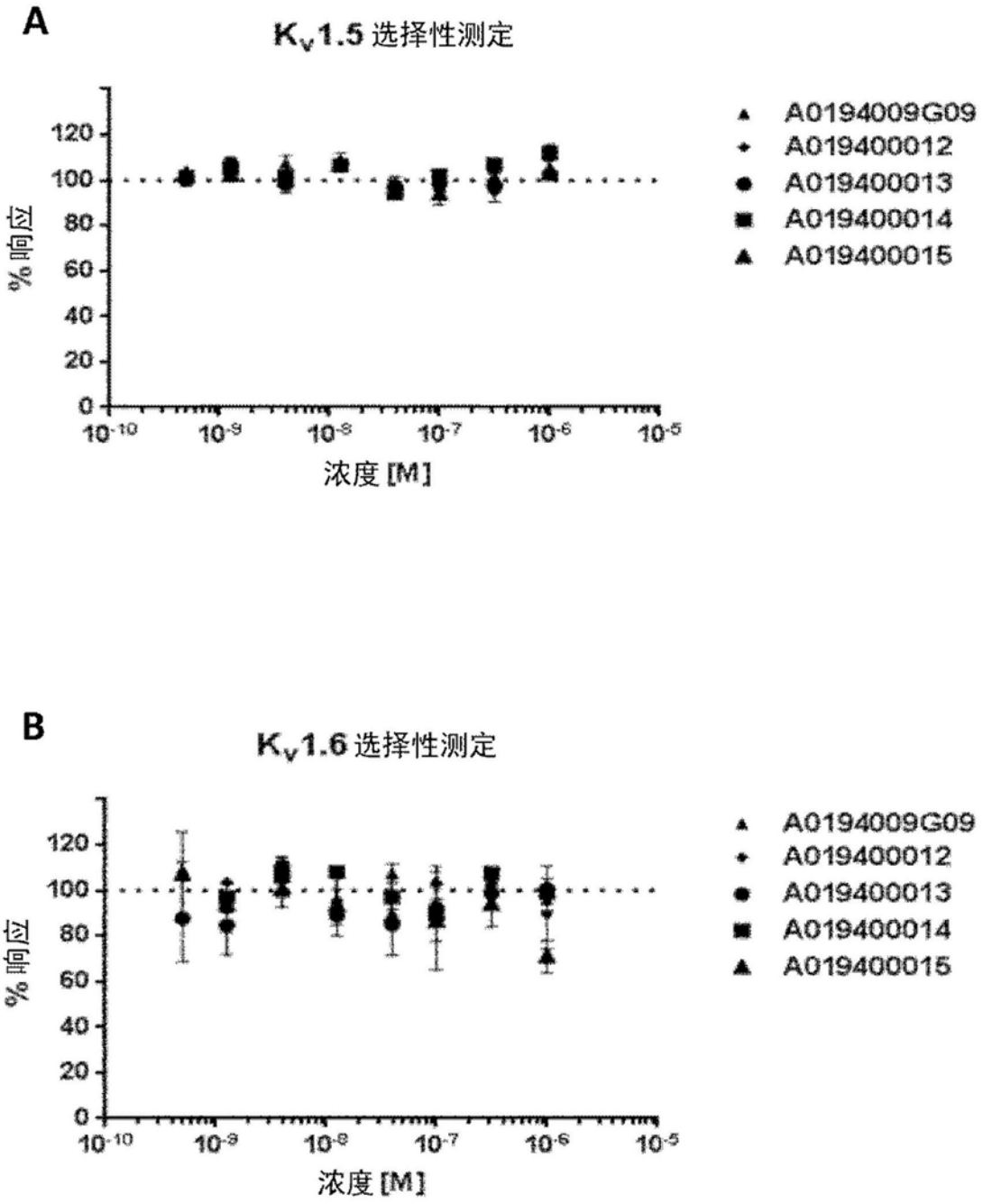
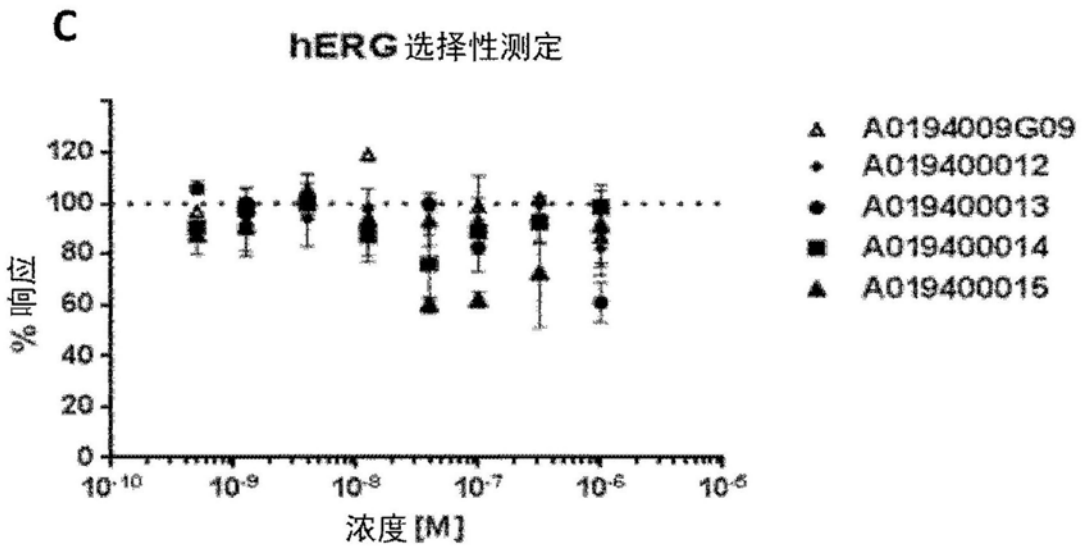

