(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년06월30일
(11) 등록번호 10-2827683
(24) 등록일자 2025년06월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/00 (2006.01) *C07K 16/18* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01) *C40B 40/10* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/00 (2013.01)
C07K 16/18 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7012548(분할)
(22) 출원일자(국제) 2015년05월13일
심사청구일자 2023년05월04일
(85) 번역문제출일자 2023년04월12일
(65) 공개번호 10-2023-0054503
(43) 공개일자 2023년04월24일
(62) 원출원 특허 10-2016-7035012
원출원일자(국제) 2015년05월13일
심사청구일자 2020년05월12일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2015/060643
(87) 국제공개번호 WO 2015/173325
국제공개일자 2015년11월19일
(30) 우선권주장
61/994,552 2014년05월16일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020080011395 A*
KR1020100028575 A*
KR1020140040779 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
아블린쓰 엔.브이.
벨기에, 9052 간드, 테크놀로지에파크-쯔비나아르드 21
(72) 발명자
부이세 마리에-안게
벨기에 베-9820 메렐베케 부르게메에스테르 에드몬트 론세스트라트 23
보우톤 카를로
벨기에 베-8710 비엘스베케 리즈크스베그 115
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 45 항 심사관 : 문영준

(54) 발명의 명칭 **개선된 면역글로불린 가변 도메인**

(57) 요 약

VH 도메인으로서, (i) 위치 112의 아미노산 잔기가 K 또는 Q 중 하나이고/거나; (ii) 위치 89의 아미노산 잔기가 T이고/거나; (iii) 위치 89의 아미노산 잔기가 L이고 위치 110의 아미노산 잔기가 K 또는 Q 중 하나이고; (iv) (i) 내지 (iii)의 각 경우에, 위치 11의 아미노산이 바람직하게는 V이고; 상기 VH 도메인이 C-말단 연장부 (X)n

(뒷면에 계속)

대 표 도

Kabat에 따른 넘버링 (VH)	Chotia에 따른 넘버링 (VH)	Aho 넘버링	IMGT
11	11	12	12
14	14	15	15
41	41	48	46
42	42	49	47
87	87	101	99
89	89	103	101
108	108	144	---
110	110	146	---
112	112	148	---

출처: http://www.bioc.uzh.ch/plueckthun/antibody/Numbering/NumFrame.html

를 포함하는 VH 도메인. 상기 $(X)_n$에서, n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 또는 5 (바람직하게는 1 또는 2, 예를 들어 1)이고; 각 X는 독립적으로 선택되는, 바람직하게는 알라닌(A), 글리신(G), 발린(V), 류신(L) 또는 이소류신(I)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 (바람직하게는 자연 발생) 아미노산 잔기이다.

(52) CPC특허분류

C07K 16/2866 (2013.01)
C07K 16/2875 (2013.01)
C40B 40/10 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/567 (2013.01)
C07K 2317/569 (2013.01)

(30) 우선권주장

62/014,015 2014년06월18일 미국(US)
62/040,167 2014년08월21일 미국(US)
62/047,560 2014년09월08일 미국(US)
62/133,600 2015년03월16일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

중쇄 면역글로불린 단일 가변 도메인(ISVD)으로서, 위치 112의 아미노산 잔기가 K 또는 Q이고, 중쇄 ISVD의 아미노산 잔기 위치는 카밧(Kabat)에 따른 번호 매김으로 표시되는 것인 중쇄 ISVD.

청구항 2

제1항에 있어서, VTVKS (서열 번호 1) 또는 VTVQS (서열 번호 2)인 C-말단 서열(카밧에 따른 위치 109 내지 113)을 갖는 것인, 중쇄 ISVD.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 위치 11에서의 아미노산 잔기는 L, E, K, V 및 Y에서 선택되고, 중쇄 ISVD의 아미노산 잔기 위치는 카밧에 따른 번호 매김으로 표시되는 것인 중쇄 ISVD.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 위치 11에서의 아미노산 잔기가 E이고, 위치 112에서의 아미노산 잔기가 K이고, 중쇄 ISVD의 아미노산 잔기 위치는 카밧에 따른 번호 매김으로 표시되는 것인 중쇄 ISVD.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 위치 11에서의 아미노산 잔기가 V이고, 위치 112에서의 아미노산 잔기가 K이고, 중쇄 ISVD의 아미노산 잔기 위치는 카밧에 따른 번호 매김으로 표시되는 것인 중쇄 ISVD.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 위치 89의 아미노산 잔기는 L, T 및 V에서 선택되고, 중쇄 ISVD의 아미노산 잔기 위치는 카밧에 따른 번호 매김으로 표시되는 것인 중쇄 ISVD.

청구항 7

제6항에 있어서, 위치 89의 아미노산 잔기는 L 및 T에서 선택되고, 중쇄 ISVD의 아미노산 잔기 위치는 카밧에 따른 번호 매김으로 표시되는 것인 중쇄 ISVD.

청구항 8

제7항에 있어서, 위치 89의 아미노산 잔기는 L이고, 중쇄 ISVD의 아미노산 잔기 위치는 카밧에 따른 번호 매김으로 표시되는 것인 중쇄 ISVD.

청구항 9

제7항에 있어서, 위치 89의 아미노산 잔기는 T이고, 중쇄 ISVD의 아미노산 잔기 위치는 카밧에 따른 번호 매김으로 표시되는 것인 중쇄 ISVD.

청구항 10

제8항에 있어서, 위치 89에서의 아미노산 잔기가 L이고/이거나, 위치 11에서의 아미노산 잔기가 V이고, 중쇄 ISVD의 아미노산 잔기 위치는 카밧에 따른 번호 매김으로 표시되는 것인 중쇄 ISVD.

청구항 11

제10항에 있어서, 위치 110에서의 아미노산 잔기가 T, K 및 Q로부터 선택되고, 중쇄 ISVD의 아미노산 잔기 위치는 카밧에 따른 번호 매김으로 표시되는 것인 중쇄 ISVD.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 위치 108에서의 아미노산 잔기가 L이고, 중쇄 ISVD의 아미노산 잔기 위치는 카밧에 따른 번호 매김으로 표시되는 것인 중쇄 ISVD.

청구항 13

제1항에 있어서,

- 위치 11의 아미노산 잔기가 K, L, 및 V 중 하나이고;
- 위치 14의 아미노산 잔기가 A 및 P 중 하나이고;
- 위치 41의 아미노산 잔기가 A 및 P 중 하나이고;
- 위치 89의 아미노산 잔기가 L, M, T 및 V 중 하나이고;
- 위치 108의 아미노산 잔기가 Q 및 L 중 하나이고;
- 위치 110의 아미노산 잔기가 T, K 및 Q 중 하나이고;
- 위치 112의 아미노산 잔기가 K 및 Q 중 하나인, 중쇄 ISVD.

청구항 14

제13항에 있어서,

- 위치 11의 아미노산 잔기가 L 및 V 중 하나이고;
- 위치 14의 아미노산 잔기가 A 및 P 중 하나이고;
- 위치 41의 아미노산 잔기가 A 및 P 중 하나이고;
- 위치 89의 아미노산 잔기가 L, T 및 V 중 하나이고;
- 위치 108의 아미노산 잔기가 Q 및 L 중 하나이고;
- 위치 110의 아미노산 잔기가 T이고;
- 위치 112의 아미노산 잔기가 K 및 Q 중 하나인, 중쇄 ISVD.

청구항 15

제13항에 있어서,

- 위치 11의 아미노산 잔기가 V이고;
- 위치 14의 아미노산 잔기가 A 및 P 중 하나이고;
- 위치 41의 아미노산 잔기가 A 및 P 중 하나이고;
- 위치 89의 아미노산 잔기가 L이고;
- 위치 108의 아미노산 잔기가 Q 및 L 중 하나이고;
- 위치 110의 아미노산 잔기가 T이고;
- 위치 112의 아미노산 잔기가 K 및 Q 중 하나인, 중쇄 ISVD.

청구항 16

제13항에 있어서,

- 위치 11의 아미노산 잔기가 L 및 V 중 하나이고;
- 위치 14의 아미노산 잔기가 A 및 P 중 하나이고;
- 위치 41의 아미노산 잔기가 A 및 P 중 하나이고;

- 위치 89의 아미노산 잔기가 T이고;

- 위치 108의 아미노산 잔기가 Q 및 L 중 하나이고;

- 위치 110의 아미노산 잔기가 T이고;

- 위치 112의 아미노산 잔기가 K 및 Q 중 하나인, 중쇄 ISVD.

청구항 17

제1항 또는 제2항에 있어서,

서열 번호 3 내지 5, 7 내지 14 및 16 내지 20 중 하나의 골격 4(FW4) 서열을 갖는 중쇄 ISVD.

청구항 18

제17항에 있어서,

WGQGTQVTVKS (서열 번호 3) 또는 WGQGTQVTVQS (서열 번호 12)인 골격 4(FW4) 서열을 갖는 중쇄 ISVD.

청구항 19

제1항 또는 제2항에 있어서, VHH 도메인, 인간화 VHH 도메인 또는 낙타화 VH 도메인인 중쇄 ISVD.

청구항 20

제1항 또는 제2항에 있어서, Kv1.3, IL-23, OX40L, IgE, CXCR4, HER3, TNF, c-Met, RANKL, CXCR7 또는 A-베타에 대한 것인 중쇄 ISVD.

청구항 21

제1항 또는 제2항에 있어서, 인간 혈청 알부민에 특이적으로 결합할 수 있는 중쇄 ISVD.

청구항 22

제21항에 있어서,

- CDR1은 아미노산 서열 SFGMS(서열 번호 41)이고;

- CDR2는 아미노산 서열 SISGSGSDTLYADSVKG(서열 번호 42)이고;

- CDR3은 아미노산 서열 GGSLSR(서열 번호 43)인

중쇄 ISVD.

청구항 23

제21항에 있어서, 서열 번호 47-60, 62-75, 503-504, 512-513 중 어느 하나의 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진 중쇄 ISVD.

청구항 24

제1항 또는 제2항에 있어서, 그의 C-말단부에서 다른 아미노산 서열, 모이어티, 도메인 또는 결합 단위에 연결되는 것인 중쇄 ISVD.

청구항 25

제24항에 있어서, 그의 C-말단부에서, 링커를 통해 다른 아미노산 서열, 모이어티, 도메인 또는 결합 단위에 연결되는 것인 중쇄 ISVD.

청구항 26

제24항에 있어서, 그의 C-말단부에서, 다른 면역글로불린 단일 가변 도메인에 연결되는 것인 중쇄 ISVD.

청구항 27

제26항에 있어서, 그의 C-말단부에서, 링커를 통해 다른 면역글로불린 단일 가변 도메인에 연결되는 것인 중쇄 ISVD.

청구항 28

제1항 또는 제2항에 있어서, 그의 C-말단부에서, C-말단 연장부 (X)n에 연결되는 중쇄 ISVD로서, 여기서 n은 1 내지 5이고; 각 X는 독립적으로 선택되는 아미노산 잔기인 중쇄 ISVD.

청구항 29

제28항에 있어서, n은 1 또는 2인 중쇄 ISVD.

청구항 30

제28항에 있어서, n은 1인 중쇄 ISVD.

청구항 31

제28항에 있어서, 각 X는 독립적으로 선택되는 자연 발생 아미노산 잔기인 중쇄 ISVD.

청구항 32

제28항에 있어서, 각 X는 알라닌(A), 글리신(G), 발린(V), 류신(L) 또는 이소류신(I)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 중쇄 ISVD.

청구항 33

제1항 또는 제2항에 따른 중쇄 ISVD의 라이브러리.

청구항 34

제1항 또는 제2항에 따른 중쇄 ISVD를 코딩하는 핵산 잔기의 라이브러리.

청구항 35

제34항에 있어서, 발현 라이브러리인 라이브러리.

청구항 36

제33항에 있어서, 합성 라이브러리인 라이브러리.

청구항 37

제33항에 있어서, 100개 이상의 상이한 서열을 함유하는 라이브러리.

청구항 38

제37항에 있어서, 1000개 이상의 상이한 서열을 함유하는 라이브러리.

청구항 39

제37항에 있어서, 10^5개 초과의 상이한 서열을 함유하는 라이브러리.

청구항 40

제37항에 있어서, 10^6개 초과의 상이한 서열을 함유하는 라이브러리.

청구항 41

제37항에 있어서, 10^8 내지 10^{10}개 또는 그 이상의 상이한 서열을 함유하는 라이브러리.

청구항 42

제1항 또는 제2항에 따른 적어도 하나의 중쇄 ISVD를 포함하는 폴리펩티드.

청구항 43

제42항에 있어서, 직접 연결되거나 또는 링커를 통해 연결된 적어도 2개의 중쇄 ISVD를 포함하는 폴리펩티드.

청구항 44

제1항 또는 제2항에 따른 중쇄 ISVD를 코딩하는 핵산.

청구항 45

제1항 또는 제2항에 따른 중쇄 ISVD의 제조 방법으로서, 제1항 또는 제2항에 따른 중쇄 ISVD를 코딩하는 핵산을 비인간 숙주 생물체에서 발현시키는 단계를 포함하는 제조 방법.

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 개선된 중쇄 면역글로불린 가변 도메인에 관한 것이다.

[0002] 본 발명은 구체적으로 (본원에서 추가로 기재된) 노출된 C-말단 영역 또는 단부(또한, WO 12/175741호 참조)를 가지거나, (또한, 본원에서 추가로 기재된) 노출된 C-말단 영역 또는 단부를 갖는 곳에 적용하는데 사용되는(또는 사용하고자 하는) 개선된 중쇄 면역글로불린 가변 도메인에 관한 것이다. 전자의 일부 바람직하지만 비제한적인 예는 면역글로불린 단일 가변 도메인(또한 본원에서 "*ISV*" 또는 "*ISVD*"로도 언급됨), 예를 들어 (VHH, 인간화 VHH 및 낙타화 VH 예를 들어 낙타화 인간 VH를 포함하는) 나노바디, VH 도메인이거나 VH 도메인으로부터 유래한 (단일 도메인) 항체, 및 VH 도메인이거나 VH 도메인으로부터 유래한 dAb이다. 후자의 일부 바람직하지만 비제한적인 예는 단쇄 FV(ScFv) 또는 디아바디에 사용되는(또는 사용하고자 하는) VH 도메인이다.

[0003] 또한, 본 발명은 본원에 기재된 본 발명의 (한 개 이상의) 개선된 중쇄 면역글로불린 가변 도메인을 포함하거나 본질적으로 이들로 이루어진 단백질, 폴리펩티드 및 기타 구조물, 분자 또는 화학물질; 본 발명의 개선된 중쇄 면역글로불린 가변 도메인의 발현/제조 방법 및/또는 상기를 포함하는 단백질, 폴리펩티드 및 기타 구조물, 분자 또는 화학물질의 발현/제조 방법; 본 발명의 개선된 중쇄 면역글로불린 가변 도메인 및/또는 상기를 포함하는 단백질, 폴리펩티드 및 기타 구조물, 분자 또는 화학물질을 포함하는 조성물 및 산물(예를 들어 약학 조성물 및 산물); 본 발명의 개선된 중쇄 면역글로불린 가변 도메인을 코딩하고/거나 상기를 포함하는 단백질 또는 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열 및 핵산; 및 본 발명의 개선된 중쇄 면역글로불린 가변 도메인 및 상기를 포함하는 단백질, 폴리펩티드 및 기타 구조물, 분자 또는 화학물질의 용도(특히 치료, 예방 및 진단 용도)에 관한 것이다.

[0004] 본 발명의 추가적인 측면, 실시양태, 이점, 적용 및 용도는 본원에서 추가적인 설명으로부터 명백할 것이다.

[0005] 본 출원에서, 면역글로불린 중쇄 가변 도메인 내 아미노산 잔기/위치는 카밧(Kabat)에 따른 번호 매김으로 나타낼 것이다. 편리 상, [도 1]은 본원에서 구체적으로 언급될 일부 아미노산 위치 및 일부 대체 번호 매김 시스템(예를 들어, Aho 및 IMGT. 비고: 본 설명 및 청구항에는 카밧 번호 매김이 결정적이며 기타 번호 매김 시스템은 단지 참고로서 제공됨)에 따른 번호 매김을 열거하는 표를 제공한다.

[0006] 또한, 본 발명에서, 면역글로불린 가변 도메인은 불변 도메인(예를 들어, C_H1 도메인)과 결합되거나 연결되지 않을 때 "노출된 C-말단부 또는 말단 영역"을 갖는다고 한다. 본원에서 인용된 해당 선행 기술을 참고한다.

배 경 기 술

[0007] 구체적으로, WO 12/175741호에 기재된 바와 같이, C-말단 영역(이 용어도 본원에서 사용됨)은 ISV 상 추정 에피토프의 일부분으로, 기타 잔기들 중에서, 위치 14의 아미노산 잔기(및 아미노산 서열에서 상기와 인접/근접한 아미노산 잔기, 예를 들어 위치 11, 13 및 15)도 포함하고, 위치 83의 아미노산 잔기(및 아미노산 서열에서 상기와 인접/근접한 아미노산 잔기, 예를 들어 위치 82, 82a, 82b 및 84) 및/또는 위치 108의 아미노산 잔기(및 아미노산 서열에서 상기와 인접/근접한 아미노산 잔기, 예를 들어 위치 107)도 포함할 수 있다. WO 12/17574호에서와 같이, 상기 추정 에피토프는 또한 본원에서 총체적으로 "C-말단 영역"으로 언급되며, 상기 C-말단 영역은 적어도 C 말단 서열 VTVSS(즉, 각각 위치 109, 110, 111, 112 및 113) 및 위치 14의 아미노산 잔기를 포함하고, 또한 위치 83 및 108의 아미노산 잔기, 가능하게는 위치 13, 15, 82b, 83, 84 및 107의 아미노산 잔기도 포함할 수 있는 것으로 이해된다.

[0008] 단쇄 Fv 또는 "ScFv"(ISVD와 유사하게, 불변 도메인과 결합되지 않은 면역글로불린 가변 도메인을 포함하는 구조물)의 연구 결과로, 면역글로불린 가변 도메인의 C-말단은 통상적인 전체 길이의 항체가 가변 도메인과 불변 도메인 사이의 경계면에 매몰되어 있지만 가변 도메인이 불변 도메인과 결합되지 않을 때 용매에 노출되는 소수성 패치를 포함한다는 것이 당 업계에 개시되었다(예를 들어, 문헌(Nieba et al., Protein Engineering, 10, 435-444 (1997) 및 Harmsen et al., Molecular Immunology (2000), 579-590) 참조).

[0009] 또한, 통상적으로 단백질 구조 내에 매몰된 에피토프("네오-에피토프" 또는 "잠재 에피토프(cryptic epitope)로도 언급됨)는, 예를 들어 관련된 단백질의 분해, 미스폴딩 또는 응집으로 인해, 일단 용매에 노출되면 면역계를 유발시킬 수 있다는 것이 잘 알려져 있다. 예를 들어, 생체분자의 매몰된 소수성 부분(소위 "히포스(hyppos)")의 경우, 일단 히포스가 용매에 노출되면 이들은 선천 면역반응을 일으키는 일반적인 손상 관련 분자 양상의 일부분을 형성한다는 것이 제안되었으며(예를 들어 문헌(Seong and Matzinger, Nature Reviews 2004, 469) 참조), 이전에 매몰되어있던 소수성 패치가 면역반응을 유발하는 여러 가지 예가 당 업계에 개시되었다(예를 들어, 문헌(David et al., JBC, 2001, 6370-6377; Matsuura et al., International Immunology, 2000, 1183-1192; Rasheed et al., Life Sciences 79 (2000), 2320-2328) 참조). 더 일반적으로, 소수성 아미노산은 B 세포 에피토프의 일부분이 되기 쉽다는 것이 또한 당 업계에 공지되어 있다(예를 들어 문헌(WO 11/07586호, 10면;

및 Kolaskar, FEBS 276, 172-174 (1990)) 참조). 유사하게, (상기 니에바 연구자들(Nieba et al.) 및 함센 연구자들(Harmsen et al.)이 기재한) 중쇄 가변 도메인 C-말단의 소수성 패치가 (최근 발생/기존의) 항-약물 항체를 발생시키고/거나 그와 상호작용할 수 있는 B 세포 에피토프를 형성할 수 있다는 것이 개시되었다(WO 11/07586호). 이런 이유 때문에, 소수성을 감소시키고/거나 B 세포 에피토프를 제거하기 위해서 가변 도메인의 C-말단의 일부분을 형성하는 일부 아미노산 잔기를 변이시키는 것이 제안되었다. 예를 들어, 니에바 연구자들은 VH 영역의 위치 11, 14, 41, 84, 87 및/또는 89(카밧에 따른 번호 매김)를 변이시키는 것을 제안하는 한편, WO 11/07586호에서는 VL 도메인의 위치 99, 101 및/또는 148(AHo 번호 매김) 또는 VH 도메인의 위치 12, 97, 98, 99, 103 및/또는 144(또한 AHo 번호 매김 - 이들 위치는 카밧에 따른 위치 11, 83, 84, 85, 89 및 103에 해당)를 변이시키는 것이 제안되어 있다. 유사하게. 함센 연구자들은 C_H1 도메인의 부재를 보완하기 위해서 위치 12 및 101(IMGT 번호 매김: 이들은 카밧에 따른 위치 11 및 89임)을 변이시키는 것을 제안하고; 이들 위치에서 치환 후보로 적합한 아미노산을 포함하는 VHH의 구체적인 서브패밀리("VHH4"로도 불림)를 확인한다.

[0010] 또한, 인간 피험체로부터 얻은 생물학적 시료는 면역글로불린 가변 도메인의 노출된 C-말단 영역 또는 단부(예를 들어, ScFv 또는 디아바디에서 ISVD의 또는 VH 또는 VL 도메인의 C-말단 또는 단부)에 결합할 수 있는 (기존의) 단백질 또는 인자를 포함할 수 있다는 것이 당 업계에 개시되었다(예를 들어 WO 12/175741호 및 다음 문단에 인용된 참고 문헌 참조).

[0011] 예를 들어, WO 2013/024059호는 "*일부 건강한 미경험 인간 피험체의 혈청에서, VL 분자에 결합할 수 있는 항-VL(예를 들어, V 카파(VK)) 자가항체뿐만 아니라 VH 도메인 항체 및 VHH 분자 모두에 결합할 수 있는 기존의 항-VH 자가항체가 존재한다*"는 것과 "*VH dAb에 결합할 수 있는 기존의 ADA는 IgG 단편에는 결합하지만 완전한 IgG 상에 제자리에서 발견되는 동일한 서열에는 결합하지 않는다는 점에서 항 -힌지 항체와 유사하다*"는 것을 명시하고 있다.

[0012] 홀랜드 연구자들은(Holland et al., J. Clin. Immunol. 2013, 33(7):1192-203)은 정상의 건강한 인간 중 절반 가량이 혈액에 완전 인간 V_H 도메인 항체(홀랜드 연구자들이 "*HAVH* 자가 항체"로도 언급함)의 골격 서열에 결합할 수 있는 다양한 수준의 신규 부류의 항-IgG 자가 항체를 포함한다는 것을 기재하고 있다. 또한, 홀랜드 연구자들은 상기 자가 항체가 주로 IgG 이소형인 것으로 보이며 V_H 서열에 대해 비교적 높은 친화도(약 10^{-10}M)를 나타내며, 상기 HAVH 자가 항체가 V_H 도메인에 결합하는데 유리의 C-말단이 중요한 것으로 보인다고 언급하고 있다.

[0013] 또한, 생물치료 분자에 대한 기존의 생물치료적 반응성 항체 및 그들의 조절 효과에 관한 주제도 문헌(Xue et al., AAPS J. 2013; 15(3):852-5)에 일반적으로 논의되어 있다.

[0014] 상기 언급한 선행 문헌은 또한 상기 기존의 항체/인자(들)이 가변 도메인에 결합하는 것을 방지하거나 감소시키기 위해 면역글로불린 가변 도메인의 서열이 변형될 수 있는 방법에 대해 강조하였다. 이와 관련하여, WO 2011/07586호는 도메인의 일부 특정 위치(표면에 노출된 위치)의 아미노산 서열에서 한 개 이상의 돌연변이를 생성시키는 것을 제안하고 있다. WO 12/175741호는 몇몇 아미노산 잔기(최소 한 개의 알라닌 잔기)를 VH-도메인의 C-말단부에 첨가하고/거나 가변 도메인의 C-말단 영역에 한 개 이상 특이적 치환 또는 결실을 만듦으로써 상기 기존의 항체/인자의 결합이 감소될 수 있다는 것을 기재하고 있으며, 이는 WO 12/175741호에서 C-말단 아미노산 서열 VTVSS 및 위치 14의 아미노산 잔기(그 이유는 알라닌 잔기가 존재하면 "인간" 아미노산 잔기 프롤린이 존재할 때와 비교하여 기존의 항체의 결합을 감소시킨다는 것을 교시하고 있기 때문) 및 또한 가능하게는 위치 108 및 83의 아미노산 잔기 및 상기 위치에 근접한 아미노산 잔기를 적어도 포함하는 것으로 기재되어 있다(WO 2013/024059호는 WO 12/175741호와 본질적으로 동일한 교시 내용을 본질적으로 제공한다).

[0015] 예를 들어, WO 12/175741호의 출원에 이른 출원인/양수인이 수행한 연구에서, 노출된 VH 도메인의 C-말단 영역 또는 단부에 단일 알라닌의 첨가가 대부분의 인간 피험체로부터 얻은 시료에 존재하는 기존의 항체/인자의 (본질적으로 모든) 결합을 통상적으로 방지/제거할 것이라는 것이 발견되었으며(예를 들어, WO 12/175741호 62면, 20-25줄 및 57면, 30줄에서 58면, 3줄 참조), 상기 발견은 WO 12/175741호의 출원 후, 출원인/양수인이 WO 12/175741호의 C-말단 알라닌의 치환을 다른 나노바디에 적용하였을 때 얻은 추가의 결과에 의해 확인되었다(자료 미제시).

[0016] 또한, 출원인/양수인에 의한 WO 12/175741호 및 WO 12/175400호에서, WO 12/175741호에 기재된 C-말단 연장부가 특정 혈청 알부민 결합 나노바디에 적용된다(예를 들어, WO 12/175741호: 서열 번호 37, 51-53 및 55-64 및

서열 번호 41, 43 및 44에 제시된 구조물; 및 WO 12/175400호: 서열 번호 6-11 참조).

[0017] 또한, WO 12/175741호의 [도 9]는 하기 실험 부분에 참고 서열로 사용된 두 가지 알부민 결합 서열을 개시한다. 이들은 WO 12/175741호의 [도 9]의 서열 번호 37(또한 본원에서 "*참고 B*"로도 언급됨" 그의 서열은 서열 번호 45로 제공됨) 및 WO 12/175741호의 [도 9]의 "*C-말단 아미노산 잔기가 첨가되지 않은 서열 번호 37*"(본원에서 "*참고 A*"로도 언급됨; 그의 서열은 서열 번호 44에 제공됨)이다. 참고 A 및 참고 B는 둘 다 WO 06/122787호의 서열 번호 62에 제공된 인간화 항-알부민 나노바디 "*Alb-8*"(또한, 본원에서 "*Alb-11*"로도 언급됨)의 서열로부터 유래하지만, Alb-11의 서열과 비교하여, 참고 A는 N-말단 His 태그를 포함하고, 참고 B는 N-말단 His 태그 및 C-말단 알라닌 잔기를 포함한다. 참고 A, 참고 B 및 Alb-8/Alb-11 모두는 서열 번호 41-43에 각각 제공된 CDR을 포함한다.

[0018] C-말단 연장부 및/또는 C-말단 영역에 돌연변이를 갖는 나노바디 및 기타 면역글로불린 단일 가변 도메인의 다른 예는 예를 들어 하기 선행 기술 WO 06/129843호(예를 들어, 서열 번호 4, 6, 8 및 10 참조); WO 03/035695호(예를 들어, 61-64줄에 열거된 일부 서열 참조); 문헌(Vu et al., Molecular Immunology, 1121-1131, 1997)(예를 들어, [도 2]에 열거된 일부 서열 참조); WO 11/003622호(예를 들어, 서열 번호 10-27에 제공된 서열 참조); WO09/058383호(예를 들어, 51면에 언급된 서열 TAR2h-10-27 참조); WO 10/042815호(예를 들어 서열 번호 15, 17, 27 및 30의 서열 참조); 및 WO 04/044204호(예를 들어. 서열 번호 31, 35, 37, 47 및 49 서열 참조)에서 찾아 볼 수 있다.

[0019] 또한, 본원에 인용된 일부 참고 문헌은 예를 들어, 위치 113의 세린이 또 다른 아미노산으로 치환되고/거나 위치 113의 세린이 결실되고 C-말단 아미노산이 첨가되어서(실제로, C-말단 아미노산 서열의 측면에서 최종 결과가 동일할 것임) ISVD의 마지막 C-말단 아미노산이 세린(S) 이외의 아미노산인 ISVD 서열을 예시한다.

[0020] 또한, 본원에 인용된 일부 참고 문헌은 위치 112가 세린 이외의 아미노산인 나노바디 및 기타 면역글로불린 단일 가변 도메인을 예시한다. 예를 들어, WO 12/175741호는 위치 112가 글리신(G)인 나노바디를 기재하고; 상기 문헌(Vu at al.)은 위치 112가 알라닌(A) 또는 이소류신(I)인 나노바디를 기재하고; WO 13/024059호는 S112A 치환을 예시하고; 하기에 인용된 WO 08/020079호는 S112F 치환을 예시하고, 또한, 그 안에 기재된 나노바디가 나노바디의 아미노산 서열의 카복시 말단부에 첨가된 제한된 개수의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다는 것을 언급하고 있다.

[0021] 본 발명에 이른 연구에서, (단일 C-말단 알라닌 잔기만큼 간단할 수 있는) C-말단 연장부(또한, WO 12/175741호, 실시예 3 참조)를 나노바디의 C-말단 영역 또는 단부에 첨가하는 것이 인간 피험체/환자의 대부분의 시료에서 기존의 항체/인자의 결합을 본질적으로 방지/제거한다는 것을 확립한 후에 인간 피험체(건강한 지원자 및/또는 질환 또는 장애를 가진 피험체)로부터 얻은 시료가 C-말단 연장부가 존재할 경우에도 가능하게는 나노바디(또는 기타 VH 도메인)의 노출된 C-말단 영역에 결합할 수 있는 (기타) 기존의 항체 또는 인자를 포함하는 지를 조사하였다. 이를 수행하는 과정에서, 본 발명자들은 건강한 지원자의 혈액 또는 혈청에서 또는 다수의 다양한 질환(일부 염증 질환 또는 자가면역 장애 포함 - 자료 미제시) 중 한 가지를 가진 인간 환자로부터 얻은 혈액 또는 혈청에서 C-말단이 연장된 VH 도메인에 이러한 기존 항체의 결합이 반드시 확인될 수 없지만, 어떤 중증의 (자가)면역 장애(예를 들어, "전신 홍반 루푸스(systemic lupus erythematosus); SLE"로도 축약됨)를 가진 어떤(그러나 전체는 아님) 인간 피험체로부터 얻은 일부 혈액 또는 혈청 시료는 상기 나노바디가 C-말단 연장부를 포함할 때에도 나노바디에 결합할 수 있는 일부 기존의 항체/인자를 포함하는 것으로 보인다는 것을 확인하였다.

발명의 내용

[0022] 따라서, 일반적으로, 본 발명의 목적은 중쇄 면역글로불린 가변 도메인이 노출된 C-말단 영역 또는 단부를 가질 때, 기존의 항체/인자, 예를 들어 인간 피험체로부터 얻은 혈액 또는 혈청 시료에서 발견되는 것에 의해 결합되는 경향이 더 낮은 개선된 중쇄 면역글로불린 가변 도메인(구체적으로 개선된 중쇄 ISVD, 더 구체적으로 개선된 나노바디)을 제공하는 것이다.

[0023] 특히, 본 발명의 목적은 중쇄 면역글로불린 가변 도메인이 노출된 C-말단 영역 또는 단부를 가질 때, 기존의 항체/인자(또한, 예를 들어 인간 피험체로부터 얻은 혈액 또는 혈청 시료에서 발견되는 것)에 의해 결합되는 경향이 더 낮은 개선된 중쇄 면역글로불린 가변 도메인으로, 상기 도메인이 (예를 들어, WO 12/175741호, WO 13/024059호 및 본원에서 인용된 추가의 선행 기술에 기재된) C-말단 연장부를 포함할 때 상기 기존의 항체/인자가 중쇄 가변 도메인의 노출된 C-말단 영역 또는 단부에 여전히 결합할 수 있는 것인 중쇄 면역글로불린 가변

도메인을 제공하는 것이다.

[0024] 본원에서 언급된 바와 같이, 본 발명자들은 상기 C-말단 연장부를 갖는 중쇄 가변 도메인에 결합할 수 있는 상기 기존의 항체가 면역계에 심각하게 영향을 주거나 이를 활성화시키는 특정 (자가) 면역 질환 또는 장애(예를 들어 SLE)를 가진 인간 피험체로부터 얻은 혈액 또는 혈청 시료에 존재한다는 것을 확인하였다.

[0025] 따라서, 더 구체적으로, 본 발명의 목적은 중쇄 면역글로불린 가변 도메인이 노출된 C-말단 영역 또는 단부를 가질 때, 기존의 항체/인자, 예를 들어 면역계에 심각하게 영향을 주거나 이를 활성화시키는 특정 (자가) 면역 질환 또는 장애(예를 들어 SLE)를 가진 인간 피험체로부터 얻은 혈액 또는 혈청 시료에서 발견되는 것에 의해 결합되는 경향이 더 낮은 개선된 중쇄 면역글로불린 가변 도메인(구체적으로 개선된 중쇄 ISVD, 더 구체적으로 개선된 나노바디)을 제공하는 것이다.

[0026] 더욱더 구체적으로, 본 발명의 목적은 중쇄 면역글로불린 가변 도메인이 노출된 C-말단 영역 또는 단부를 가질 때, 특정 (자가) 면역 질환 또는 장애를 가진 인간 피험체로부터 얻은 혈액 또는 혈청 시료에서 발견되는 기존의 항체/인자에 의해 결합되는 경향이 더 낮은 개선된 중쇄 면역글로불린 가변 도메인(구체적으로 개선된 중쇄 ISVD, 더 구체적으로 개선된 나노바디)으로, 상기 VH 도메인이 C-말단 연장부를 포함할 때 상기 기존의 항체/인자가 VH 도메인의 노출된 C-말단 영역 또는 단부에 여전히 결합할 수 있는 것인 중쇄 면역글로불린 가변 도메인(구체적으로 개선된 중쇄 ISVD, 더 구체적으로 개선된 나노바디)을 제공하는 것이다.

[0027] 현재, 노출된 C-말단부를 갖는 중쇄 가변 도메인에 기존의 항체/인자의 결합은 위치 112(카밧 번호 매김)에서 세린의 리신(K)으로 또는 글루타민(Q)으로의 돌연변이에 의해 (더) 감소될 수 있다는 것이 확인되었다. 특히, 상기 S112K 또는 S112Q 돌연변이는 (S112K 또는 S112Q 돌연변이가 없는) C-말단 연장부를 포함하는 중쇄 가변 도메인에 결합할 수 있는 기존의 항체/인자, 예를 들어 SLE와 같은 심각한 자가 면역 장애를 가진 인간 피험체로부터 얻은 혈액 또는 혈청에서 발견되는 기존의 항체/인자의 결합을 (추가로) 감소 또는 본질적으로 방지/제거할 수 있다는 것이 확인되었다.

[0028] 또한, 본원에 개시된 특정 돌연변이(특히 V89L와 조합된, 선택적으로 T110K와 추가적으로 조합된 하기 돌연변이 L11V)의 도입은 본원에서 일반적이고 구체적으로 개시된 ISVD와 같은 면역글로불린 단일 가변 도메인의 용해도를 향상시키거나 그의 (추가적인) 향상에 기여할 수 있다는 것이 확인되었다(자료 미제시).

[0029] 따라서, 첫째 측면에서, 본 발명은 위치 112(카밧 번호 매김)의 아미노산 잔기가 리신(K) 잔기 또는 글루타민(Q) 잔기인 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(VH 도메인)에 관한 것이다. 상기 면역글로불린 중쇄 가변 도메인은 또한 "*본 발명의 VH 도메인*"으로도 언급된다. 본 발명의 VH 도메인이 면역글로불린 단일 가변 도메인(바람직한 경우)일 때, 본원에서 "*본 발명의 ISVD*"로도 언급될 것이다. 유사하게, 본 발명의 VH 도메인이 나노바디(더욱더 바람직한 경우)일 때, 또한, 본원에서 "*본 발명의 나노바디*"로 언급될 것이다.

[0030] 일반적으로, 본 발명의 VH 도메인은 노출된 C-말단부 또는 말단 영역을 가지고/거나, 그들이 노출된 C-말단부 또는 말단 영역을 갖는 단백질, 폴리펩티드, 화합물, 물질(실체) 또는 구조물(construct)에 존재하고/거나, 그들이 노출된 C-말단 영역을 갖는 데에 사용(예를 들어, 그들이 C-말단부 또는 말단 영역을 형성하도록 의도된 단백질, 폴리펩티드, 화합물, 물질 또는 구조물에 사용)하도록 의도된다.

[0031] 본 발명의 한 측면에서, 본 발명의 VH 도메인은 (중쇄) 면역글로불린 단일 가변 도메인으로서, VL 도메인과 상호작용 없이 기능성 항원 결합 부위를 형성할 수 있는 중쇄 가변 도메인을 의미한다. 예를 들어, 본 발명의 VH 도메인은 (VHH, 인간화 VHH 및/또는 낙타화 VH, 예를 들어 낙타화 인간 VH를 포함하는) 나노바디, VH 도메인이거나 VH 도메인으로부터 유래한 (단일) 도메인 항체, 또는 VH 도메인이거나 VH 도메인로부터 유래한 dAb일 수 있다. 본 발명의 VH 도메인은 바람직하게는 나노바디(예를 들어, VHH 도메인, 인간화 VHH 도메인 또는 낙타화 VH 도메인, 예를 들어 낙타화 인간 VH 도메인)이다.

[0032] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 본 발명의 VH 도메인은 그가 존재하는 단백질, 폴리펩티드, 단백질 또는 구조물에서 항원 결합 부위를 형성하기 위해 VL 도메인과 상호작용을 요구하는, 그리고 노출된 C-말단부 또는 말단 영역을 가지거나 형성하는 중쇄 가변 도메인일 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 상기 측면에 따른 VH 도메인은 ScFv 및/또는 디아바디에 존재하고/거나 사용되는 VH 도메인일 수 있다.

[0033] 본 발명의 더 구체적인 측면에 따르면, 본 발명의 VH 도메인이 갖는 C-말단 서열(카밧에 따른 위치 109 내지 113)은 VTVKS (서열 번호 1) 또는 VTVQS (서열 번호 2)이거나, 또는 서열 VTVKS 및/또는 VTVQS와 하나(즉, 위치 109, 110, 111 또는 113 중 하나에서)의 아미노산 차이를 갖고 위치 112에 리신(K) 또는 글루타민(Q)을 여전

히 갖는 서열이다.

[0034] 또한, 본원에서 추가로 기재된 바와 같이, 본 발명의 특히 바람직한 한 측면에서, 본 발명의 VH 도메인은 또한 그의 C-말단부에 (즉, VTVKS-, VTVQS- 또는 유사한 모티프의 단부의 세린 잔기에 연결된) (예를 들어, WO 12/175741호 및/또는 WO 13/024059호에 기재된) C-말단 연장부, 특히 본원에서 추가로 정의된 C-말단 연장부를 포함한다. 그러나 본원에서 또한 추가로 기재된 바와 같이, VTVKS-, VTVQS- 또는 유사한 모티프가 VH 도메인의 C-말단부를 형성하는 것(이는 대개 덜 바람직하지만), 또는 본 발명의 VH 도메인이 그의 C-말단부에서 (선택적으로 적합한 링커를 통해) 또 다른 아미노산 서열, 모이어티, 도메인 또는 결합 단위에 연결되는 것이 또한 가능하다. 예를 들어, 본 발명의 VH 도메인이 ISVD일 경우, VH 도메인은 그의 C-말단부에서 또 다른 ISVD에, 선택적으로 링커를 통해 연결될 수 있다(이때 상기의 다른 ISVD는 본 발명의 VH 도메인일 수 있다).

[0035] 종합적으로, 면역글로불린 가변 도메인에 잘 알려진 바와 같이 일반적으로, 본 발명의 VH 도메인은 4개의 골격 영역(FW1, FW2, FW3 및 FW4) 및 3개의 CDR(CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함할 것이다. 면역글로불린 가변 도메인에서와 같이 일반적으로, CDR의 서열은 본 발명의 VH 도메인을 상승시키고/거나 이들이 결합하고자 하는 항원/표적(들)에 따라 결정될 것이다. 골격 영역은 일반적으로 (위치 112 및/또는 위치 89를 본원에서 더 기재할 것이지만) VH 도메인에 적합한 임의의 골격 영역일 수 있다. 본 발명의 VH 도메인이 ISVD일 경우, VH 도메인은 (선택적으로 한 개 이상의 CDR과 함께) ISVD에 적합한 골격 서열을 가질 것이다. 예를 들어, 본 발명의 VH 도메인이 나노바디일 경우, 골격 영역은 일반적으로 (예를 들어 WO 08/020079호 및 본원에 인용된 출원인/양수인의 일부 기타 특허 출원을 참고로) 적합한 개수의 VHH 특징(hallmark) 잔기를 포함할 것이다.

[0036] 따라서, 예를 들어, 본 발명의 VH 도메인이 나노바디일 경우, 본 발명의 상기 나노바디는 VHH/나노바디에 특징적인 한 개 이상의 "특징(Hallmark) 잔기"(예를 들어, 위치 11, 37, 44, 45, 47, 83, 84, 103, 104 및/또는 108; 예를 들어 WO 08/020079호의 표 A-3 및 A-5 내지 A-8 참조); VHH/나노바디에 존재할 수 있는 한 개 이상의 기타 아미노산 잔기(예를 들어, VHH 및 나노바디에 그 자체로 공지된 한 개 이상의 인간화 치환; 예를 들어 WO 08/020079호의 교시 내용을 참조; 역시 앞서 언급된 표 A-3 및 A-5 내지 A-8 참조) 및/또는 VHH/나노바디에 적합한 한 개 이상의 기타 아미노산 잔기 또는 치환; 또는 상기 아미노산 잔기/치환의 임의의 적합한 조합을 포함할 수 있다.