C
+40 mV
-30 mV
-70 mV
P1
P5
2 s
hERG 电流迹线
D
I 峰
I (nA)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
2500
5000
7500
10000
12500
时间(ms)

图35


A
K_v1.5 选择性测定
% 响应
浓度 [M]
A0194009G09
A019400012
A019400013
A019400014
A019400015
B
K_v1.6 选择性测定
% 响应
浓度 [M]
A0194009G09
A019400012
A019400013
A019400014
A019400015


C
hERG选择性测定
% 响应
120
100
80
60
40
20
0
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
10-5
浓度 [M]
A0194009G09
A019400012
A019400013
A019400014
A019400015

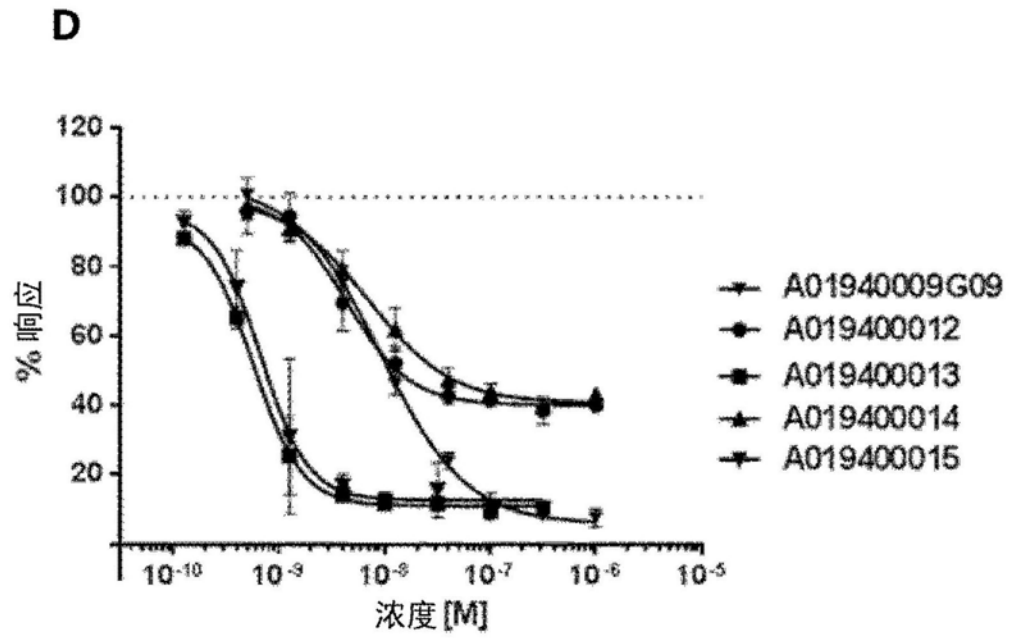

D
% 响应
120
100
80
60
40
20
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
10-5
浓度 [M]
A01940009G09
A019400012
A019400013
A019400014
A019400015