[0037] 위치 112가 K 또는 Q인 (즉, C-말단 연장부를 갖거나 갖지 않는) 본 발명의 나노바디는 바람직하게는 위치 11에 L(VHH에 가장 빈번하게 존재하는 아미노산 잔기), E, K, M, S, V, W 또는 Y; 더 바람직하게는 L, E, K, V 또는 Y, 더욱더 바람직하게는 L, K 또는 V(V가 가장 바람직함)로부터 선택된 아미노산을 포함한다. 예를 들어 제한 없이, VHH에 가장 빈번하게 존재하는 류신 잔기와 비교하여, 본 발명의 나노바디는 L11K 또는 L11V 돌연변이를 포함할 수 있다. 또한, 제한 없이, 예를 들어 Q108L 돌연변이(VHH/나노바디에 잘 알려진 인간화 치환)를 포함할 수 있다. 존재할 수 있는 기타 아미노산 잔기(역시, 제한 없이, 예를 들어, 인간 VH 또는 VHH 내 상기 위치에서 천연으로 존재하는 기타 아미노산 잔기도 이들 위치에 존재할 수 있음)는 예를 들어 위치 14에 알라닌(A)(자연 발생 VHH 내 이 위치에서 매우 빈번하게 존재하는 아미노산), 위치 14에 프롤린(인간 VH 도메인 내 이 위치에서 가장 흔한 아미노산), 및 함센 연구자들이 제안한 돌연변이(특히, 함센 연구자들이 VHH4 부류 VHH, 예를 들어 V89M 또는 V89T의 서열을 기초로 제안한 것) 및/또는 니에바가 제안한 위치에서 (기타) 돌연변이(예를 들어, 위치 11, 87 및/또는 89중 하나 이상, 니에바, 437면, 우측 열 참조) 중 하나 이상이다. 적합한 또 다른 돌연변이는 예를 들어 T110K 또는 T110Q이다. 또한, (i) 위치 41은 예를 들어 위치 41에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 인간 또는 라마의 이 위치에서 가장 빈번하게 존재하는 일부 아미노산 잔기인 프롤린(P), 세린(S), 트레오닌(T), 알라닌(A) 또는 류신(L) 일 수 있고(또는 그들로부터 선택될 수 있고), 더 구체적으로 프롤린(P) 또는 알라닌(A)일 수 있고/거나; (ii) 또한, 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (iii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다).

[0038] 본 발명의 더 구체적인 측면에 따르면, (본원에서 추가로 기재된) 본 발명의 VH 도메인은 하기 (a) 또는 (b)인 골격 4(FW4 서열)를 갖는다:

[0039] a) 하기 표 1에 언급된 서열 번호 3 내지 20중 하나의 FW4 서열:

[0040] <표 1>

FW4 서열

WGQGTQVTVKS (서열 번호 3)
WGKGTLVTVKS (서열 번호 4)
RGQGTRVTVKS (서열 번호 5)
WGLGTQVTISS (서열 번호 6)
GSQGTQVTVKS (서열 번호 7)
LRGGTQVTVKS (서열 번호 8)
RGQGTLVTVKS (서열 번호 9)
RSRGIQVTVKS (서열 번호 10)
WGKGTQVTVKS (서열 번호 11)
WGQGTQVTVQS (서열 번호 12)
WGKGTLVTVQS (서열 번호 13)
RGQGTRVTVQS (서열 번호 14)
WGLGTQVTISS (서열 번호 15)
GSQGTQVTVQS (서열 번호 16)
LRGGTQVTVQS (서열 번호 17)
RGQGTLVTVQS (서열 번호 18)
RSRGIQVTVQS (서열 번호 19)
WGKGTQVTVQS (서열 번호 20)

[0041]

[0042] 또는

[0043] b) 서열 번호 3 내지 20중 적어도 하나의 FW4 서열과 3개 이하, 바람직하게는 2개 이하의 아미노산 차이를 갖는 서열로서, (i) 카밧 번호 매김의 위치 112에 해당하는 위치의 아미노산 잔기는 K 또는 Q이고; (ii) 카밧 번호 매김의 위치 103에 해당하는 위치의 아미노산 잔기는 바람직하게는 W 또는 R이고; (iii) 카밧 번호 매김의 위치 104에 해당하는 위치의 아미노산 잔기는 바람직하게는 G이고; (iv) 카밧 번호 매김의 위치 106에 해당하는 위치의 아미노산 잔기는 바람직하게는 G이고; (v) 카밧 번호 매김의 위치 107에 해당하는 위치의 아미노산 잔기는 바람직하게는 T이고; (vi) 카밧 번호 매김의 위치 108에 해당하는 위치의 아미노산 잔기는 바람직하게는 Q 또는 L(인간화 나노바디에서 바람직하게는 L)이고; (vii) 카밧 번호 매김의 위치 109에 해당하는 위치의 아미노산 잔기는 바람직하게는 V이고; (viii) 카밧 번호 매김의 위치 110에 해당하는 위치의 아미노산 잔기는 바람직하게는 T이고(또는 별법으로 K 또는 Q일 수 있고); (ix) 카밧 번호 매김의 위치 111에 해당하는 위치의 아미노산 잔기는 바람직하게는 V인 서열. 하기 표 2는 상기 FW4 서열의 (카밧에 따른 번호 매김으로) 각각 다른 위치에 존재할 수 있는 아미노산 잔기의 비제한적인 예를 제시한다.

[0044] <표 2>

[0045] 본 발명의 VH 도메인의 FW4 서열에 존재할 수 있는 아미노산 잔기의 예

위치	아미노산 잔기(들):
103	W, R, G, S, K, A, M, Y, L, F, T, N, V, Q, P, E, C; 바람직하게는 W
104	G, A, S, T, D, P, N, E, C, L; 바람직하게는 G
105	Q, K, H, R, P, E, L, T, N, S, V, A, M, G
106	G, R, E
107	T, Q, I, A, S, N, R, V, D
108	Q, L, R, P, E, K, S, T, M, A, H; 바람직하게는 Q 또는 L
109	V, I, L
110	T, S, N, A, I, F, K, Q
111	V, I, A
112	**K 또는 Q (발명)**
113	S, T, A, L, P, F, E, V

[0046]

[0047] 바람직하게는, 본 발명의 VH 도메인은 하기 (a) 또는 (b)인 골격 4(FW4 서열)를 갖는다.

[0048] a) WGQGTQVTVKS (서열 번호 3) 또는 WGQGTQVTVQS (서열 번호 12); 또는

[0049] b) 서열 번호 3 및/또는 12와 3개 이하, 바람직하게는 2개 이하의 아미노산 차이(예컨대 단 하나의 아미노산 차이)를 갖는 서열로서, (i) 카밧 번호 매김의 위치 112에 해당하는 위치의 아미노산 잔기는 K 또는 Q이고; (ii) 카밧 번호 매김의 위치 103에 해당하는 위치의 아미노산 잔기는 바람직하게는 W 또는 R이고; (iii) 카밧 번호 매김의 위치 104에 해당하는 위치의 아미노산 잔기는 바람직하게는 G이고; (iv) 카밧 번호 매김의 위치 106에 해당하는 위치의 아미노산 잔기는 바람직하게는 G이고; (v) 카밧 번호 매김의 위치 107에 해당하는 위치의 아미노산 잔기는 바람직하게는 T이고; (vi) 카밧 번호 매김의 위치 108에 해당하는 위치의 아미노산 잔기는 바람직하게는 Q 또는 L(인간화 나노바디에서 바람직하게는 L)이고; (vii) 카밧 번호 매김의 위치 109에 해당하는 위치의 아미노산 잔기는 바람직하게는 V이고; (viii) 카밧 번호 매김의 위치 110에 해당하는 위치의 아미노산 잔기는 바람직하게는 T이고(또는 별법으로 K 또는 Q일 수 있고); (ix) 카밧 번호 매김의 위치 111에 해당하는 위치의 아미노산 잔기는 바람직하게는 V인 서열. 또한, 표 2는 상기 FW4 서열의 (카밧에 따른 번호 매김으로) 각각 다른 위치에 존재할 수 있는 아미노산 잔기의 일부 비제한적인 예를 제시한다.

[0050] 본원에서 추가로 기재된 바와 같이, 본 발명의 바람직한 측면에 따라, 상기에 기재된 FW4 서열을 포함하는 본 발명의 VH 도메인은 바람직하게는 (본원에서 추가로 기재된) C-말단 연장부를 또한 포함한다. 그러나 본원에서 또한 추가로 기재된 바와 같이, FW4 서열이 VH 도메인의 C-말단부를 형성하거나(이는 대개 덜 바람직하지만) 본 발명의 VH 도메인이 그의 C-말단부에서 (선택적으로 적합한 링커를 통해) 또 다른 아미노산 서열, 모이어티, 도메인 또는 결합 단위에 연결되는 것이 또한 가능하다. 예를 들어, 본 발명의 VH 도메인이 ISVD일 경우, VH 도메인은 그의 C-말단부에서 또 다른 ISVD에, 선택적으로 링커를 통해 연결될 수 있다(이때, 상기 다른 ISVD는 본 발명의 VH 도메인일 수 있다).

[0051] 본원에서 명시된 바와 같이, 본 발명의 바람직하지만 비제한적인 측면에서, 본 발명의 VH 도메인은 C-말단 연장부, 예를 들어 WO 12/175741호 및/또는 WO 13/024059호에 기재된 바와 같은 C-말단 연장부, 특히 WO 12/175741호에 기재된 바와 같은 C-말단 연장부를 포함한다.

[0052] 따라서, 상기 측면에 따르면, 본 발명의 VH 도메인은 (i) 위치 112(카밧 번호 매김)의 아미노산 잔기가 세린 잔기가 아니고, 바람직하게는 리신(K) 잔기 또는 글루타민(Q) 잔기이고; (ii) (즉, 카밧 번호 매김에 따른 위치 113이거나 그에 해당하는 위치의 아미노산 잔기에 연결된) 그의 C-말단부에서 각각 적합한 아미노산 잔기로부터 독립적으로 선택되는, 바람직하게는 각각 자연 발생 아미노산으로부터 독립적으로 선택되는, 더 바람직하게는 각각 알라닌 (A), 글리신(G), 발린(V), 류신(L) 또는 이소류신(I)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 (그러나, WO 12/17574호에 제시된 자료에서 볼 수 있는 바와 같이, 기타 아미노산 잔기, 예를 들어 세린, 프롤린, 트레오닌 및/또는 리신이 또한 C-말단 연장부의 일부분으로서 사용될 수 있음) 1 내지 5개(예를 들어 1, 2, 3, 4 또는 5개, 바람직하게는 1, 2 또는 3개, 가장 바람직하게는 단지 1 또는 2개, 예를 들어 단지 1개)의 아미노산 잔기를 포함하는 추가의 아미노산 서열(즉, "C-말단 연장부")에 결합된 면역글로불린 중쇄 가변 도메

인(VH 도메인)이다.

[0053] 구체적으로, 본 발명의 상기 측면에 따르면, 본 발명의 VH 도메인은 바람직하게는 VTVKS(X)n (서열 번호 21) 또는 VTVQS(X)n (서열 번호 22)인 (또는 VTVKS 모티프 또는 VTVQS-모티프의 위치에서, 서열 VTVKS 및/또는 VTVQS와 한 개의 아미노산 차이를 갖고 위치 112에서 리신 (K) 또는 글루타민(Q)을 여전히 갖는) C-말단 서열을 갖는다. 상기에서, (i) VTVKS- 또는 VTVQS-모티프(또는 VTVKS- 또는 VTVQS 유사 모티프)의 아미노산 잔기는 카밧 번호 매김에 따른 VH 도메인의 위치 109 내지 113에 해당하고; (ii) n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 또는 5(바람직하게는 1 또는 2, 예를 들어 1)이고; (iii) 각 X는 독립적으로 선택되는, 바람직하게는 알라닌(A), 글리신(G), 발린(V), 류신(L) 또는 이소류신(I)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 (바람직하게는 자연 발생) 아미노산 잔기이다.

[0054] 더 구체적으로, 본 발명의 상기 측면에 따르면, 본 발명의 VH 도메인은 그의 FW4 서열로서, 서열 번호 3 내지 20중 하나의 FW4 서열(또는 서열 번호 3 내지 20중 적어도 하나의 FW4 서열과 3개 이하, 바람직하게는 2개 이하의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열로, 카밧 번호 매김의 위치 112에 해당하는 위치의 아미노산 잔기가 K 또는 Q인 서열)을 가질 수 있으며, 상기 FW4 서열은 그의 C-말단부에서 C-말단 연장부 (X)n에 연결되며, 여기서, n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 또는 5(바람직하게는 1 또는 2, 예를 들어 1)이고; 각 X는 독립적으로 선택되는, 바람직하게는 알라닌(A), 글리신(G), 발린(V), 류신(L) 또는 이소류신(I)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 (바람직하게는 자연 발생) 아미노산 잔기이다:

[0055] 따라서, 본 발명의 상기 측면에서, 본 발명의 VH 도메인은 그의 C-말단부에 하기 (a) 또는 (b)를 가질 수 있다.

[0056] a) 표 3에서 서열 번호 23 내지 40으로서 제공된 아미노산 서열 중 한 서열.

[0057] <표 3>

[0058] C-말단 연장부를 갖는 FW4 서열

WGQGTQVTVKS$(X)_n$ (서열 번호 23)
WGKGTLVTVKS$(X)_n$ (서열 번호 24)
RGQGTRVTVKS$(X)_n$ (서열 번호 25)
WGLGTQVTISS$(X)_n$ (서열 번호 26)
GSQGTQVTVKS$(X)_n$ (서열 번호 27)
LRGGTQVTVKS$(X)_n$ (서열 번호 28)
RGQGTLVTVKS$(X)_n$ (서열 번호 29)
RSRGIQVTVKS$(X)_n$ (서열 번호 30)
WGKGTQVTVKS$(X)_n$ (서열 번호 31)
WGQGTQVTVQS$(X)_n$ (서열 번호 32)
WGKGTLVTVQS$(X)_n$ (서열 번호 33)
RGQGTRVTVQS$(X)_n$ (서열 번호 34)
WGLGTQVTISS$(X)_n$ (서열 번호 35)
GSQGTQVTVQS$(X)_n$ (서열 번호 36)
LRGGTQVTVQS$(X)_n$ (서열 번호 37)
RGQGTLVTVQS$(X)_n$ (서열 번호 38)
RSRGIQVTVQS$(X)_n$ (서열 번호 39)
WGKGTQVTVQS$(X)_n$ (서열 번호 40)

[0059]

[0060] 상기에서, (i) 서열 번호 23 내지 40에서 $(X)_n$ C-말단 연장부에 선행하는 FW4 서열의 아미노산 잔기는 VH 도메인의 FW4의 아미노산 위치(즉, 카밧 번호 매김에 따른 위치 103 내지 113)에 해당하고, ii) n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 또는 5(바람직하게는 1 또는 2, 예를 들어 1)이고; (iii) 각 X는

독립적으로 선택되는, 바람직하게는 알라닌(A), 글리신(G), 발린(V), 류신(L) 또는 이소류신(I)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 (바람직하게는 자연 발생) 아미노산 잔기이다; 또는

[0061] b) 서열 번호 23 내지 40의 적어도 한 개의 아미노산 서열과 3개 이하, 바람직하게는 2개 이하의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열(상기 아미노산 차이는 VH 도메인의 FW4의 아미노산 위치에 해당하는 위치, 즉 카밧 번호 매김에 따른 위치 103 내지 113에 있으며, C-말단 연장부 (X)n 내에 임의의 아미노산 차이는 무시됨). 상기에서, (i) 카밧 번호 매김의 위치 112에 해당하는 위치의 아미노산 잔기가 K 또는 Q이고; (ii) n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 또는 5(바람직하게는 1 또는 2, 예를 들어 1)이고; (iii) 각 X는 독립적으로 선택되는, 바람직하게는 알라닌(A), 글리신(G), 발린(V), 류신(L) 또는 이소류신(I)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 (바람직하게는 자연 발생) 아미노산 잔기이다. 또한, 이전 문장에서 언급된 특징 (i) 내지 (iii)에 덧붙여, 상기 아미노산 서열에서, (iv) 카밧 번호 매김의 위치 103에 해당하는 위치의 아미노산 잔기는 바람직하게는 W 또는 R이고; (v) 카밧 번호 매김의 위치 104에 해당하는 위치의 아미노산 잔기는 바람직하게는 G이고; (vi) 카밧 번호 매김의 위치 106에 해당하는 위치의 아미노산 잔기는 바람직하게는 G이고; (vii) 카밧 번호 매김의 위치 107에 해당하는 위치의 아미노산 잔기는 바람직하게는 T이고; (viii) 카밧 번호 매김의 위치 108에 해당하는 위치의 아미노산 잔기는 바람직하게는 Q 또는 L(인간화 나노바디에서는 바람직하게는 L)이고; (ix) 카밧 번호 매김의 위치 109에 해당하는 위치의 아미노산 잔기는 바람직하게는 V이고; (x) 카밧 번호 매김의 위치 110에 해당하는 위치의 아미노산 잔기는 바람직하게는 T이고(또는 별법으로 K 또는 Q일 수 있고); (xi) 카밧 번호 매김의 위치 111에 해당하는 위치의 아미노산 잔기는 바람직하게는 V이고; 각 위치에서 존재할 수 있는 가능한 아미노산 잔기는 표 2를 참고한다.

[0062] 바람직하게는, 본 발명의 상기 측면에 따르면, 본 발명의 VH 도메인은 그의 C-말단부에 (a) 또는 (b)를 갖는다:

[0063] a) WGQGTQVTVKS(X)n (서열 번호 23) 또는 WGQGTQVTVQS(X)n (서열 번호 32)인 아미노산 서열. 상기에서, (ii) n이 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 또는 5(바람직하게는 1 또는 2, 예를 들어 1)이고; (iii) 각 X가 독립적으로 선택되는, 바람직하게는 알라닌(A), 글리신(G), 발린(V), 류신(L) 또는 이소류신(I)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 (바람직하게는 자연 발생) 아미노산 잔기이다; 또는

[0064] b) 아미노산 서열 WGQGTQVTVKS(X)n (서열 번호 23) 또는 WGQGTQVTVQS(X)n (서열 번호 32) 중 적어도 한 개의 아미노산 서열과 3개 이하, 바람직하게는 2개 이하의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열(상기 아미노산 차이는 VH 도메인의 FW4의 아미노산 위치에 해당하는 위치, 즉 카밧 번호 매김에 따른 위치 103 내지 113에 있으며, C-말단 연장부 (X)n 내에 임의의 아미노산 차이는 무시됨). 상기에서, (i) 카밧 번호 매김의 위치 112에 해당하는 위치의 아미노산 잔기가 K 또는 Q이고; (ii) n이 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 또는 5(바람직하게는 1 또는 2, 예를 들어 1)이고; (iii) 각 X는 독립적으로 선택되는, 바람직하게는 알라닌(A), 글리신(G), 발린(V), 류신(L) 또는 이소류신(I)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 (바람직하게는 자연 발생) 아미노산 잔기이다. 또한, 상기 아미노산 서열에, 바람직하게는 앞 문장에 기재된 특징 (vi) 내지 (xi)이 적용된다.

[0065] 또한, 본원에서 언급된 바와 같이, 본 발명의 VH 도메인은 해당 위치에서 VH 도메인, 구체적으로 ISVD(더 구체적으로 나노바디)에 그 자체로 당 업계에 공지된 기타 아미노산 잔기 또는 치환을 포함할 수 있다. 일부 비제한적인 예는 본원에서 언급한 바와 같을 수 있고, 예를 들어 VHH/나노바디의 특징인 한 개 이상의 (예를 들어 위치 11에 류신(L)을 포함하는) "특징 잔기", VHH에 천연으로 존재하는 기타 아미노산 잔기(예를 들어, 위치 14에 알라닌(A)), VHH/나노바디에 그 자체로 공지된 인간화 치환(예를 들어, Q108L 및 A14P), 함센이 제안한 한 개 이상의 돌연변이(예를 들어 V89M 또는 V89T) 및/또는 니에바가 제안한 위치(예를 들어, 11, 87 또는 89); 또는 그들의 임의의 조합; 및/또는 예를 들어 T110K, T110Q 또는 V89L 돌연변이를 포함한다.

[0066] 본 발명의 VH 도메인이 C-말단 연장부 (X)n를 포함하는 경우 상기 연장부의 일부 바람직하지만 비제한적인 예에 따르면, X 및 n은 다음과 같을 수 있다:

[0067] (a) n = 1이고 X = Ala;

[0068] (b) n = 2이고 각 X = Ala;

[0069] (c) n = 3이고 각 X = Ala;

[0070] (d) n = 2이고 적어도 한 개의 X = Ala(나머지 아미노산 잔기(들) X는 임의의 자연 발생 아미노산으로부터 독립적으로 선택되지만 바람직하게는 Val, Leu 및/또는 Ile으로부터 독립적으로 선택됨);

[0071] (e) n = 3이고 적어도 한 개의 X = Ala(나머지 아미노산 잔기(들) X는 임의의 자연 발생 아미노산으로부터 독립적으로 선택되지만 바람직하게는 Val, Leu 및/또는 Ile으로부터 독립적으로 선택됨);

[0072] (f) n = 3이고 적어도 2개의 X = Ala(나머지 아미노산 잔기(들) X는 임의의 자연 발생 아미노산으로부터 독립적으로 선택되지만 바람직하게는 Val, Leu 및/또는 Ile으로부터 독립적으로 선택됨);

[0073] (g) n = 1이고 X = Gly;

[0074] (h) n = 2이고 각 X = Gly;

[0075] (i) n = 3이고 각 X = Gly;

[0076] (j) n = 2이고 적어도 한 개의 X = Gly(나머지 아미노산 잔기(들) X는 임의의 자연 발생 아미노산으로부터 독립적으로 선택되지만 바람직하게는 Val, Leu 및/또는 Ile으로부터 독립적으로 선택됨);

[0077] (k) n = 3이고 적어도 한 개의 X = Gly(나머지 아미노산 잔기(들) X는 임의의 자연 발생 아미노산으로부터 독립적으로 선택되지만 바람직하게는 Val, Leu 및/또는 Ile으로부터 독립적으로 선택됨);

[0078] (l) n = 3이고 적어도 2개의 X = Gly(나머지 아미노산 잔기(들) X는 임의의 자연 발생 아미노산으로부터 독립적으로 선택되지만 바람직하게는 Val, Leu 및/또는 Ile으로부터 독립적으로 선택됨);

[0079] (m) n = 2이고 각 X = Ala 또는 Gly;

[0080] (n) n = 3이고 각 X = Ala 또는 Gly;

[0081] (o) n = 3이고 적어도 한 개의 X = Ala 또는 Gly(나머지 아미노산 잔기(들) X는 임의의 자연 발생 아미노산으로부터 독립적으로 선택되지만 바람직하게는 Val, Leu 및/또는 Ile으로부터 독립적으로 선택됨); 또는

[0082] (p) n = 3이고 적어도 2개의 X = Ala 또는 Gly(나머지 아미노산 잔기(들) X는 임의의 자연 발생 아미노산으로부터 독립적으로 선택되지만 바람직하게는 Val, Leu 및/또는 Ile으로부터 독립적으로 선택됨);

[0083] 측면 (a), (b), (c), (g), (h), (i), (m) 및 (n)이 특히 바람직하고, n =1 또는 2인 측면이 바람직하며, n = 1인 측면이 특히 바람직하다.

[0084] 또한, 바람직하게는, 본 발명의 VH 도메인에 존재하는 임의의 C-말단 연장부는 (상기 시스테인 잔기가 추가의 작용기화 예를 들어 페길화에 사용되거나 의도되지 않는다면) (유리) 시스테인 잔기를 포함하지 않는다는 것을 주지해야 한다.

[0085] 또한, WO 12/175741호에 따라 사용되는 C-말단 연장부(또한, 본 발명에 따른 VH 도메인에 사용되는 바람직한 C-말단 연장부)에 대해 WO 12/175741호의 35 내지 41면에 명시된 바람직한 것들은 본 발명의 VH 도메인에 사용되는 C-말단 연장부에 적용되고, WO 12/175741호에 따른 바람직한 것들은 본원에서 참고에 포함된다.

[0086] 바람직하게는, 본 발명의 VH 도메인이 C-말단 연장부 (X)n를 포함할 때, n = 1, 2 또는 3이고, 각 X는 Ala 또는 Gly이다. 더 바람직하게는, 각 X는 Ala이고, n = 1 또는 2, 바람직하게는 1이다.

[0087] 본 발명의 VH 도메인이 C-말단 연장부를 포함할 때, 그들은 대개 그들이 존재하는 단백질, 폴리펩티드, 화합물, 구조물, 또는 기타 화학물질의 C-말단부에 존재(하고 그들을 형성)할 것이다. 또한, 상기 단백질, 폴리펩티드, 화합물, 구조물, 또는 기타 화학 물질은 본 발명의 한 개 이상의 기타 VH 도메인을 (즉, C-말단부가 아닌 곳에) 포함할 수 있으며, 이러한 경우에, 본 발명의 상기 기타 VH 도메인은 위치 112에 리신(K) 또는 글루타민(Q)을 포함할 것이지만(그리고 본원에서 추가로 기재된 바와 같을 것이지만), C-말단 연장부를 포함하지 않을 것이다 (대신에, 그들은 그들의 C-말단에서 단백질, 폴리펩티드, 화합물, 구조물 또는 기타 화학물질에 존재하는 한 개 이상의 기타 아미노산 서열, 모이어티, 결합 도메인 또는 결합 단위에, 예를 들어 C-말단부에 존재하는 C-말단 연장부를 갖는 본 발명의 VH 도메인에 (선택적으로, 한 개 이상의 적합한 링커를 통해) 연결될 수 있음).

[0088] 본 발명의 VH 도메인 (및 본원에 추가로 기재된 바와 같은 상기를 포함하는 단백질, 폴리펩티드, 화합물, 구조물, 및 기타 화학 물질)은 특히 약학 용도(예를 들어, 상기를 필요로 하는 인간 피험체에서 질환 및 장애의 예방, 치료 및/또는 진단)에 사용하기에 특히 유용하기 때문에(그리고 그에 사용하고자 하기 때문에), 그들은 바람직하게는 인간 VH 도메인의 골격 서열과 그들의 골격 영역에서 높은 수준의 서열 상동성을 갖는다. 특히, 본 발명의 VH 도메인은 바람직하게는 적어도 한 가지의 인간 생식세포(germline) 서열(예를 들어, DP-47, DP-51 또는 DP-29)과 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 85%, 예를 들어 90% 이상의 (본원에서 추가로 기재된 바와 같이,

그리고 골격 영역만을 고려하고 CDR은 고려하지 않으며, 존재하는 경우 위치 112에서 치환 및 임의의 C-말단 연장부를 역시 고려하지 않고 결정된) 전체 서열 동일성을 갖는다. 더 구체적으로, 본 발명의 VH 도메인은 바람직하게는 인간 생식세포 서열 DP-47, DP-51 및/또는 DP-29 중 적어도 하나와 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 85%, 예를 들어 90% 이상의 (본원에서 추가로 기재된 바와 같이, 그리고 골격 영역만을 고려하고 CDR은 고려하지 않으며, 존재하는 경우 위치 112에서 치환 및 임의의 C-말단 연장부를 역시 고려하지 않고 결정된) 전체 서열 동일성을 갖는다.

[0089] 본원에서 추가로 기재된 바와 같이, 본 발명의 한 측면에 따르면, 본 발명의 VH 도메인은 그가 존재하는 단백질, 폴리펩티드, 단백질 또는 구조물에서 적어도 VH 도메인이 노출된 C-말단부 또는 말단 영역을 갖는 항원 결합 부위를 형성하기 위해서 VL 도메인과 상호작용/결합하는(또는 상호작용/결합하도록 하는) 중쇄 가변 도메인일 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 상기 측면에 따른 VH 도메인은 VL 도메인과 결합하여 항원 결정 부위를 형성할 경우 ScFv 및/또는 디아바디에 존재하고/거나 그에 사용되는 VH 도메인일 수 있다.

[0090] 그러나 본 발명의 바람직한 측면에 따르면, 본 발명의 VH 도메인은 (중쇄) 면역글로불린 단일 가변 도메인 또는 "ISVD"로, VL 도메인과 상호작용 없이 기능성 항원 결합 부위를 형성할 수 있는 중쇄 가변 도메인을 의미한다. 예를 들어, 본 발명의 VH 도메인은 (VHH, 인간화 VHH 및/또는 낙타화 VH, 예를 들어 낙타화 인간 VH를 포함하는) 나노바디일 수 있고, (단일 도메인) 항체는 VH 도메인이거나 VH 도메인로부터 유래한 것, 또는 VH 도메인이거나 VH 도메인로부터 유래한 dAb이다. 본 발명의 VH 도메인은 바람직하게는 나노바디(더 바람직하게는, VHH 도메인, 인간화 VHH 도메인 또는 낙타화 VH 도메인, 예를 들어 낙타화 인간 VH 도메인)이다.

[0091] 본 명세서에서,

[0092] - 용어 "나노바디"는 일반적으로 WO 08/020079호 또는 WO 09/138519호에 정의된 바와 같으며, 따라서 특정 측면에서 일반적으로 VHH, 인간화 VHH 또는 낙타화 VH(예를 들어 낙타화 인간 VH)를 나타내거나, 일반적으로 서열 최적화된 VHH(예를 들어 화학적 안정성 및/또는 용해도, 공지된 인간 골격 영역과 최대 중복 및 최대 발현에 최적화됨)를 나타낸다. 용어 나노바디(Nanobody) 또는 나노바디스(Nanobodies)는 아블린쓰 엔. 브이.(Ablynx N.V)의 등록상표이며, 따라서 "나노바디®" 및/또는 "나노바디스®"로도 언급될 수 있는 것을 주지해야 한다.

[0093] - 본원에서 사용되는 용어 "ISVD"(또는 "ISV")는 또한 넓은 의미에서 "ISVD 기반의 생물학적 제제"를 포함하고, ISVD가 나노바디일 경우, "나노바디 기반 생물학적 제제"를 포함한다. "ISVD 기반 생물학적 제제"는 본원에서 적어도 한 개(예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 ISVD를 포함하거나 본질적으로 그들로 이루어진 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 생물학적 약물로 정의된다. 유사하게, "나노바디 기반 생물학적 제제"는 적어도 한 개(예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 나노바디를 포함하거나 본질적으로 그들로 이루어진 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 생물학적 약물로 정의된다. 용어 "ISVD"에서와 같이, 용어 ISVD 기반 생물학적 제제"가 사용될 때마다 상기 ISVD 기반 생물학적 제제는 바람직하게는 나노바디 기반 생물학적 제제라는 것을 알아야 한다. 본 발명과 관련하여, "ISVD 기반 생물학적 제제"와 "나노바디 기반 생물학적 제제"는 둘 다 예를 들어 각각 1가, 2가(또는 다가), 이중 특이적(또는 다중 특이적), 및 이중 파라토프(또는 다중 파라토프) ISVD 구조물 또는 나노바디 구조물일 수 있다. 또한, 임의의 ISVD 기반 또는 나노바디 기반 생물학적 제제는 예를 들어, 한 개 이상(예를 들어, 1, 2, 또는 3개)의 ISVD 또는 나노바디 이외에, 선택적으로 한 개 이상(예를 들어 1 또는 2개)의 추가의 다른 치료 모이어티 및/또는 ISVD 기반 또는 나노바디 기반 생물학적 제제의 약동학적 또는 약력학적 특성(예를 들어 그의 반감기)에 영향을 주는 한 개 이상(예를 들어 1 또는 2개)의 기타 모이어티를 더 포함할 수 있다. 상기 추가의 치료 또는 기타 모이어티의 적합한 예는 숙련자에게 자명할 것이며, 예를 들어 일반적으로 임의의 치료 활성의 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 결합 도메인 또는 결합 단위뿐만 아니라, 예를 들어 WO 09/138159호의 149-152면에 기재된 것과 같은 변형을 포함할 수 있다. ISVD 기반 생물학적 제제 또는 나노바디 기반 생물학적 제제는 바람직하게는 치료제이거나 (예방 및 진단을 포함하는) 치료제로서 용도를 위한 것이며 상기 목적을 위해 바람직하게는 치료적으로 적절한 표적(예를 들어 RANK-L, vWF, IgE, RSV, CXCR-4, IL-23 또는 기타 인터류킨 등)에 대한 적어도 한 개의 ISVD를 포함한다. 상기 ISVD 기반 또는 나노바디 기반 생물학적 제제의 일부 구체적이지만 비제한적인 예에 대해, 실시예 8 내지 18을 참고하고, 또한, 예를 들어 아블린쓰 엔. 브이.의 여러 출원(예를 들어 제한 없이 WO 2004/062551호, WO 2006/122825호, WO 2008/020079호 및 WO 2009/068627호), 뿐만 아니라 예를 들어 (제한 없이) WO 06/038027호, WO 06/059108호, WO 07/063308호, WO 07/063311호, WO 07/066016호 및 WO 07/085814호와 같은 출원을 참고한다. 또한, 본원에서 추가로 기재된 바와 같이, 본원에 기재된 ISVD 또는 나노바디는 (인간) 혈청 단백질, 예를 들어 (인간) 혈청 알부민에 대한 것일 수 있고, 상기 ISVD 또는 나노바디는 또한, 특히 (예를 들어 본원에 기재된 ISV 기반 생물학적 제제에, 또는 그를 위한) 치료 모이어티 및 화합물의 반감기를 연장하는데 그리고/또는 연장하기 위한 치료 용도를 모색할 수 있다. 예를 들어 일반적으로 반감기 연

장을 위한 혈청 알부민 결합 나노바디의 용도를 기재하고 있는 WO 2004/041865호, WO 2006/122787호 및 WO 2012/175400호를 참고한다. 또한, 본 명세서에서, 본원에서 달리 명백하게 언급되지 않는다면, 본원에 언급된 모든 용어는 WO 09/138519호(또는 WO 09/138519호에 인용된 선행 기술) 또는 WO 08/020079호(또는 WO 08/020079호에 인용된 선행 기술)에 제공된 의미를 갖는다. 또한, 방법 또는 기술을 본원에서 구체적으로 기재하지 않을 경우, WO 09/138519호(또는 WO 09/138519호에 인용된 선행 기술) 또는 WO 08/020079호(또는 WO 08/020079호에 인용된 선행 기술)에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다.

[0094] 또한, 본 명세서 또는 청구항에 사용될 때, 하기 용어는 WO 09/138519호의 62-75면에 제공된 동일한 의미를 갖고/거나 적용 가능한 경우 거기에 기재된 방법으로 결정될 수 있다:*"작용제", "길항제", "역작용제"*, *"비극성의 비하전 아미노산 잔기"*, *"극성의 비하전 아미노산 잔기"*, *"극성의 하전된 아미노산 잔기"*, *"서열 동일성"*, *"정확하게 동일한"* 및 *"아미노산 차이"*(2개의 아미노산 서열의 서열 비교를 언급할 때), *"본질적으로 단리된(형태)"*, *"도메인"*, *"결합 도메인"*, *"항원성 결정인자"* ,*"에피토프"*, *(항원)"에 대한(~against, ~directed against)"*, *"특이성"* 및 *"반감기"*. 또한, 용어 *"조절하는"* 및 *"조절하다"*, *"상호작용 부위"*, *"에 특이적인"*, *"교차 차단하다"*, *"교차 차단된"* 및 *"교차 차단하는"* 및 *"pH와 본질적으로 무관한"*은 출원인의 WO 10/130832호의 74-79면에 정의된 바와 같다(그리고/또는 거기에 기재된 바에 따라 결정될 수 있다). 또한, 본 발명의 구조물, 화합물, 단백질 또는 폴리펩티드를 언급할 때, *"1가"*, *"2가"*(또는 *"다가"*), *"이중 특이적"*(또는 *"다중 특이적"*), 및 *"이중 파라토프"*(또는 *"다중 파라토프"*)와 같은 용어는 WO 09/138519호, WO 10/130832호 또는 WO 08/020079호에 제공된 의미를 가질 수 있다.

[0095] 본원에서 언급되는 ISVD, 나노바디, ISVD 기반 생물학적 제제, 나노바디 기반 생물학적 제제 또는 임의의 기타 아미노산 서열, 화합물 또는 폴리펩티드와 관련하여 본원에서 사용되는 용어 "반감기"는 일반적으로 WO 08/020079호의 57면의 문단 o)에 기재된 바와 같이 정의될 수 있으며, 그 안에 언급된 바와 같이 예를 들어 자연 기전에 의해 서열 또는 화합물의 분해 및/또는 서열 또는 화합물의 청소 또는 제거에 의해 아미노산 서열, 화합물 또는 폴리펩티드의 혈청 농도가 생체 내에서 50% 감소되는데 걸리는 시간을 언급한다. 본 발명의 아미노산 서열, 화합물 또는 폴리펩티드의 생체 내 반감기는 그 자체로 공지된 임의의 방법, 예를 들어 약동학적 분석에 의해 결정될 수 있다. 적합한 기술은 당 업자에게 자명할 것이고, 예를 들어 일반적으로 WO 08/020079호의 57면의 문단 o)에 기재된 바와 같을 수 있다. 또한, WO 08/020079호의 57면의 문단 o)에 언급된 바와 같이, 반감기는 t1/2-알파, t1/2-베타 및 곡선 하 면적(AUC: area under the curve)과 같은 매개변수를 이용하여 표현될 수 있다. 이와 관련하여, "본원에서 사용되는 용어 "반감기"는 특히 (t1/2-알파 및/또는 AUC 또는 두 가지 모두가 고려될 수 있는) t1/2-베타 또는 말단 반감기를 언급한다는 것을 주지해야 한다. 하기 실험 부분 및 표준 안내서, 예를 들어 문헌(Kenneth, A et al: Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists 및 Peters et al, Pharmacokinete analysis: A Practical Approach (1996))을 참조한다. 또한, 문헌("Pharmacokinetics", M Gibaldi & D Perron, published by Marcel Dekker, 2nd Rev. edition (1982))을 참고한다. 유사하게, WO 08/020079호의 57면의 문단 o)에 또한 정의된 용어 "반감기의 증가" 또는 "증가된 반감기"는 특히 t1/2-알파 및/또는 AUC 또는 두 가지 모두의 증가와 함께 또는 없이 t1/2-베타의 증가를 언급한다.

[0096] 용어가 본원에서 구체적으로 정의되지 않을 경우, 당 업계의 통상의 의미를 가지며, 이는 당 업자에게 자명할 것이다. 표준 안내서, 예를 들어 문헌(Sambrook et al, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual" (2nd.Ed.), Vols. 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989); F. Ausubel et al, eds., "Current protocols in molecular biology", Green Publishing and Wiley Interscience, New York (1987); Lewin, "Genes II", John Wiley & Sons, New York, N.Y., (1985); Old et al., "Principles of Gene Manipulation: An Introduction to Genetic Engineering", 2nd edition, University of California Press, Berkeley, CA (1981); Roitt et al., "Immunology" (6th. Ed.), Mosby/Elsevier, Edinburgh (2001); Roitt et al., Roitt's Essential Immunology, 10th Ed. Blackwell Publishing, UK (2001); 및 Janeway et al., "Immunobiology" (6th Ed.), Garland Science Publishing/Churchill Livingstone, New York (2005)) 및 본원에 인용된 일반적인 배경 기술을 참고한다.

[0097] 또한, 본원에서 이미 명시한 바와 같이, 나노바디의 아미노산 잔기는 논문(Riechmann and Muyldermans, J. Immunol. Methods 2000 Jun 23; 240 (1-2): 185-195)에서 낙타과의 VHH 도메인에 적용되는 바와 같거나 본원에 언급된 카밧 연구자들("Sequence of proteins of immunological interest", US Public Health Services, NIH Bethesda, MD, Publication No. 91)에 의해 제시된 VH 도메인에 대한 일반적인 번호 매김으로 번호 매겨진다. 상기 번호 매김에 따르면, 나노바디의 FR1은 위치 1-30의 아미노산 잔기를 포함하고, 나노바디의 CDR1은 위치 31-35의 아미노산을 포함하고, 나노바디의 FR2는 위치 36-49의 아미노산 잔기를 포함하고, 나노바디의 CDR2는

위치 50-65의 아미노산 잔기를 포함하고, 나노바디의 FR3은 위치 66-94의 아미노산 잔기를 포함하고, 나노바디의 CDR3은 위치 95-102의 아미노산 잔기를 포함하고, 나노바디의 FR4는 위치 103-113의 아미노산 잔기를 포함한다. [이와 관련하여, - VH 도메인 및 VHH 도메인의 기술에도 잘 알려진 바와 같이 - 각 CDR에서 아미노산 잔기의 전체 개수는 다를 수 있거나 카밧 번호 매김에 의해 나타낸 아미노산 잔기의 전체 개수에 일치하지 않을 수 있다는 것을 주지해야 한다(즉, 카밧 번호 매김에 따른 한 개 이상의 위치는 실제 서열에 사용되지 않을 수 있거나, 실제 서열은 카밧 번호 매김에 의해 허용되는 개수보다 더 많은 아미노산 잔기를 포함할 수 있다). 이는 일반적으로 카밧에 따른 번호 매김이 실제 서열 내 아미노산 잔기의 실제 번호 매김과 일치할 수도 일치하지 않을 수도 있다는 것을 의미한다. 그러나 일반적으로, 카밧 번호 매김에 따르고 CDR 내 아미노산 잔기의 개수와 무관하게 카밧 번호 매김에 따른 위치 1은 FR1의 시작에 해당하고 그 역 또한 같고, 카밧 번호 매김에 따른 위치 36은 FR2의 시작에 해당하고 그 역 또한 같고, 카밧 번호 매김에 따른 위치 66은 FR3의 시작에 해당하고 그 역 또한 같고, 카밧 번호 매김에 따른 위치 103은 FR4의 시작에 해당하고 그 역 또한 같다고 말할 수 있다].

[0098] VH 도메인의 아미노산 잔기를 번호 매김하는 또 다른 방법은 또한 낙타과의 VHH 도메인 및 나노바디와 유사한 방법에 적용될 수 있는 방법으로 코티아 연구자들(Chothia et al.)(Nature 342, 877-883 (1989))에 의해 기재된 방법, 소위 "AbM 정의" 및 소위 "접촉 정의"이다. 그러나 본 설명, 측면 및 도면에서, 달리 명시되지 않는다면 문헌(Riechmann and Muyldermans)에 의해 VHH 도메인에 적용되는 바와 같이 카밧에 따른 번호 매김을 따를 것이다.

[0099] 또한, 도면, 임의의 서열 목록 및 실험 부분/실시예는 단지 본 발명을 추가로 예시하기 위해 제공되는 것을 주지해야 하며 본원에서 달리 명백하게 나타내지 않는다면 어떤 방법으로든 본 발명 및 첨부된 청구항의 범위를 제한하는 것으로 해석 되서는 안된다.

[0100] 본 발명의 VH 도메인은 임의의 적합한 또는 바라는 항원 또는 표적에 대한 것일 수 있으며, 본원에 기재된 임의의 약학적으로 그리고/또는 치료적으로 적절한 표적을 포함한다.