图36

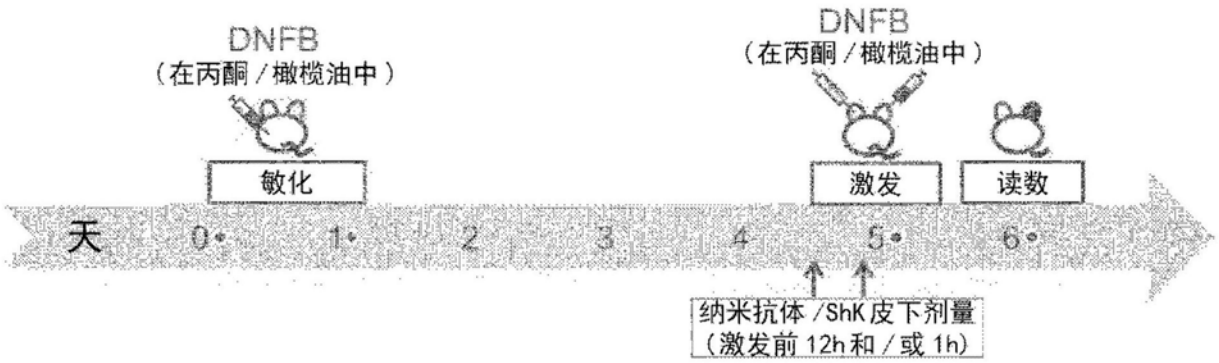

DNFB
（在丙酮／橄榄油中）
敏化
DNFB
（在丙酮／橄榄油中）
激发
读数
天
0
1
2
3
4
5
6
纳米抗体／ShK皮下剂量
（激发前12h和／或1h）

图37

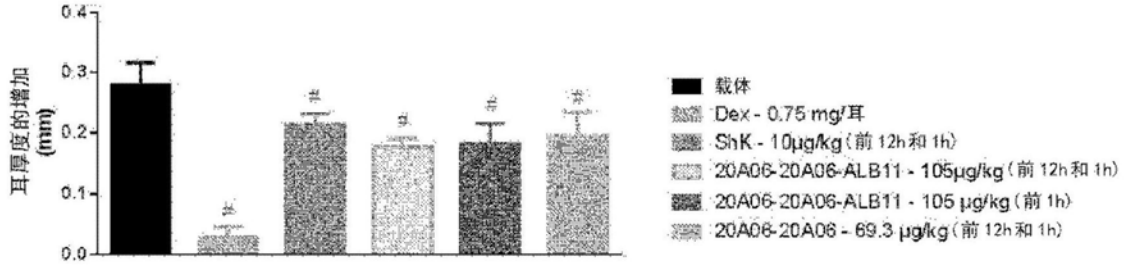

耳厚度的增加
(mm)
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
载体
Dex - 0.75 mg/耳
ShK - 10μg/kg（前12h和1h）
20A06-20A06-ALB11 - 105μg/kg（前12h和1h）
20A06-20A06-ALB11 - 105 μg/kg（前1h）
20A06-20A06 - 69.3 μg/kg（前12h和1h）