[0101] 본 발명의 한 특정 측면에 따르면, 본 발명의 VH 도메인은 혈청 단백질, 특히 인간 혈청 단백질에 대한 것이다. 바람직한 측면에 따르면, 본 발명의 VH 도메인이 혈청 단백질에 대한 것일 때, 그것은 혈청 알부민, 특히 인간 혈청 알부민에 대한 것이다. 따라서, 본 발명은 또한 혈청 단백질, 특히 인간 혈청 단백질에 특이적으로 결합할 수 있는, 바람직하게는 혈청 알부민, 더 바람직하게는 인간 혈청 알부민에 특이적으로 결합할 수 있는 (본원에 정의된 것과 같으며 본 발명의 VH 도메인에 대해 정의된 바람직한 것들을 포함하는) 본 발명의 VH 도메인에 관한 것이다. 또한, 상기 VH 도메인은 바람직하게는 (본원에 정의된) ISVD, 더 바람직하게는 나노바디이다.

[0102] 예를 들어, 혈청 알부민에 대한 본 발명의 VH 도메인은 WO 2004/041865호, 특히 WO 2006/122787호 및 WO 2012/175400호(모두 출원인/양수인의 출원)에 기재된 (인간) 혈청 알부민에 대한 나노바디 중 하나로서, 위치 112의 아미노산이 K 또는 Q로 치환되고, 선택적으로 본원에 기재된 C-말단 연장부가 제공된 (그리고 또한 예를 들어 본원에서 언급된 한 개 이상의 기타 특정 아미노산 잔기/치환, 예를 들어 11L, L11V, L11K, 14A, P14A, 14P, A14P, 89T, V89T, 89L, V89L, 108L, Q108L, 110Q, T110Q, 110K 및/또는 T110K도 포함할 수 있지만, 위치 112가 K 또는 Q일 때 대개 위치 110에서 존재하는 추가적인 치환은 종종 요구되지 않을 것이고, 이 경우 위치 110은 바람직하게는 T인) 나노바디일 수 있다. 게다가, 본 발명은 또한 기타 혈청 알부민 결합 중쇄 ISVD, 예를 들어 WO 03/035694호, WO 04/003019호, WO 05/118642호, WO 06/059106호, WO 08/096158호, WO 09/121804호, WO 10/108937호 또는 US 2013/0129727호에 기재된 것들에, 즉, 본원에 기재된 치환(즉, S112K, S112Q 및/또는 V89T 중 적어도 한 개, 및 선택적으로 본원에 기재된 한 개 이상의 기타 아미노산 잔기/치환, 예를 들어 L11V)을 적합하게 도입하고 선택적으로 (대개 본원에서 간략하게 기술된 바와 같이) (본원에서 추가로 기재된) C-말단 연장부를 첨가하여, 적용될 수 있을 것으로 예상된다. 본 발명의 상기 혈청 알부민 결합 나노바디의 일부 바람직하지만 비제한적인 예는 위치 112의 아미노산이 K 또는 Q로 치환된 (그리고 선택적으로 본원에서 기재된 C-말단 연장부가 제공된) (WO 2006/122787호에서, "Alb-1"로 불리는) WO 2006/122787호의 서열 번호 52의 아미노산 서열의 인간화 변이체, 예를 들어 WO 2006/122787호의 서열 번호 57 내지 64에 제공된 Alb-1의 인간화 변이체(각 경우에, S112K 또는 S112Q 치환을 가지며, 선택적으로 C-말단 연장부를 가짐) 또는 WO 2012/175400호의 서열 번호 3 내지 11에 제공된 Alb-1의 인간화 변이체(또한, 각 경우에 S112K 또는 S112Q 치환을 가짐)이며, 그 중 서열 번호 3, 4, 및 5는 선택적으로 C-말단 연장부를 포함할 수 있고, 서열 번호 6 내지 11은 이미 C-말단 연장부를 포함한다(또한, 상기 변이체는 본원에서 언급된 한 개 이상의 기타 특정 아미노산 잔기/치환, 예를 들어 11L, L11V, L11K, 14A, P14A, 14P, A14P, 89T, V89T, 89L, V89L, 108L, Q108L, 110Q, T110Q, 110K 및/또는 T110K을 포함할 수 있지만, 위치 112가 K 또는 Q일 때 대개 위치 110에서 존재하는 추가적인 치환은 종종 요구되지 않을 것이고, 이 경우 위치 110은 바람직하게는 T이다). 또한, (i) 위치 41은 예를 들어 위치 41에 대해

WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 인간 또는 라마의 이 위치에서 가장 빈번하게 존재하는 일부 아미노산 잔기인 프롤린(P), 세린(S), 트레오닌(T), 알라닌(A) 또는 류신(L) 일 수 있고(또는 그들로부터 선택될 수 있고), 더 구체적으로 프롤린(P) 또는 알라닌(A)일 수 있고/거나; (ii) 또한, 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (iii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다).

[0103] 따라서, 추가의 측면에서, 본 발명은 혈청 알부민(특히 인간 혈청 알부민)에 결합할 수 있는(특히 특이적으로 결합할 수 있는) (본원에서 정의된) 본 발명의 나노바디로서,

[0104] - CDR1이 아미노산 서열 SFGMS (서열 번호 41)이고,

[0105] - CDR2가 아미노산 서열 SISGSGSDTLYADSVKG (서열 번호 42)이고,

[0106] - CDR3이 아미노산 서열 GGSLSR (서열 번호 43)이고,

[0107] - 위치 112의 아미노산 잔기가 K 또는 Q이고,

[0108] 선택적으로 그의 C-말단부에 C-말단 연장부 (X)n를 포함하는 나노바디에 관한 것이며, 여기서, n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 또는 5(바람직하게는 1 또는 2, 예를 들어 1)이고; 각 X는 독립적으로 선택되는, 바람직하게는 알라닌(A), 글리신(G), 발린(V), 류신(L) 또는 이소류신(I)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 (바람직하게는 자연 발생) 아미노산 잔기이다(또한, 상기 C-말단 연장부는 바람직하게는 본원에서 추가로 기재된 바와 같고, 또한 상기 나노바디는 예를 들어 본원에서 언급된 한 개 이상의 기타 특정 아미노산 잔기/치환, 예를 들어 11L, L11V, L11K, 14A, P14A, 14P, A14P, 89T, V89T, 89L, V89L, 108L, Q108L, 110Q, T110Q, 110K 및/또는 T110K도 포함할 수 있지만, 위치 112가 K 또는 Q일 때 대개 위치 110에서 존재하는 추가적인 치환은 종종 요구되지 않을 것이고, 이 경우 위치 110은 바람직하게는 T이다). 또한, (i) 위치 41은 예를 들어 위치 41에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 인간 또는 라마의 이 위치에서 가장 빈번하게 존재하는 일부 아미노산 잔기인 프롤린(P), 세린(S), 트레오닌(T), 알라닌(A) 또는 류신(L) 일 수 있고(또는 그들로부터 선택될 수 있고), 더 구체적으로 프롤린(P) 또는 알라닌(A)일 수 있고/거나; (ii) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (iii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다).

[0109] 특정 측면에서, 본 발명은 WO 2006/122787호의 서열 번호 52의 인간화 변이체로 혈청 알부민(특히 인간 혈청 알부민)에 결합할 수 있는(특히 특이적으로 결합할 수 있는) (본원에서 정의된) 본 발명의 나노바디로서,

[0110] - CDR1이 아미노산 서열 SFGMS (서열 번호 41)이고,

[0111] - CDR2가 아미노산 서열 SISGSGSDTLYADSVKG (서열 번호 42)이고,

[0112] - CDR3이 아미노산 서열 GGSLSR (서열 번호 43)이고,

[0113] - 위치 112의 아미노산 잔기가 K 또는 Q이고,

[0114] 선택적으로 그의 C-말단부에 C-말단 연장부 (X)n를 포함하는 나노바디에 관한 것이며, 여기서, n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 또는 5(바람직하게는 1 또는 2, 예를 들어 1)이고; 각 X는 독립적으로 선택되는, 바람직하게는 알라닌(A), 글리신(G), 발린(V), 류신(L) 또는 이소류신(I)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 (바람직하게는 자연 발생) 아미노산 잔기이다(또한, 상기 C-말단 연장부는 바람직하게는 본원에서 추가로 기재된 바와 같고, 또한 상기 나노바디는 예를 들어 본원에서 언급된 한 개 이상의 기타 특정 아미노산 잔기/치환, 예를 들어 11L, L11V, L11K, 14A, P14A, 14P, A14P, 89T, V89T, 89L, V89L, 108L, Q108L, 110Q, T110Q, 110K 및/또는 T110K도 포함할 수 있지만, 위치 112가 K 또는 Q일 때 대개 위치 110에서 존재하는 추가적인 치환은 종종 요구되지 않을 것이고, 이 경우 위치 110은 바람직하게는 T이다). 또한, (i) 위치 41은 예를 들어 위치 41에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기

및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 인간 또는 라마의 이 위치에서 가장 빈번하게 존재하는 일부 아미노산 잔기인 프롤린(P), 세린(S), 트레오닌(T), 알라닌(A) 또는 류신(L) 일 수 있고(또는 그들로부터 선택될 수 있고), 더 구체적으로 프롤린(P) 또는 알라닌(A)일 수 있고/거나; (ii) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (iii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다).

[0115] 특정 측면에서, 본 발명은 Alb-1(WO 2006/122787호의 서열 번호 52), Alb-8(본원에서 서열 번호 46) 및/또는 Alb-23(본원에서 서열 번호 61)중 적어도 하나와 (임의의 C-말단 연장부는 고려하지 않고 골격 서열 및 CDR을 둘 다 고려하여) 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 85%, 더 바람직하게는 적어도 90% 예를 들어 적어도 95% 서열 동일성을 가지며, 혈청 알부민(특히 인간 혈청 알부민)에 결합할 수 있는(특히 특이적으로 결합할 수 있는) (본원에서 정의된) 본 발명의 나노바디로서, 위치 112의 아미노산 잔기가 K 또는 Q이고, 선택적으로 그의 C-말단부에 C-말단 연장부 (X)n를 포함하는 나노바디에 관한 것이며, 여기서, n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 또는 5(바람직하게는 1 또는 2, 예를 들어 1)이고; 각 X는 독립적으로 선택되는, 바람직하게는 알라닌(A), 글리신(G), 발린(V), 류신(L) 또는 이소류신(I)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 (바람직하게는 자연 발생) 아미노산 잔기이다(또한, 상기 C-말단 연장부는 바람직하게는 본원에서 추가로 기재된 바와 같고, 또한 상기 나노바디는 예를 들어 본원에서 언급된 한 개 이상의 기타 특정 아미노산 잔기/치환, 예를 들어 11L, L11V, L11K, 14A, P14A, 14P, A14P, 89T, V89T, 89L, V89L, 108L, Q108L, 110Q, T110Q, 110K 및/또는 T110K도 포함할 수 있지만, 112가 K 또는 Q일 때 대개 위치 110에서 존재하는 추가적인 치환은 종종 요구되지 않을 것이고, 이 경우 위치 110은 바람직하게는 T이다). 또한, (i) 위치 41은 예를 들어 위치 41에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 인간 또는 라마의 이 위치에서 가장 빈번하게 존재하는 일부 아미노산 잔기인 프롤린(P), 세린(S), 트레오닌(T), 알라닌(A) 또는 류신(L) 일 수 있고(또는 그들로부터 선택될 수 있고), 더 구체적으로 프롤린(P) 또는 알라닌(A)일 수 있고/거나; (ii) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (iii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다).

[0116] 또한, 본 발명의 상기 나노바디는 바람직하게는 (S112K 또는 S112Q 치환을 갖는) Alb-1의 인간화 변이체이며, 더 바람직하게는 서열 번호 41 내지 43에 각각 제공된 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 중 적어도 1개, 구체적으로 임의의 2개, 더 구체적으로 3개 모두를 갖는다.

[0117] 한 특정 측면에 따르면, 본 발명의 임의의 혈청 알부민 결합 나노바디는 또한 WO 12/175400호에 기재된 Alb-23 및 그의 변이체의 특징인 아미노산 잔기(즉, 위치 44 및 45에 아미노산 모티프 GP, 위치 74 내지 76에 아미노산 모티프 SKN, 바람직하게는 위치 16에 G, 또한, 선택적으로 위치 83에 R)를 가질 수 있다.

[0118] 인간 혈청 알부민에 대한 본 발명의 나노바디의 일부 바람직하지만 비제한적인 예는 표 4 및 실시예 20에 제공한다.

[0119] <표 4>

인간 혈청 알부민에 대한 본 발명의 VH 도메인의 비제한적인 예

서열 번호	서열 명칭	위치 112의 아미노산	C-말단 연장부	서열
46	Alb-11 (WO 06/122787)	S (참고)	*[없음]*	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRS SQGTLVTVSS
47	Alb-11 + 112K	K	*[없음]*	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRS SQGTLVTVKS
48	Alb-11 + 112K + A	K	A	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRS SQGTLVTVKSA
49	Alb-11 + 112K + AA	K	AA	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRS SQGTLVTVKSAA
50	Alb-11 + 112K + AAA	K	AAA	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRS SQGTLVTVKSAAA
51	Alb-11 + 112K + G	K	G	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRS SQGTLVTVKSG
52	Alb-11 + 112K + GG	K	GG	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRS SQGTLVTVKSGG

[0120]

[0121]

표 4 (계속):

53	Alb-11 + 112K + GGG	K	GGG	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRS SQGTLVTVKSGGG
54	Alb-11 + 112Q	Q	[없음]	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRS SQGTLVTVQS
55	Alb-11 + 112Q + A	Q	A	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRS SQGTLVTVQSA
56	Alb-11 + 112Q + AA	Q	AA	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRS SQGTLVTVQSAA
57	Alb-11 + 112Q + AAA	Q	AAA	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRS SQGTLVTVQSAAA
58	Alb-11 + 112Q + G	Q	G	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRS SQGTLVTVQSG
59	Alb-11 + 112Q + GG	Q	GG	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRS SQGTLVTVQSGG

[0122]

표 4 (계속):

60	Alb-11 + 112Q + GGG	Q	GGG	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRS SQGTLVTVQSGGG
61	Alb-23 (WO 12/175400)	S (참고)	[없음]	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS QGTLVTVSS
62	Alb-23 + 112K	K	[없음]	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS QGTLVTVKS
63	Alb-23 + 112K +A	K	A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS QGTLVTVKSA
64	Alb-23 + 112K +AA	K	AA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS QGTLVTVKSAA
65	Alb-23 + 112K +AAA	K	AAA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS QGTLVTVKSAAA
66	Alb-23 + 112K +G	K	G	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS QGTLVTVKSG
67	Alb-23 + 112K +GG	K	GG	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS QGTLVTVKSGG
68	Alb-23 + 112K +GGG	K	GGG	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS QGTLVTVKSGGG

[0123] **표 4 (계속):**

69	Alb-23 + 112Q	Q	[없음]	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS QGTLVTVQS
70	Alb-23 + 112Q +A	Q	A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS QGTLVTVQSA
71	Alb-23 + 112Q +AA	Q	AA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS QGTLVTVQSAA
72	Alb-23 + 112Q +AAA	Q	AAA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS QGTLVTVQSAAA
73	Alb-23 + 112Q +G	Q	G	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS QGTLVTVQSG
74	Alb-23 + 112Q +GG	Q	GG	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS QGTLVTVQSGG
75	Alb-23 + 112Q +GGG	Q	GGG	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS QGTLVTVQSGGG

[0124] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 (a) 또는 (c)를 갖는, VH 도메인, 구체적으로 ISVD, 더 구체적으로 나노바디에 관한 것이다:

[0125] a) 하기 FW4 서열 중 하나인 FW4 서열:

[0126] <표 5>

FW4 서열

SSQGTLVTVKS (서열 번호 99)
SSQGTLVTVQS (서열 번호 100)
SSQGTLVKVSS (서열 번호 101)
SSQGTLVQVSS (서열 번호 102)
SSQGTLVTVKS$(X)_n$ (서열 번호 103)
SSQGTLVTVQS$(X)_n$ (서열 번호 104)
SSQGTLVKVSS$(X)_n$ (서열 번호 105)
SSQGTLVQVSS$(X)_n$ (서열 번호 106)

[0127]

[0128] 상기에서, 서열 번호 23 내지 40에서 $(X)_n$ C-말단 연장부에 선행하는 FW4 서열의 아미노산 잔기는 VH 도메인의 FW4의 아미노산 위치(즉, 카밧 번호 매김에 따른 위치 103 내지 113)에 해당하고; (ii) n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 또는 5(바람직하게는 1 또는 2, 예를 들어 1)이고; (iii) 각 X는 독립적으로 선택되는, 바람직하게는 알라닌(A), 글리신(G), 발린(V), 류신(L) 또는 이소류신(I)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 (바람직하게는 자연 발생) 아미노산 잔기이다; 또는

[0129] c) 서열 번호 99 내지 106의 적어도 한 개의 아미노산 서열과 3개 이하, 바람직하게는 2개 이하의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열(상기 아미노산 차이는 VH 도메인의 FW4의 아미노산 위치에 해당하는 위치, 즉 카밧 번호 매김에 따른 위치 103 내지 113에 있으며, C-말단 연장부 (X)n 내에 임의의 아미노산 차이는 무시됨). 상기에서, (i) 카밧 번호 매김의 위치 112에 해당하는 위치의 아미노산 잔기가 K 또는 Q일 때, 상기 아미노산 차이는 112 외에 또 다른 아미노산 위치에 있고, VH 도메인의 위치 89의 아미노산 잔기는 바람직하게는 V, T 또는 L로부터 선택되고(가장 바람직하게는 V이고); (i) 카밧 번호 매김의 위치 110에 해당하는 위치의 아미노산 잔기가 K 또는 Q일 때, 상기 아미노산 차이는 110과 또 다른 아미노산 위치에 있고, VH 도메인의 위치 89의 아미노산 잔기가 L이고; (iii) n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 또는 5(바람직하게는 1 또는 2, 예를 들어 1)이고; (iv) 각 X는 독립적으로 선택되는, 바람직하게는 알라닌(A), 글리신(G), 발린(V), 류신(L) 또는 이소류신(I)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 (바람직하게는 자연 발생) 아미노산 잔기이다. 또한, 이전 문장에서 언급된 특징 (i) 내지 (iv)에 덧붙여, 상기 아미노산 서열에서, (v) 카밧 번호 매김의 위치 103에 해당하는 위치의 아미노산 잔기는 바람직하게는 S이고; (vi) 카밧 번호 매김의 위치 104에 해당하는 위치의 아미노산 잔기는 바람직하게는 S이고; (vii) 카밧 번호 매김의 위치 106에 해당하는 위치의 아미노산 잔기는 바람직하게는 G이고; (viii) 카밧 번호 매김의 위치 107에 해당하는 위치의 아미노산 잔기는 바람직하게는 T이고; (ix) 카밧 번호 매김의 위치 108에 해당하는 위치의 아미노산 잔기는 바람직하게는 Q 또는 L(인간화 나노바디에서는 바람직하게는 L)이고; (ix) 카밧 번호 매김의 위치 109에 해당하는 위치의 아미노산 잔기는 바람직하게는 V이고; 각 위치에서 존재할 수 있는 가능한 아미노산 잔기는 표 2를 참고한다.

[0130] 또한, 본 발명의 상기 VH 도메인에서 (a) 위치 11의 아미노산 잔기는 L, V 또는 K 중 하나(더 바람직하게는 V)이고; 위치 14의 아미노산 잔기는 바람직하게는 A 또는 P 중 하나이고; 위치 41의 아미노산 잔기는 바람직하게는 A 또는 P 중 하나이다. 또한, 본 발명의 상기 VH 도메인은 바람직하게는 ISVD, 더 바람직하게는 나노바디이고; 또한 인간 혈청 알부민에 대한 것일 수 있다(이 경우, 바람직하게는 서열 번호 41, 42, 및 43에 각각 해당하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 갖는다). 또한, 상기 VH 도메인이 인간 혈청 알부민에 대한 ISVD 또는 나노바디일 경우, 이들은 또한 인간 혈청 알부민에 대한 본 발명의 나노바디에 대해 본원에서 기재된 바와 같을 수 있다.

[0131] 혈청 알부민에 대한 본 발명의 VH 도메인(특히 본 발명의 혈청 알부민 결합 ISVD)은 하기 참고에서 개시된 혈청 알부민 결합 나노바디를 사용하기 위해 본질적으로 WO 2004/041865호, WO 2006/122787호 및/또는 WO 2012/175400호에 기재된 방법으로(즉, 혈청 알부민 결합 ISVD를 선택적으로 적합한 링커를 통해 단백질, 폴리펩티드, 화합물 또는 기타 물질에 적합하게 연결시킴으로써) 치료 활성 화합물, (폴리)펩티드, 단백질, 결합 도메인, 결합 단위 또는 기타 치료 활성 물질 또는 모이어티의 반감기를 증가시키는데 사용될 수 있다(예를 들어, WO 12/175400호 12 및 13면은 적합한 융합 단백질이 제작될 수 있는 방법의 일부 예를 제시한다).

[0132] 또 다른 측면에서, 본 발명은 위치 89(카밧 번호 매김)의 아미노산 잔기가 트레오닌(T)이고 위치 112의 아미노산 잔기가 세린(S), 리신(K) 잔기 또는 글루타민(Q) 잔기인 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(VH 도메인)에 관한 것이다. 또한, 위치 89에 T를 갖는 상기 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(VH 도메인)은 넓은 의미에서 본원에서 사용되는 용어 "본 발명의 VH 도메인"에 포함되고, 또한, 위치 112에 K 또는 Q를 포함하는 본 발명의 VH 도메인에 대해 본원에 기재된 바와 같을 수 있다. 따라서, 상기 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(VH 도메인)은 본원에서 추가로 기재된 (상기 C-말단 연장부에 대해 명시된 바람직한 것들을 포함하는) C-말단 연장부를 가질 수 있으며, 본원에서 추가로 기재된 ISVD, 특히 나노바디일 수 있다.

[0133] 또한, 본 발명의 상기 VH 도메인은 (예를 들어, 그들이 존재하는 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 구조물의 C-말단부를 형성하기 때문에) 노출된 C-말단 영역을 가질 경우, 바람직하게는 C-말단 연장부를 포함한다(하기 표 C에 제시된 자료를 참고한다).

[0134] 또한, 위치 89가 T인 (즉, C-말단 연장부를 갖거나 갖지 않는) 본 발명의 나노바디는 바람직하게는 위치 11에 L(VHH에서 가장 흔히 존재하는 아미노산 잔기), E, K, M, S, V, W 또는 Y; 더 바람직하게는 L, E, K, V 또는 Y, 더욱더 바람직하게는 L, K 또는 V(가장 바람직하게는 V)로부터 선택된 아미노산을 포함한다. 예를 들어, 그들은 L11K 또는 L11V 치환뿐만 아니라 예를 들어 P14A 또는 A14P 치환, Q108L 치환, 및/또는 T110K, T110Q, S112K 및/또는 S112Q 치환을 포함할 수 있다(하지만, 위치 89가 T일 때 대개 위치 110 및/또는 112에서 존재하는 1 또는 2개의 추가적인 치환은 종종 요구되지 않을 것이고, 이 경우 위치 110은 바람직하게는 T이고 위치 112는 바람직하게는 S이다).

[0135] 구체적으로, 상기 특정 측면에 따른 본 발명의 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(VH 도메인)은 위치 89(카밧)에 T와 VTVSS (서열 번호 77), VTVSS(X)n (서열 번호 78), VTVKS (서열 번호 1), VTVKS(X)n (서열 번호 21), VTVQS (서열 번호 2), VTVQS(X)n (서열 번호 22), VKVSS (서열 번호 95), VKVSS(X)n (서열 번호 97), VQVSS (서열 번호 96), VQVSS(X)n (서열 번호 98), VZVZS (서열 번호 107, 각 아미노산 잔기 Z는 독립적으로 K 또는 Q) 또는 VZVZSX(n) (서열 번호 108, 각 아미노산 잔기 Z는 독립적으로 K 또는 Q) 중 하나(구체적으로, VTVKS (서열 번호 1), VTVQS (서열 번호 2), VTVSS (서열 번호 77), VTVKS(X)n (서열 번호 21), VTVQS(X)n (서열 번호 22) 또는 VTVSS(X)n (서열 번호 78) 중 하나, 더 구체적으로 VTVSS (서열 번호 77) 또는 VTVSS(X)n (서열 번호 78))인 C-말단부를 갖는다. 상기 식에서 n 및 X는 위치 112가 Q 또는 K인 본 발명의 VH 도메인에 대해 본원에서 추가로 기재된 바와 같다(그리고 여기서 임의의 C-말단 연장부는 바람직하게는 위치 112가 Q 또는 K인 본 발명의 VH 도메인에 대해 추가로 기재된 바와 같다). 또한, 위치 112가 Q 또는 K인 본 발명의 VH 도메인의 경우에서 같이, 위치 89에 T를 갖는 상기 VH 도메인이 나노바디일 경우, 위치 11은 바람직하게는 류신(L)이고, 위치 14는 특히 알라닌(A) 또는 프롤린(P)일 수 있고 위치 108은 특히 Q 또는 L(인간화 나노바디에서 바람직하게는 L)일 수 있고; 위치 89에 T를 갖는 상기 나노바디는 한 개 이상의 나노바디 특징 잔기를 포함할 수 있고/거나 적합하게 인간화될 수 있다. 또한, (i) 위치 41은 예를 들어 위치 41에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 인간 또는 라마의 이 위치에서 가장 빈번하게 존재하는 일부 아미노산 잔기인 프롤린(P), 세린(S), 트레오닌(T), 알라닌(A) 또는 류신(L)일 수 있고(또는 그들로부터 선택될 수 있고), 더 구체적으로 프롤린(P) 또는 알라닌(A)일 수 있고/거나; (ii) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (iii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다).

[0136] 또한, 위치 89에 T를 갖는 본 발명의 상기 VH 도메인은 본원에서 추가로 기재된 혈청 알부민 나노바디일 수 있다. 예를 들어, 상기 혈청 알부민 결합 나노바디는 서열 번호 46 내지 75, 그러나 위치 89에 T를 갖는 서열 중 하나; 또는 위치 89에 T를 가지며, Alb-1(WO 2006/122787호의 서열 번호 52), Alb-8(본원에서 서열 번호 46) 및/또는 Alb-23(본원에서 서열 번호 61)중 적어도 하나와 (임의의 C-말단 연장부는 고려하지 않고 골격 서열 및 CDR을 둘 다 고려하여) 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 85%, 더 바람직하게는 적어도 90% 예를 들어 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 또 다른 혈청 알부민 결합 나노바디일 수 있다. 위치 89에 T를 갖는 상기 나노바디의 일부 기타 예는 서열 78 내지 91에 제공된다(이들은 위치 89에 T와 위치 112에 S를 갖는 Alb-1/Alb-8 또는 Alb-23의 또 다른 변이체이다).

[0137] 더 일반적으로, 본 발명의 상기 측면에 따른 혈청 알부민에 대한 VH 도메인은 WO 2004/041865호, 특히 WO 2006/122787호 및 WO 2012/175400호(모두 출원인/양수인의 출원)에 기재된 (인간) 혈청 알부민에 대한 나노바디

중 하나로, 위치 89의 아미노산이 트레오닌(T)이고, 선택적으로 본원에 기재된 C-말단 연장부가 제공된 (그리고 또한 예를 들어 본원에서 언급된 한 개 이상의 기타 특정 아미노산 잔기/치환, 예를 들어 11L, L11V, L11K, 14A, P14A, 14P, A14P, 108L, Q108L, 110K, T110K, 110Q, S112K 및/또는 S112Q도 적합하게 포함할 수 있지만, T가 위치 89에 존재할 때 대개 위치 110 및/또는 112에서 존재하는 추가적인 치환은 종종 요구되지 않을 것이고, 이 경우 위치 110은 바람직하게는 T이고, 위치 112는 바람직하게는 S인) 나노바디일 수 있다. 또한, (i) 위치 41은 예를 들어 위치 41에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 인간 또는 라마의 이 위치에서 가장 빈번하게 존재하는 일부 아미노산 잔기인 프롤린(P), 세린(S), 트레오닌(T), 알라닌(A) 또는 류신(L) 일 수 있고(또는 그들로부터 선택될 수 있고), 더 구체적으로 프롤린(P) 또는 알라닌(A)일 수 있고/거나; (ii) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (iii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다). 게다가, 본 발명은 또한, 기타 혈청 알부민 결합 중쇄 ISVD, 예를 들어 WO 03/035694호, WO 04/003019호, WO 05/118642호, WO 06/059106호, WO 08/096158호, WO 09/121804호, WO 10/108937호 또는 US 2013/0129727호에 기재된 것들에, 즉, 위치 89에 트레오닌(T), 및 선택적으로 본원에 기재된 한 개 이상의 기타 아미노산 잔기/치환을 적합하게 도입하고 선택적으로 (대개 바람직하게는 본원에서 간략하게 기술된 바와 같이) (본원에서 추가로 기재된) C-말단 연장부를 첨가하여, 적용될 수 있을 것으로 예상된다.

[0138] 본 발명의 상기 혈청 알부민 결합 나노바디의 일부 바람직하지만 비제한적인 예는 위치 89가 T인 (그리고 선택적으로 본원에서 기재된 C-말단 연장부가 제공된) (WO 2006/122787호에서, "Alb-1"로 불리는) WO 2006/122787호의 서열 번호 52의 아미노산 서열의 인간화 변이체, 예를 들어 WO 2006/122787호의 서열 번호 57 내지 64에 제공된 Alb-1의 인간화 변이체(각 경우에, V89T 치환을 가지며, 선택적으로 C-말단 연장부를 가짐) 또는 WO 2012/175400호의 서열 번호 3 내지 11에 제공된 Alb-1의 인간화 변이체(또한, 각 경우에 V89T 치환을 가짐)이며, 그 중 서열 번호 3, 4, 및 5는 선택적으로 C-말단 연장부를 포함할 수 있고, 서열 번호 6 내지 11은 이미 C-말단 연장부를 포함한다(또한, 상기 변이체는 본원에서 언급된 한 개 이상의 기타 특정 아미노산 잔기/치환, 예를 들어 11L, L11V, L11K, 14A, P14A, 14P, A14P, 108L, Q108L, 110K, T110K, 110Q, T110Q, 112Q, 112K, S112Q 및/또는 S112K를 포함할 수 있지만, 위치 89가 T일 때 대개 위치 110 및/또는 112에서 존재하는 1 또는 2개의 추가적인 치환은 종종 요구되지 않을 것이고, 이 경우 위치 110은 바람직하게는 T이고, 위치 112는 바람직하게는 S이다). 또한, (i) 위치 41은 예를 들어 위치 41에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 인간 또는 라마의 이 위치에서 가장 빈번하게 존재하는 일부 아미노산 잔기인 프롤린(P), 세린(S), 트레오닌(T), 알라닌(A) 또는 류신(L) 일 수 있고(또는 그들로부터 선택될 수 있고), 더 구체적으로 프롤린(P) 또는 알라닌(A)일 수 있고/거나; (ii) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (iii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다).

[0139] 따라서, 추가의 측면에서, 본 발명은 혈청 알부민(특히 인간 혈청 알부민)에 결합할 수 있는(특히 특이적으로 결합할 수 있는) (본원에서 정의된) 본 발명의 나노바디로서,

[0140] - CDR1이 아미노산 서열 SFGMS (서열 번호 41)이고,

[0141] - CDR2가 아미노산 서열 SISGSGSDTLYADSVKG (서열 번호 42)이고,

[0142] - CDR3이 아미노산 서열 GGSLSR (서열 번호 43)이고,

[0143] - 위치 89의 아미노산 잔기가 T이고,

[0144] 선택적으로 그의 C-말단부에 C-말단 연장부 (X)n를 포함하는 나노바디에 관한 것이며, 여기서, n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 또는 5(바람직하게는 1 또는 2, 예를 들어 1)이고; 각 X는 독립적으로 선택되는, 바람직하게는 알라닌(A), 글리신(G), 발린(V), 류신(L) 또는 이소류신(I)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 (바람직하게는 자연 발생) 아미노산 잔기이다(또한, 상기 C-말단 연장부는 바람직

하게는 본원에서 추가로 기재된 바와 같고, 또한 상기 나노바디는 예를 들어 본원에서 언급된 한 개 이상의 기타 특정 아미노산 잔기/치환, 예를 들어 11L, L11V, L11K, 14A, P14A, 14P, A14P, 108L, Q108L, 110K, T110K, 110Q, T110Q, 112Q, 112K, S112Q 및/또는 S112K도 포함할 수 있지만, 위치 89가 T일 때 대개 위치 110 및/또는 112에서 존재하는 1 또는 2개의 추가적인 치환은 종종 요구되지 않을 것이고, 이 경우 위치 110은 바람직하게는 T이고, 위치 112는 바람직하게는 S이다). 또한, (i) 위치 41은 예를 들어 위치 41에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 인간 또는 라마의 이 위치에서 가장 빈번하게 존재하는 일부 아미노산 잔기인 프롤린(P), 세린(S), 트레오닌(T), 알라닌(A) 또는 류신(L) 일 수 있고(또는 그들로부터 선택될 수 있고), 더 구체적으로 프롤린(P) 또는 알라닌(A)일 수 있고/거나; (ii) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (iii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다).

[0145] 특정 측면에서, 본 발명은 WO 2006/122787호의 서열 번호 52의 인간화 변이체로 혈청 알부민(특히 인간 혈청 알부민)에 결합할 수 있는(특히 특이적으로 결합할 수 있는) (본원에서 정의된) 본 발명의 나노바디로서,

[0146] - CDR1이 아미노산 서열 SFGMS (서열 번호 41)이고,

[0147] - CDR2가 아미노산 서열 SISGSGSDTLYADSVKG (서열 번호 42)이고,

[0148] - CDR3이 아미노산 서열 GGSLSR (서열 번호 43)이고,

[0149] - 위치 89의 아미노산 잔기가 T이고,

[0150] 선택적으로 그의 C-말단부에 C-말단 연장부 (X)n를 포함하는 나노바디에 관한 것이며, 여기서, n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 또는 5(바람직하게는 1 또는 2, 예를 들어 1)이고; 각 X는 독립적으로 선택되는, 바람직하게는 알라닌(A), 글리신(G), 발린(V), 류신(L) 또는 이소류신(I)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 (바람직하게는 자연 발생) 아미노산 잔기이다(또한, 상기 C-말단 연장부는 바람직하게는 본원에서 추가로 기재된 바와 같고, 또한 상기 나노바디는 예를 들어 본원에서 언급된 한 개 이상의 기타 특정 아미노산 잔기/치환, 예를 들어 11L, L11V, L11K, 14A, P14A, 14P, A14P, 108L, Q108L, 110K, T110K, 110Q, T110Q, 112Q, 112K, S112Q 및/또는 S112K도 포함할 수 있지만, 위치 89가 T일 때 대개 위치 110 및/또는 112에서 존재하는 1 또는 2개의 추가적인 치환은 종종 요구되지 않을 것이고, 이 경우 위치 110은 바람직하게는 T이고, 위치 112는 바람직하게는 S이다). 또한, (i) 위치 41은 예를 들어 위치 41에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 인간 또는 라마의 이 위치에서 가장 빈번하게 존재하는 일부 아미노산 잔기인 프롤린(P), 세린(S), 트레오닌(T), 알라닌(A) 또는 류신(L) 일 수 있고(또는 그들로부터 선택될 수 있고), 더 구체적으로 프롤린(P) 또는 알라닌(A)일 수 있고/거나; (ii) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (iii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다).

[0151] 특정 측면에서, 본 발명은 Alb-1(WO 2006/122787호의 서열 번호 52), Alb-8(본원에서 서열 번호 46) 및/또는 Alb-23(본원에서 서열 번호 61)중 적어도 하나와 (임의의 C-말단 연장부는 고려하지 않고 골격 서열 및 CDR을 둘 다 고려하여) 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 85%, 더 바람직하게는 적어도 90% 예를 들어 적어도 95% 서열 동일성을 가지며, 혈청 알부민(특히 인간 혈청 알부민)에 결합할 수 있는(특히 특이적으로 결합할 수 있는) (본원에서 정의된) 본 발명의 나노바디로서, 위치 89의 아미노산 잔기가 T이고, 선택적으로 그의 C-말단부에 C-말단 연장부 (X)n를 포함하는 나노바디에 관한 것이며, 여기서, n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 또는 5(바람직하게는 1 또는 2, 예를 들어 1)이고; 각 X는 독립적으로 선택되는, 바람직하게는 알라닌(A), 글리신(G), 발린(V), 류신(L) 또는 이소류신(I)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 (바람직하게는 자연 발생) 아미노산 잔기이다(또한, 상기 C-말단 연장부는 바람직하게는 본원에서 추가로 기재된 바와 같고, 또한 상기 나노바디는 예를 들어 본원에서 언급된 한 개 이상의 기타 특정 아미노산 잔기/치환, 예를 들어 11L, L11V, L11K, 14A, P14A, 14P, A14P, 108L, Q108L, 110K, T110K, 110Q, T110Q, 112Q, 112K, S112Q 및/또는 S112K도 포함할 수 있지만, 위치 89가 T일 때 대개 위치 110 및/또는 112에서 존재하는 1 또는 2

개의 추가적인 치환은 종종 요구되지 않을 것이고, 이 경우 위치 110은 바람직하게는 T이고, 위치 112는 바람직하게는 S이다). 또한, (i) 위치 41은 예를 들어 위치 41에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 인간 또는 라마의 이 위치에서 가장 빈번하게 존재하는 일부 아미노산 잔기인 프롤린(P), 세린(S), 트레오닌(T), 알라닌(A) 또는 류신(L) 일 수 있고(또는 그들로부터 선택될 수 있고), 더 구체적으로 프롤린(P) 또는 알라닌(A)일 수 있고/거나; (ii) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (iii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다).

[0152] 한 특정 측면에 따르면, 위치 89에 T를 갖는 본 발명의 임의의 상기 혈청 알부민 결합 나노바디는 또한 WO 12/175400호에 기재된 Alb-23 및 그의 변이체의 특징인 아미노산 잔기(즉, 위치 44 및 45에 아미노산 모티프 GP, 위치 74 내지 76에 아미노산 모티프 SKN, 바람직하게는 위치 16에 G, 또한, 선택적으로 위치 83에 R)를 가질 수 있다.

[0153] 위치 112에 Q 또는 K를 포함하는 본 발명의 VH 도메인에서와 같이, 위치 89에 T를 (선택적으로 위치 112에 Q 또는 K와 함께 그리고/또는 C-말단 연장부와 함께) 포함하는 본 발명의 VH 도메인은 기존의 항체에 의해, 특히 C-말단 연장부가 존재할 때 VH 도메인 및 나노바디에 결합할 수 있는 (예를 들어, SLE 환자로부터 얻은 시료에서 발견되는 바와 같은) 기존의 항체에 의해 감소된 결합을 나타낸다.

[0154] 또 다른 측면에서, 본 발명은 위치 89(카밧 번호 매김)의 아미노산 잔기가 류신(L)이고 위치 110의 아미노산 잔기가 리신(K) 잔기 또는 글루타민(Q) 잔기인 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(VH 도메인)에 관한 것이다. 또한, 위치 89에 L과 위치 110에 K 또는 Q를 갖는 상기 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(VH 도메인)은 넓은 의미에서 본원에서 사용되는 용어 "본 발명의 VH 도메인"에 포함되고 본 발명의 기타 VH 도메인(즉, 위치 112에 K 또는 Q를 포함하고 위치 89에 T를 포함하는 것)에 대해서는 또한 본원에 기재된 바와 같을 수 있다. 따라서, 상기 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(VH 도메인)은 (상기 C-말단 연장부에 대해 명시된 바람직한 것들을 포함하여) 본원에 추가로 기재된 C-말단 연장부를 가질 수 있고, 본원에서 추가로 기재된 ISVD, 특히 나노바디일 수 있다.

[0155] 또한, 본 발명의 상기 VH 도메인은 (예를 들어, 그들이 존재하는 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 구조물의 C-말단부를 형성하기 때문에) 노출된 C-말단 영역을 가질 경우, 바람직하게는 C-말단 연장부를 포함한다(하기 표 C에 나타낸 자료를 참고한다).

[0156] 또한, 위치 89가 L이고 위치 110에 K 또는 Q인 (즉, C-말단 연장부를 갖거나 갖지 않는) 본 발명의 나노바디는 바람직하게는 위치 11에 L(VHH에 가장 흔하게 존재), E, K, M, S, V, W 또는 Y로부터, 더 바람직하게는 L, E, K, V 또는 Y로부터, 더욱더 바람직하게는 L, K 또는 V(가장 바람직하게는 V)로부터 선택된 아미노산을 포함한다. 예를 들어, 그들은 L11K 또는 L11V 치환, 게다가 예를 들어 P14A 또는 A14P 치환 및/또는 Q108L 치환을 포함할 수 있다(그들은 또한 S112K 및/또는 S112Q 돌연변이를 적합하게 포함할 수 있지만, 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q일 때 대개 위치 112에서 존재하는 추가적인 치환은 종종 요구되지 않을 것이고, 이 경우 위치 112는 바람직하게는 S이다). 또한, (i) 위치 41은 예를 들어 위치 41에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 인간 또는 라마의 이 위치에서 가장 빈번하게 존재하는 일부 아미노산 잔기인 프롤린(P), 세린(S), 트레오닌(T), 알라닌(A) 또는 류신(L) 일 수 있고(또는 그들로부터 선택될 수 있고), 더 구체적으로 프롤린(P) 또는 알라닌(A)일 수 있고/거나; (ii) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (iii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다).

[0157] 또한, 한 측면에서, 위치 89가 L이고 110이 K 또는 Q인 본 발명의 상기 VH 도메인에서, 위치 112의 아미노산 잔기는 세린(S)이다. 더 구체적으로, 상기 VH 도메인의 C-말단부는 VKVSS (서열 번호 95), VQVSS (서열 번호 96), VKVSS(X)n (서열 번호 97) 또는 VQVSS(X)n (서열 번호 98) 중 하나 일 수 있다(바람직하게는 그들 중 하나이다). 상기 (X)n에서, n 및 X는 위치 112가 Q 또는 K인 본 발명의 VH 도메인에 대해 본원에서 추가로 기재된 바와 같다(그리고 임의의 C-말단 연장부는 바람직하게는 위치 112가 Q 또는 K인 본 발명의 VH 도메인에 대해 본원

에서 추가로 기재된 바와 같다). 또한, 위치 112가 Q 또는 K이거나 위치 89가 T인 본 발명의 VH 도메인의 경우와 같이, 위치 89에 L과 위치 110에 K 또는 Q를 갖는 상기 VH 도메인이 나노바디일 때, 위치 11은 바람직하게는 류신(L)이고, 위치 14는 특히 알라닌(A) 또는 프롤린(P)일 수 있고 위치 108은 특히 Q 또는 L(그리고 인간화 나노바디에서는 바람직하게는 L)일 수 있고; 위치 89에 L과 위치 110에 K 또는 Q를 갖는 상기 나노바디는 한 개 이상의 나노바디 특징 잔기를 포함할 수 있고/거나 적합하게 인간화될 수 있다. 또한, (i) 위치 41은 예를 들어 위치 41에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 인간 또는 라마의 이 위치에서 가장 빈번하게 존재하는 일부 아미노산 잔기인 프롤린(P), 세린(S), 트레오닌(T), 알라닌(A) 또는 류신(L) 일 수 있고(또는 그들로부터 선택될 수 있고), 더 구체적으로 프롤린(P) 또는 알라닌(A)일 수 있고/거나; (ii) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (iii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다).