图38

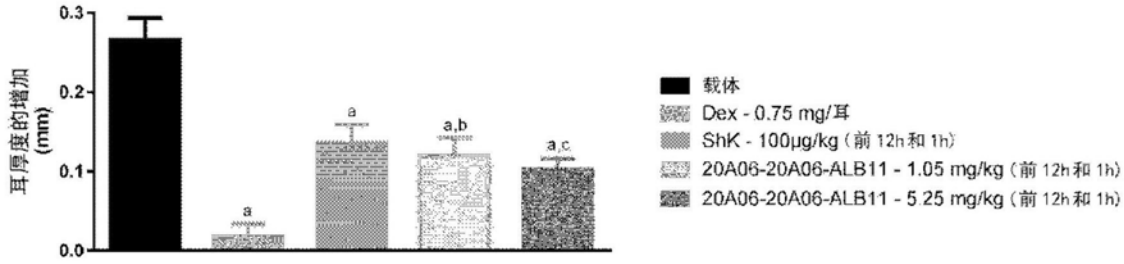

耳厚度的增加
(mm)
0.3
0.2
0.1
0.0
a
a
a,b
a,c
载体
Dex - 0.75 mg/耳
ShK - 100μg/kg（前12h和1h）
20A06-20A06-ALB11 - 1.05 mg/kg（前12h和1h）
20A06-20A06-ALB11 - 5.25 mg/kg（前12h和1h）

图39

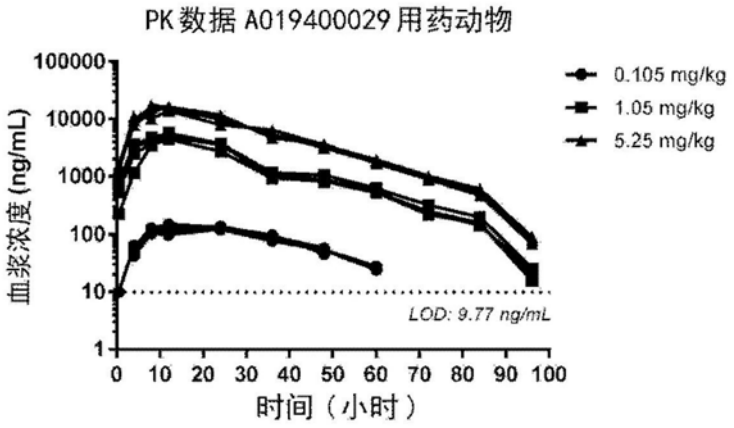

PK数据 A019400029 用药动物
血浆浓度 (ng/mL)
100000
10000
1000
100
10
1
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
时间（小时）
LOD: 9.77 ng/mL
0.105 mg/kg
1.05 mg/kg
5.25 mg/kg

图40

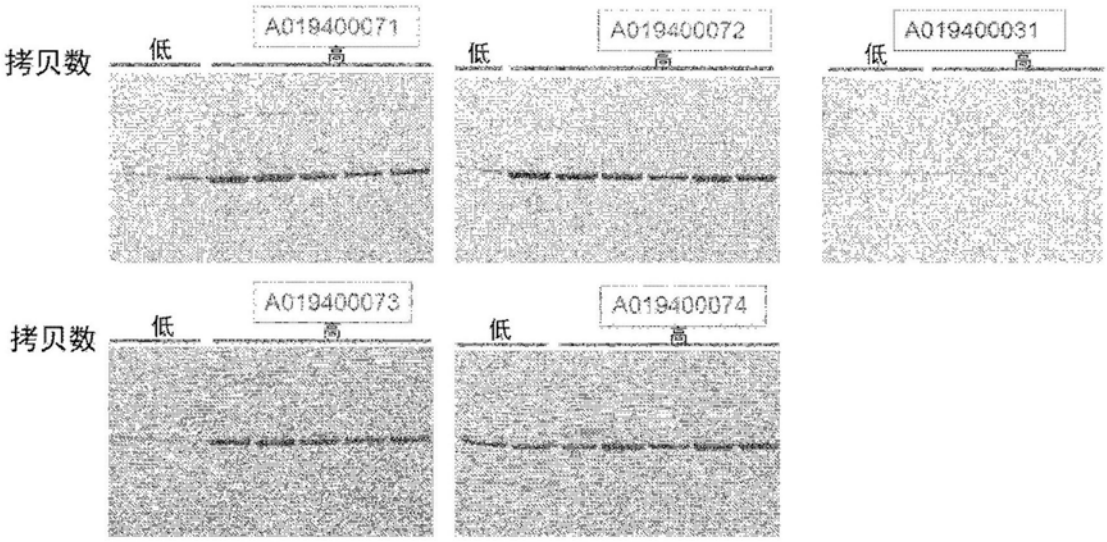

拷贝数
低
高
A019400071
A019400072
A019400031
拷贝数
A019400073
A019400074

图41