[0158] 위치 89에 L과 위치 110에 K 또는 Q를 갖는 본 발명의 상기 VH 도메인은 또한 본원에서 추가로 기재된 혈청 알부민 나노바디일 수 있다. 예를 들어, 상기 혈청 알부민 결합 나노바디는 서열 번호 46 내지 75, 그러나 위치 89에 L과 위치 110에 K 또는 Q를 갖는 서열 중 하나; 또는 위치 89에 L과 위치 110에 K 또는 Q를 가지며, Alb-1(WO 2006/122787호의 서열 번호 52), Alb-8(본원에서 서열 번호 46) 및/또는 Alb-23(본원에서 서열 번호 61) 중 적어도 하나와 (임의의 C-말단 연장부는 고려하지 않고 골격 서열 및 CDR을 둘 다 고려하여) 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 85%, 더 바람직하게는 적어도 90% 예를 들어 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 또 다른 혈청 알부민 결합 나노바디일 수 있다.

[0159] 더 일반적으로, 본 발명의 상기 측면에 따른 혈청 알부민에 대한 VH 도메인은 WO 2004/041865호, 특히 WO 2006/122787호 및 WO 2012/175400호(모두 출원인/양수인의 출원)에 기재된 (인간) 혈청 알부민에 대한 나노바디 중 하나로, 위치 89의 아미노산은 류신(L)이고 위치 110의 아미노산 잔기는 K 또는 Q이고, 선택적으로 본원에 기재된 C-말단 연장부가 제공된 (그리고 또한 예를 들어 본원에서 언급된 한 개 이상의 기타 특정 아미노산 잔기/치환, 예를 들어 11L, L11V, L11K, 14A, P14A, 14P, A14P, 108L 및/또는 Q108L, 게다가 S112K 또는 S112Q를 포함할 수 있지만, 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q일 때 대개 위치 112에서 존재하는 추가적인 치환은 종종 요구되지 않을 것이고, 이 경우 위치 112는 바람직하게는 S인) 나노바디일 수 있다. 게다가, 본 발명은 또한 기타 혈청 알부민 결합 중쇄 ISVD, 예를 들어 WO 03/035694호, WO 04/003019호 WO 05/118642호, WO 06/059106호, WO 08/096158호, WO 09/121804호, WO 10/108937호 또는 US 2013/0129727호에 기재된 것들에, 즉 위치 89에 류신(L) 및 위치 110에 K 또는 Q, 및 선택적으로 본원에 기재된 한 개 이상의 기타 아미노산 잔기/치환을 적합하게 도입하고 선택적으로 (대개 본원에서 간략하게 기술된 바와 같이) (본원에서 추가로 기재된) C-말단 연장부를 첨가하여, 적용될 수 있을 것으로 예상된다. 혈청 알부민에 대한 상기 VH 도메인에서, 위치 112의 아미노산은 바람직하게는 S이고, 상기 VH 도메인은 바람직하게는 서열 번호 95 내지 98 중 하나인 C-말단부를 갖는다. 또한, (i) 위치 41은 예를 들어 위치 41에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 인간 또는 라마의 이 위치에서 가장 빈번하게 존재하는 일부 아미노산 잔기인 프롤린(P), 세린(S), 트레오닌(T), 알라닌(A) 또는 류신(L) 일 수 있고(또는 그들로부터 선택될 수 있고), 더 구체적으로 프롤린(P) 또는 알라닌(A)일 수 있고/거나; (ii) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (iii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다).

[0160] 본 발명의 상기 혈청 알부민 결합 나노바디의 일부 바람직하지만 비제한적인 예는 위치 89의 아미노산이 L이고 위치 110의 아미노산이 K 또는 Q인 (그리고 선택적으로 본원에서 기재된 C-말단 연장부가 제공된) (WO 2006/122787호에서, "Alb-1"로 불리는) WO 2006/122787호의 서열 번호 52의 아미노산 서열의 인간화 변이체, 예를 들어 WO 2006/122787호의 서열 번호 57 내지 64에 제공된 Alb-1의 인간화 변이체(각 경우에, V89L 치환 및 T110Q 또는 T110K 치환을 가지며, 선택적으로 C-말단 연장부를 가짐) 또는 WO 2012/175400호의 서열 번호 3 내지 11에 제공된 Alb-1의 인간화 변이체(또한, 각 경우에 V89L 치환 및 T110Q 또는 T110K 치환을 가짐)이며, 그 중 서열 번호 3, 4, 및 5는 선택적으로 C-말단 연장부를 포함할 수 있고, 서열 번호 6 내지 11는 이미 C-말단

연장부를 포함한다(또한, 상기 변이체는 본원에서 언급된 한 개 이상의 기타 특정 아미노산 잔기/치환, 예를 들어 11L, L11V, L11K, 14A, P14A, 14P, A14P, 108L 및/또는 Q108L, 게다가 S112K 또는 S112Q를 포함할 수 있지만, 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q일 때 대개 위치 112에서 존재하는 추가적인 치환은 종종 요구되지 않을 것이고, 이 경우 위치 112는 바람직하게는 S이다). 혈청 알부민에 대한 상기 VH 도메인에서, 위치 112의 아미노산은 바람직하게는 S이고, 상기 VH 도메인은 바람직하게는 서열 번호 95 내지 98중 하나인 C-말단부를 갖는다. 또한, (i) 위치 41은 예를 들어 위치 41에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 인간 또는 라마의 이 위치에서 가장 빈번하게 존재하는 일부 아미노산 잔기인 프롤린(P), 세린(S), 트레오닌(T), 알라닌(A) 또는 류신(L) 일 수 있고(또는 그들로부터 선택될 수 있고), 더 구체적으로 프롤린(P) 또는 알라닌(A)일 수 있고/거나; (ii) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (iii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다).

[0161] 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은 혈청 알부민(특히 인간 혈청 알부민)에 결합할 수 있는(특히 특이적으로 결합할 수 있는) (본원에서 정의된) 본 발명의 나노바디로서,

[0162] - CDR1이 아미노산 서열 SFGMS (서열 번호 41)이고,

[0163] - CDR2가 아미노산 서열 SISGSGSDTLYADSVKG (서열 번호 42)이고,

[0164] - CDR3이 아미노산 서열 GGSLSR (서열 번호 43)이고,

[0165] - 위치 89의 아미노산 잔기가 L이고,

[0166] - 위치 110의 아미노산 잔기가 K 또는 Q이고;

[0167] 선택적으로 그의 C-말단부에 C-말단 연장부 (X)n를 포함하는 나노바디에 관한 것이며, 여기서, n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 또는 5(바람직하게는 1 또는 2, 예를 들어 1)이고; 각 X는 독립적으로 선택되는, 바람직하게는 알라닌(A), 글리신(G), 발린(V), 류신(L) 또는 이소류신(I)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 (바람직하게는 자연 발생) 아미노산 잔기이다(또한, 상기 C-말단 연장부는 바람직하게는 본원에서 추가로 기재된 바와 같고, 또한 상기 나노바디는 예를 들어 본원에서 언급된 한 개 이상의 기타 특정 아미노산 잔기/치환, 예를 들어 11L, L11V, L11K, 14A, P14A, 14P, A14P, 108L 및/또는 Q108L, 게다가 S112K 또는 S112Q도 포함할 수 있지만 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q일 때 대개 위치 112에서 존재하는 추가적인 치환은 종종 요구되지 않을 것이고, 이 경우 위치 112는 바람직하게는 S이다). 혈청 알부민에 대한 상기 VH 도메인에서 위치 112의 아미노산은 바람직하게는 S이고, 상기 VH 도메인은 바람직하게는 서열 번호 95 내지 98 중 하나인 C-말단부를 갖는다. 또한, (i) 위치 41은 예를 들어 위치 41에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 인간 또는 라마의 이 위치에서 가장 빈번하게 존재하는 일부 아미노산 잔기인 프롤린(P), 세린(S), 트레오닌(T), 알라닌(A) 또는 류신(L) 일 수 있고(또는 그들로부터 선택될 수 있고), 더 구체적으로 프롤린(P) 또는 알라닌(A)일 수 있고/거나; (ii) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (iii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다).

[0168] 특정 특면에서, 본 발명은 WO 2006/122787호의 서열 번호 52의 인간화 변이체로 혈청 알부민(특히 인간 혈청 알부민)에 결합할 수 있는(특히 특이적으로 결합할 수 있는) (본원에서 정의된) 본 발명의 나노바디로서,

[0169] - CDR1이 아미노산 서열 SFGMS (서열 번호 41)이고,

[0170] - CDR2가 아미노산 서열 SISGSGSDTLYADSVKG (서열 번호 42)이고,

[0171] - CDR3이 아미노산 서열 GGSLSR (서열 번호 43)이고,

[0172] - 위치 89의 아미노산 잔기가 L이고,

[0173] - 위치 110의 아미노산 잔기가 K 또는 Q이고;

[0174] 선택적으로 그의 C-말단부에 C-말단 연장부 (X)n를 포함하는 나노바디에 관한 것이며, 여기서, n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 또는 5(바람직하게는 1 또는 2, 예를 들어 1)이고; 각 X는 독립적으로 선택되는, 바람직하게는 알라닌(A), 글리신(G), 발린(V), 류신(L) 또는 이소류신(I)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 (바람직하게는 자연 발생) 아미노산 잔기이다(또한, 상기 C-말단 연장부는 바람직하게는 본원에서 추가로 기재된 바와 같고, 또한 상기 나노바디는 예를 들어 본원에서 언급된 한 개 이상의 기타 특정 아미노산 잔기/치환, 예를 들어 11L, L11V, L11K, 14A, P14A, 14P, A14P, 108L 및/또는 Q108L, 게다가 S112K 또는 S112Q를 포함할 수 있지만, 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q일 때 대개 위치 112에서 존재하는 추가적인 치환은 종종 요구되지 않을 것이고, 이 경우 위치 112는 바람직하게는 S이다). 혈청 알부민에 대한 상기 VH 도메인에서 위치 112의 아미노산은 바람직하게는 S이고, 상기 VH 도메인은 바람직하게는 서열 번호 95 내지 98중 하나인 C-말단부를 갖는다. 또한, (i) 위치 41은 예를 들어 위치 41에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 인간 또는 라마의 이 위치에서 가장 빈번하게 존재하는 일부 아미노산 잔기인 프롤린(P), 세린(S), 트레오닌(T), 알라닌(A) 또는 류신(L) 일 수 있고(또는 그들로부터 선택될 수 있고), 더 구체적으로 프롤린(P) 또는 알라닌(A)일 수 있고/거나; (ii) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (iii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다).

[0175] 특정 측면에서, 본 발명은 Alb-1(WO 2006/122787호의 서열 번호 52), Alb-8(본원에서 서열 번호 46) 및/또는 Alb-23(본원에서 서열 번호 61)중 적어도 하나와 (임의의 C-말단 연장부는 고려하지 않고 골격 서열 및 CDR을 둘 다 고려하여) 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 85%, 더 바람직하게는 적어도 90% 예를 들어 적어도 95% 서열 동일성을 가지며, 혈청 알부민(특히 인간 혈청 알부민)에 결합할 수 있는(특히 특이적으로 결합할 수 있는) (본원에서 정의된) 본 발명의 나노바디로서, 위치 89의 아미노산 잔기가 L이고 위치 110의 아미노산 잔기가 K 또는 Q이고, 선택적으로 그의 C-말단부에 C-말단 연장부 (X)n를 포함하는 나노바디에 관한 것이며, 여기서, n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 또는 5(바람직하게는 1 또는 2, 예를 들어 1)이고; 각 X는 독립적으로 선택되는, 바람직하게는 알라닌(A), 글리신(G), 발린(V), 류신(L) 또는 이소류신(I)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 (바람직하게는 자연 발생) 아미노산 잔기이다(또한, 상기 C-말단 연장부는 바람직하게는 본원에서 추가로 기재된 바와 같고, 또한 상기 나노바디는 예를 들어 본원에서 언급된 한 개 이상의 기타 특정 아미노산 잔기/치환, 예를 들어 11L, L11V, L11K, 14A, P14A, 14P, A14P, 108L 및/또는 Q108L, 게다가 S112K 또는 S112Q를 포함할 수 있지만, 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q일 때 대개 위치 112에서 존재하는 추가적인 치환은 종종 요구되지 않을 것이고, 이 경우 위치 112는 바람직하게는 S이다). 또한 본 발명의 상기 나노바디는 바람직하게는 Alb-1의 인간화 변이체(그러나 V89L 및 T110K 또는 T110Q 치환을 가짐), 더 바람직하게는 서열 번호 41 내지 43에 각각 제공된 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 중 적어도 1개, 구체적으로 임의의 2개, 더 구체적으로 3개 모두를 갖는다. 혈청 알부민에 대한 상기 VH 도메인에서 위치 112의 아미노산은 바람직하게는 S이고, 상기 VH 도메인은 바람직하게는 서열 번호 95 내지 98중 하나인 C-말단부를 갖는다. 또한, (i) 위치 41은 예를 들어 위치 41에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 인간 또는 라마의 이 위치에서 가장 빈번하게 존재하는 일부 아미노산 잔기인 프롤린(P), 세린(S), 트레오닌(T), 알라닌(A) 또는 류신(L) 일 수 있고(또는 그들로부터 선택될 수 있고), 더 구체적으로 프롤린(P) 또는 알라닌(A)일 수 있고/거나; (ii) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (iii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다).

[0176] 한 특정 측면에 따르면, 위치 89에 L과 위치 110에 K 또는 Q를 갖는 본 발명의 상기 임의의 혈청 알부민 결합 나노바디는 또한, WO 12/175400호에 기재된 Alb-23 및 그의 변이체의 특징인 아미노산 잔기(즉, 위치 44 및 45에 아미노산 모티프 GP, 위치 74 내지 76에 아미노산 모티프 SKN, 바람직하게는 위치 16에 G, 또한, 선택적으로 위치 83에 R)를 가질 수 있다. 또한, (i) 위치 41은 예를 들어 위치 41에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언

급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 인간 또는 라마의 이 위치에서 가장 빈번하게 존재하는 일부 아미노산 잔기인 프롤린(P), 세린(S), 트레오닌(T), 알라닌(A) 또는 류신(L) 일 수 있고(또는 그들로부터 선택될 수 있고), 더 구체적으로 프롤린(P) 또는 알라닌(A)일 수 있고/거나; (ii) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (iii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다).

[0177] 위치 112에 Q 또는 K를 포함하거나 위치 89에 T를 갖는 본 발명의 VH 도메인에서와 같이, 위치 89에 L과 위치 110에 K 또는 Q를 포함하는 본 발명의 VH 도메인은 기존의 항체에 의해, 특히 C-말단 연장부가 존재할 때 VH 도메인 및 나노바디에 결합할 수 있는 (예를 들어, SLE 환자로부터 얻은 시료에서 발견되는 것과 같은) 기존의 항체에 의해 감소된 결합을 나타낸다.

[0178] 위치 89에 L 및 위치 110에 K (및 위치 11에 V)를 갖는 본 발명의 VH 도메인의 일부 비제한적인 예는 [도 2]에 서열 번호 123-136으로 제공된다. 이들은 인간 혈청 알부민에 결합하는 VH 도메인이며 본 발명의 바람직한 혈청 알부민 결합 VH 도메인에 대해 본원에서 명시된 CDR을 갖는다.

[0179] 또 다른 측면에서, 본 발명은 위치 89(카밧 번호 매김)의 아미노산 잔기가 류신(L)이고 위치 11의 아미노산 잔기가 발린(V)인 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(VH 도메인)에 관한 것이다. 위치 89에 L과 위치 11에 V를 갖는 상기 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(VH 도메인)도 넓은 의미에서 본원에서 사용되는 용어 "본 발명의 VH 도메인"에 포함되고, 또한, 본원에 기재된 본 발명의 기타 VH 도메인에 대해 본원에 기재된 바와 같을 수 있다(즉, 위치 112에 K 또는 Q를 포함하는 것, 위치 89에 T를 포함하는 것, 또는 위치 89에 L과 위치 110에 K 또는 Q를 포함하는 것; 본 측면에 따른 VH 도메인에 대한 것이라도, 위치 89의 아미노산 잔기는 L일 것이고, 위치 11의 아미노산은 V일 것이고, 위치 110 및 112의 아미노산 잔기는 각각 상기 위치에 적합한 임의의 아미노산 잔기일 수 있다). 따라서, 상기 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(VH 도메인)은 본원에서 추가로 기재된 바와 같은 (상기 C-말단 연장부에 대해 명시된 바람직한 것들을 포함하는) C-말단 연장부를 가질 수 있으며, 본원에서 추가로 기재된 ISVD, 특히 나노바디일 수 있다.

[0180] 또한, 본 발명의 상기 VH 도메인은 (예를 들어, 그들이 존재하는 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 구조물의 C-말단부를 형성하기 때문에) 노출된 C-말단 영역을 가질 경우, 바람직하게는 C-말단 연장부를 포함한다(하기 표 C에 제시된 자료를 참고한다).

[0181] 또한, 위치 89가 L이고 위치 11이 V인 (즉, C-말단 연장부를 갖거나 갖지 않는) 본 발명의 나노바디는: (i) 바람직하게는 T, I, A, K 또는 Q(바람직하게는 T, K 또는 Q)로부터 선택된(특히 T일 수 있는) 위치 110의 아미노산을 포함하고; (ii) 바람직하게는 S, F, K 또는 Q(바람직하게는, S, K 또는 Q)로부터 선택된(특히 S일 수 있는) 위치 112의 아미노산을 포함하고; (iii) 예를 들어 P14A 또는 A14P 치환 및/또는 Q108L 치환을 또한 포함할 수 있다. 한 특정 실시양태에 따르면, 본 발명의 상기 측면에 따른 VH 도메인에서, 위치 110의 아미노산 잔기는 T이고 위치 112의 아미노산 잔기는 S이고, 더 바람직하게는 C-말단부는 VTVSS (서열 번호 77) 또는 VTVSS(X)n (서열 번호 78)이며, 여기서, X 및 n은 본 발명의 기타 VH 도메인의 C-말단 연장에 대해 정의된 바와 같다. 또한, 본 발명의 상기 측면에 따른 VH 도메인에서: (i) 위치 41은 예를 들어 위치 41에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 인간 또는 라마의 이 위치에서 가장 빈번하게 존재하는 일부 아미노산 잔기인 프롤린(P), 세린(S), 트레오닌(T), 알라닌(A) 또는 류신(L) 일 수 있고(또는 그들로부터 선택될 수 있고), 더 구체적으로 프롤린(P) 또는 알라닌(A)일 수 있고/거나; (ii) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (iii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다).

[0182] 따라서, 예를 들어, 위치 89가 L이고 위치 11이 V인 본 발명의 상기 VH 도메인에서, 상기 VH 도메인의 C-말단부는 VTVSS (서열 번호 77), VTVSS(X)n (서열 번호 78), VTVKS (서열 번호 1), VTVKS(X)n (서열 번호 21), VTVQS (서열 번호 2), VTVQS(X)n (서열 번호 22), VKVSS (서열 번호 95), VKVSS(X)n (서열 번호 97), VQVSS (서열 번호 96), VQVSS(X)n (서열 번호 98), VZVZS (서열 번호 107, 각 아미노산 잔기 Z는 독립적으로 K 또는 Q) 또는

VZVZSX(n) (서열 번호 108, 각 아미노산 잔기 Z는 독립적으로 K 또는 Q) 중 하나일 수 있으며(바람직하게는 그들 중 하나이다)(구체적으로 VTVSS, VKVSS (서열 번호 95), VQVSS (서열 번호 96), VKVSS(X)n (서열 번호 97) 또는 VQVSS(X)n (서열 번호 98) 중 하나이고, 더 구체적으로 VTVSS (서열 번호 77) 또는 VTVSS(X)n (서열 번호 78)일 수 있다), 여기서, n 및 X는 위치 112가 Q 또는 K인 본 발명의 VH 도메인에 대해 본원에서 추가로 기재된 바와 같다(그리고 임의의 C-말단 연장부는 바람직하게는 위치 112가 Q 또는 K인 본 발명의 VH 도메인에 대해 본원에서 추가로 기재된 바와 같다). 또한, 위치 112가 Q 또는 K이거나 위치 89가 T인 본 발명의 VH 도메인의 경우에서 같이, 위치 89에 L과 위치 11에 V를 갖는 상기 VH 도메인이 나노바디일 경우, 위치 14는 특히 알라닌(A) 또는 프롤린(P)일 수 있고 위치 108은 특히 Q 또는 L(인간화 나노바디에서 바람직하게는 L)일 수 있고; 위치 89에 L과 위치 11에 V를 갖는 상기 나노바디는 한 개 이상의 나노바디 특징 잔기를 포함할 수 있고/거나 적합하게 인간화될 수 있다. 또한, (i) 위치 41은 예를 들어 위치 41에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 인간 또는 라마의 이 위치에서 가장 빈번하게 존재하는 일부 아미노산 잔기인 프롤린(P), 세린(S), 트레오닌(T), 알라닌(A) 또는 류신(L)일 수 있고(또는 그들로부터 선택될 수 있고), 더 구체적으로 프롤린(P) 또는 알라닌(A)일 수 있고/거나; (ii) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (iii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다).

[0183] 위치 89에 L과 위치 11에 V를 갖는 본 발명의 상기 VH 도메인은 또한 본원에서 추가로 기재된 혈청 알부민 나노바디일 수 있다. 예를 들어, 혈청 알부민 결합 나노바디는 서열 번호 46 내지 75, 그러나 위치 89에 L과 위치 11에 V를 갖는 서열 중 하나; 또는 위치 89에 L과 위치 11에 V를 가지며, Alb-1(WO 2006/122787호의 서열 번호 52), Alb-8(본원에서 서열 번호 46) 및/또는 Alb-23(본원에서 서열 번호 61)중 적어도 하나와 (임의의 C-말단 연장부는 고려하지 않고 골격 서열 및 CDR을 둘 다 고려하여) 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 85%, 더 바람직하게는 적어도 90% 예를 들어 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 또 다른 혈청 알부민 결합 나노바디일 수 있다.

[0184] 더 일반적으로, 본 발명의 상기 측면에 따른 혈청 알부민에 대한 VH 도메인은 WO 2004/041865호, 특히 WO 2006/122787호 및 WO 2012/175400호(모두 출원인/양수인의 출원)에 기재된 (인간) 혈청 알부민에 대한 나노바디 중 하나로, 위치 89의 아미노산은 류신(L)이고 위치 11의 아미노산 잔기는 V이고, 선택적으로 본원에 기재된 C-말단 연장부가 제공된 (그리고 또한 예를 들어 본원에서 언급된 한 개 이상의 기타 특정 아미노산 잔기/치환, 예를 들어 14A, P14A, 14P, A14P, 108L, Q108L, V110K, V110Q, S112K 및/또는 S112Q도 적합하게 포함할 수 있는) 나노바디일 수 있다. 게다가, 본 발명은 또한 기타 혈청 알부민 결합 중쇄 ISVD, 예를 들어 WO 03/035694호, WO 04/003019호, WO 05/118642호, WO 06/059106호, WO 08/096158호, WO 09/121804호, WO 10/108937호 또는 US 2013/0129727호에 기재된 것들에, 즉, 위치 89에 류신(L) 및 위치 11에 발린, 및 선택적으로 본원에 기재된 한 개 이상의 기타 아미노산 잔기/치환을 적합하게 도입하고 선택적으로 (대개 본원에서 간략하게 기술된 바와 같이) (본원에서 추가로 기재된) C-말단 연장부를 첨가하여, 적용될 수 있을 것으로 예상된다. 혈청 알부민에 대한 상기 VH 도메인에서, 위치 112의 아미노산은 바람직하게는 S이고, 상기 VH 도메인은 바람직하게는 서열 번호 95 내지 98중 하나인 C-말단부를 갖는다. 또한, (i) 위치 41은 예를 들어 위치 41에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 인간 또는 라마의 이 위치에서 가장 빈번하게 존재하는 일부 아미노산 잔기인 프롤린(P), 세린(S), 트레오닌(T), 알라닌(A) 또는 류신(L) 일 수 있고(또는 그들로부터 선택될 수 있고), 더 구체적으로 프롤린(P) 또는 알라닌(A)일 수 있고/거나; (ii) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (iii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다).

[0185] 본 발명의 상기 혈청 알부민 결합 나노바디의 일부 바람직하지만 비제한적인 예는 위치 89의 아미노산이 L이고 위치 11의 아미노산이 V인 (그리고 선택적으로 본원에서 기재된 C-말단 연장부가 제공된) (WO 2006/122787호에서, "Alb-1"로 불리는) WO 2006/122787호의 서열 번호 52의 아미노산 서열의 인간화 변이체, 예를 들어 WO 2006/122787호의 서열 번호 57 내지 64에 제공된 Alb-1의 인간화 변이체(각 경우에, V89L 치환 및 L11V 치환을 가지며, 선택적으로 C-말단 연장부를 가짐) 또는 WO 2012/175400호의 서열 번호 3 내지 11에 제공된 Alb-1의 인간화 변이체(또한, 각 경우에 V89T 치환 및 L11V를 가짐)이며, 그 중 서열 번호 3, 4, 및 5는 선택적으로 C-말

단 연장부를 포함할 수 있고, 서열 번호 6 내지 11은 이미 C-말단 연장부를 포함한다(또한, 상기 변이체는 본원에서 언급된 한 개 이상의 기타 특정 아미노산 잔기/치환, 예를 들어 14A, P14A, 14P, A14P, 108L, Q108L, T110K, T110Q, S112K 및/또는 S112Q를 적합하게 포함할 수 있다). 위치 89에 L과 위치 11에 V를 갖는 혈청 알부민에 대한 상기 VH 도메인에서, 위치 110의 아미노산은 바람직하게는 T이고 위치 112의 아미노산 잔기는 바람직하게는 S이고, 상기 VH 도메인은 바람직하게는 서열 번호 95 내지 98 중 하나인 C-말단부를 갖는다. 또한, (i) 위치 41은 예를 들어 위치 41에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 인간 또는 라마의 이 위치에서 가장 빈번하게 존재하는 일부 아미노산 잔기인 프롤린(P), 세린(S), 트레오닌(T), 알라닌(A) 또는 류신(L) 일 수 있고(또는 그들로부터 선택될 수 있고), 더 구체적으로 프롤린(P) 또는 알라닌(A)일 수 있고/거나; (ii) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (iii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다).

[0186] 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은 혈청 알부민(특히 인간 혈청 알부민)에 결합할 수 있는(특히 특이적으로 결합할 수 있는) (본원에서 정의된) 본 발명의 나노바디로서,

[0187] - CDR1이 아미노산 서열 SFGMS (서열 번호 41)이고;

[0188] - CDR2이 아미노산 서열 SISGSGSDTLYADSVKG (서열 번호 42)이고;

[0189] - CDR3이 아미노산 서열 GGSLSR (서열 번호 43)이고;

[0190] - 위치 89의 아미노산 잔기가 L이고;

[0191] - 위치 11의 아미노산 잔기가 V이면서;

[0192] 바람직하게는

[0193] - 위치 110의 아미노산 잔기가 K, Q 또는 T 중 하나이고, 더 바람직하게는 T이고;

[0194] - 위치 112의 아미노산 잔기가 K, Q 또는 S 중 하나, 더 바람직하게는 S이고;

[0195] 선택적으로 그의 C-말단부에 C-말단 연장부 (X)n를 포함하는 나노바디에 관한 것이며, 여기서 n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 또는 5(바람직하게는 1 또는 2, 예를 들어 1)이고; 각 X는 독립적으로 선택되는, 바람직하게는 알라닌(A), 글리신(G), 발린(V), 류신(L) 또는 이소류신(I)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 (바람직하게는 자연 발생) 아미노산 잔기이다(또한, 상기 C-말단 연장부는 바람직하게는 본원에서 추가로 기재된 바와 같고, 또한 상기 나노바디는 예를 들어 본원에서 언급된 한 개 이상의 기타 특정 아미노산 잔기/치환, 예를 들어 14A, P14A, 14P, A14P, 108L, Q108L도 적합하게 포함할 수 있다). 또한, 위치 89에 L과 위치 11에 V를 갖는 혈청 알부민에 대한 상기 VH 도메인에서, 위치 110의 아미노산은 바람직하게는 T이고 위치 112의 아미노산은 바람직하게는 S이고, 상기 VH 도메인은 바람직하게는 서열 번호 95 내지 98 중 하나인 C-말단부를 갖는다. 또한, (i) 위치 41은 예를 들어 위치 41에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 인간 또는 라마의 이 위치에서 가장 빈번하게 존재하는 일부 아미노산 잔기인 프롤린(P), 세린(S), 트레오닌(T), 알라닌(A) 또는 류신(L) 일 수 있고(또는 그들로부터 선택될 수 있고), 더 구체적으로 프롤린(P) 또는 알라닌(A)일 수 있고/거나; (ii) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (iii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다).

[0196] 특정 측면에서, 본 발명은 WO 2006/122787호의 서열 번호 52의 인간화 변이체로 혈청 알부민(특히 인간 혈청 알부민)에 결합할 수 있는(특히 특이적으로 결합할 수 있는) (본원에서 정의된) 본 발명의 나노바디로서,

[0197] - CDR1이 아미노산 서열 SFGMS (서열 번호 41)이고;

[0198] - CDR2가 아미노산 서열 SISGSGSDTLYADSVKG (서열 번호 42)이고;

[0199] - CDR3이 아미노산 서열 GGSLSR (서열 번호 43)이고;

[0200] - 위치 89의 아미노산 잔기가 L이고;

[0201] - 위치 11의 아미노산 잔기가 V이고;

[0202] 바람직하게는:

[0203] - 위치 110의 아미노산 잔기가 K, Q 또는 T 중 하나이고, 더 바람직하게는 T이고;

[0204] - 위치 112의 아미노산 잔기가 K, Q 또는 S 중 하나이고, 더 바람직하게는 S이고;

[0205] 선택적으로 그의 C-말단부에 C-말단 연장부 (X)n를 포함하는 나노바디에 관한 것이며, 여기서, n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 또는 5(바람직하게는 1 또는 2, 예를 들어 1)이고; 각 X는 독립적으로 선택되는, 바람직하게는 알라닌(A), 글리신(G), 발린(V), 류신(L) 또는 이소류신(I)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 (바람직하게는 자연 발생) 아미노산 잔기이다(또한, 상기 C-말단 연장부는 바람직하게는 본원에서 추가로 기재된 바와 같고, 또한 상기 나노바디는 예를 들어 본원에서 언급된 한 개 이상의 기타 특정 아미노산 잔기/치환, 예를 들어 11L, L11V, L11K, 14A, P14A, 14P, A14P, 108L 및/또는 Q108L도 포함할 수 있다). 위치 89에 L과 위치 11에 V를 갖는 혈청 알부민에 대한 상기 VH 도메인에서, 위치 110의 아미노산 잔기는 바람직하게는 T이고 위치 112의 아미노산 잔기는 바람직하게는 S이고, 상기 VH 도메인은 바람직하게는 서열 번호 95 내지 98 중 하나인 C-말단부를 갖는다. 또한, (i) 위치 41은 예를 들어 위치 41에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 인간 또는 라마의 이 위치에서 가장 빈번하게 존재하는 일부 아미노산 잔기인 프롤린(P), 세린(S), 트레오닌(T), 알라닌(A) 또는 류신(L) 일 수 있고(또는 그들로부터 선택될 수 있고), 더 구체적으로 프롤린(P) 또는 알라닌(A)일 수 있고/거나; (ii) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (iii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다).

[0206] 특정 측면에서, 본 발명은 Alb-1(WO 2006/122787호의 서열 번호 52), Alb-8(본원에서 서열 번호 46) 및/또는 Alb-23(본원에서 서열 번호 61)중 적어도 하나와 (임의의 C-말단 연장부는 고려하지 않고 골격 서열 및 CDR을 둘 다 고려하여) 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 85%, 더 바람직하게는 적어도 90% 예를 들어 적어도 95% 서열 동일성을 가지며, 혈청 알부민(특히 인간 혈청 알부민)에 결합할 수 있는(특히 특이적으로 결합할 수 있는) (본원에서 정의된) 본 발명의 나노바디로서, 위치 89의 아미노산 잔기가 L이고 위치 11의 아미노산 잔기가 V이고, 선택적으로 그의 C-말단부에 C-말단 연장부 (X)n를 포함하는 나노바디에 관한 것이며, 여기서, n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 또는 5(바람직하게는 1 또는 2, 예를 들어 1)이고; 각 X는 독립적으로 선택되는, 바람직하게는 알라닌(A), 글리신(G), 발린(V), 류신(L) 또는 이소류신(I)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 (바람직하게는 자연 발생) 아미노산 잔기이다(또한, 상기 C-말단 연장부는 바람직하게는 본원에서 추가로 기재된 바와 같고, 또한 상기 나노바디는 예를 들어 본원에서 언급된 한 개 이상의 기타 특정 아미노산 잔기/치환, 예를 들어 14A, P14A, 14P, A14P, 108L, Q108L, T110K, T110Q, S112K 및/또는 S112Q도 적합하게 포함할 수 있다). 본 발명의 상기 나노바디는 또한 Alb-1의 인간화 변이체(그러나 V89L 및 L11V 치환을 가짐)이며, 더 바람직하게는 서열 번호 41 내지 43에 각각 제공된 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 중 적어도 1개, 구체적으로 임의의 2개, 더 구체적으로 3개 모두를 갖는다. 혈청 알부민에 대한 상기 VH 도메인에서 위치 112의 아미노산은 바람직하게는 S이고, 상기 VH 도메인은 바람직하게는 서열 번호 95 내지 98 중 하나인 C-말단부를 갖는다. 또한, (i) 위치 41은 예를 들어 위치 41에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 인간 또는 라마의 이 위치에서 가장 빈번하게 존재하는 일부 아미노산 잔기인 프롤린(P), 세린(S), 트레오닌(T), 알라닌(A) 또는 류신(L) 일 수 있고(또는 그들로부터 선택될 수 있고), 더 구체적으로 프롤린(P) 또는 알라닌(A)일 수 있고/거나; (ii) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (iii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다).

[0207] 한 특정 측면에 따르면, 위치 89에 L과 위치 11에 V를 갖는 본 발명의 상기 임의의 혈청 알부민 결합 나노바디는 또한 WO 12/175400호에 기재된 Alb-23 및 그의 변이체의 특징인 아미노산 잔기(즉, 위치 44 및 45에 아미노산 모티프 GP, 위치 74 내지 76에 아미노산 모티프 SKN, 바람직하게는 위치 16에 G, 또한, 선택적으로 위치 83에 R)를 가질 수 있다. 또한, (i) 위치 41은 예를 들어 위치 41에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 인간 또는 라마의 이 위치에서 가장 빈번하게 존재하는 일부 아미노산 잔기인 프롤린(P), 세린(S), 트레오닌(T), 알라닌(A) 또는 류신(L) 일 수 있고(또는 그들로부터 선택될 수 있고), 더 구체적으로 프롤린(P) 또는 알라닌(A)일 수 있고/거나; (ii) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (iii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다).

[0208] 위치 112에 Q 또는 K를 포함하거나 위치 89에 T를 갖는 본 발명의 VH 도메인에서와 같이, 위치 89에 L과 위치 11에 V를 포함하는 본 발명의 VH 도메인은 기존의 항체, 특히 C-말단 연장부가 존재할 때 VH 도메인 및 나노바디에 결합할 수 있는 (예를 들어, SLE 환자로부터 얻은 시료에서 발견되는 것과 같은) 기존의 항체에 의해 감소된 결합을 나타낸다. 위치 89가 L이고 위치 11이 V인 본 발명의 VH 도메인에서 알아야 할 또 한 가지는 인간 VH 도메인에서 약간의 빈도로 존재한다고 알려져 있다는 것이다(위치 11에 대해 WO 08/020079호의 표 A-5 및 위치 89에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7 참조).

[0209] 위치 11에 V와 위치 89에 T를 갖는 본 발명의 VH 도메인의 일부 비제한적인 예는 [도 2]에 서열 번호 109-136으로 제공된다. 상기 VH 도메인 중에서, 서열 번호 123-136에 제공된 서열은 L11V 및 V89L 돌연변이 이외에, T110K 돌연변이도 포함한다. 이들은 인간 혈청 알부민에 결합하는 VH 도메인이며 본 발명의 바람직한 혈청 알부민 결합 VH 도메인에 대해 본원에서 명시된 CDR을 갖는다.

[0210] 추가의 측면에서, 본 발명은 VH 도메인(구체적으로 ISVD인 VH 도메인, 더 구체적으로 나노바디인 VH 도메인)으로서,

[0211] - 위치 11의 아미노산 잔기가 V이고;

[0212] - 위치 14의 아미노산 잔기가 A 또는 P 중 하나이고;

[0213] - 위치 41의 아미노산 잔기가 A 또는 P 중 하나이고;

[0214] - 위치 89의 아미노산 잔기가 L이고;

[0215] - 위치 108의 아미노산 잔기가 Q 또는 L 중 하나이고;

[0216] - 위치 110의 아미노산 잔기가 T, K 또는 Q 중 하나이고;

[0217] - 위치 112의 아미노산 잔기가 S, K 또는 Q 중 하나이고;

[0218] 선택적으로 C-말단 연장부 (X)n를 포함하는 VH 도메인에 관한 것이며, 여기서, n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 또는 5(바람직하게는 1 또는 2, 예를 들어 1)이고; 각 X는 독립적으로 선택되는, 바람직하게는 알라닌(A), 글리신(G), 발린(V), 류신(L) 또는 이소류신(I)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 (바람직하게는 자연 발생) 아미노산 잔기이다(C-말단 연장부는 바람직하게는 본원에서 추가로 기재된 바와 같다). 또한 (i) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (ii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다). 바람직하게는, 본 문단에 다른 VH 도메인에서, 위치 110의 아미노산 잔기는 T이고 위치 112의 아미노산 잔기는 S이다. 또한, 본 발명의 기타 VH 도메인에서와 같이, 상기 VH 도메인은 적합한 임의의 표적(특히 치료적으로 적절한 표적)에 대한 것일 수 있다. 한 특정 측면에 따르면, 상기 VH 도메인은 혈청 알부민에 대한 것이다.

[0219] 또 다른 측면에서, 본 발명은 VH 도메인(구체적으로 ISVD인 VH 도메인, 더 구체적으로 나노바디인 VH 도메인)으로서,

[0220] - 위치 11의 아미노산 잔기가 L, V 또는 K 중 하나이고;

[0221] - 위치 14의 아미노산 잔기가 A 또는 P 중 하나이고;

[0222] - 위치 41의 아미노산 잔기가 A 또는 P 중 하나이고;

[0223] - 위치 89의 아미노산 잔기가 T, V 또는 L 중 하나이고;

[0224] - 위치 108의 아미노산 잔기가 Q 또는 L 중 하나이고;

[0225] - 위치 110의 아미노산 잔기가 T, K 또는 Q 중 하나이고;

[0226] - 위치 112의 아미노산 잔기가 S, K 또는 Q 중 하나이면서;

[0227] (i) 위치 112의 아미노산 잔기가 K 또는 Q 중 하나이고/거나 (ii) 위치 89의 아미노산 잔기가 T이고/거나; (iii) 위치 89의 아미노산 잔기가 L이고 위치 110의 아미노산 잔기가 K 또는 Q 중 하나이고; (iv) (i) 내지 (iii)의 각 경우에, 위치 11의 아미노산이 바람직하게는 V이고; 상기 VH 도메인이 C-말단 연장부 (X)n를 선택적으로 포함하는 VH 도메인에 관한 것이며, 여기서, n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 또는 5(바람직하게는 1 또는 2, 예를 들어 1)이고; 각 X는 독립적으로 선택되는, 바람직하게는 알라닌(A), 글리신(G), 발린(V), 류신(L) 또는 이소류신(I)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 (바람직하게는 자연 발생) 아미노산 잔기이다(C-말단 연장부는 바람직하게는 본원에서 추가로 기재된 바와 같다). 또한 (i) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (ii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다). 본 발명의 또 다른 측면은 본 문단에 기재된 바와 같은 VH 도메인(구체적으로 ISVD인 VH 도메인, 더 구체적으로 나노바디인 VH 도메인)으로서, 위치 11의 아미노산 잔기가 V이고 위치 110의 아미노산 잔기가 K 또는 Q인 (그리고 위치 14, 41, 89, 108 및 112의 아미노산 잔기는 상기 항목에 열거된 바와 같을 수 있으며, 위치 42 및 87의 아미노산 잔기는 예를 들어 본 문단에 기재된 바와 같을 수 있고, VH 도메인은 선택적으로 본 문단에 기재된 C-말단 연장부 (X)n를 포함할 수 있는) VH 도메인에 관한 것이다.

[0228] 또 다른 측면에서, 본 발명은 VH 도메인(구체적으로 ISVD인 VH 도메인, 더 구체적으로 나노바디인 VH 도메인)으로서,

[0229] - 위치 11의 아미노산 잔기가 L, V 또는 K 중 하나이고;

[0230] - 위치 14의 아미노산 잔기가 A 또는 P 중 하나이고;

[0231] - 위치 41의 아미노산 잔기가 A 또는 P 중 하나이고;

[0232] - 위치 89의 아미노산 잔기가 T, V 또는 L 중 하나이고;

[0233] - 위치 108의 아미노산 잔기가 Q 또는 L 중 하나이고;

[0234] - 위치 110의 아미노산 잔기가 T, K 또는 Q 중 하나이고;

[0235] - 위치 112의 아미노산 잔기가 S, K 또는 Q 중 하나이면서;

[0236] (i) 위치 112의 아미노산 잔기가 K 또는 Q 중 하나이고, 위치 89의 아미노산 잔기가 T, V 또는 L 중 하나(바람직하게는 V)이고, 위치 110의 아미노산 잔기가 T, K 또는 Q 중 하나(바람직하게는 T)이고/이거나; (ii) 위치 89의 아미노산 잔기가 T이고, 위치 112의 아미노산이 S, K 또는 Q 중 하나(바람직하게는 S)이고, 위치 110의 아미노산 잔기가 T, K 또는 Q 중 하나(바람직하게는 T)이고/거나; (iii) 위치 89의 아미노산 잔기가 L이고 위치 110의 아미노산 잔기가 K 또는 Q 중 하나이고, 위치 112의 아미노산 잔기가 S, K 또는 Q 중 하나(바람직하게는 S)이고; (iv) (i) 내지 (iii)의 각 경우에, 위치 11의 아미노산이 바람직하게는 V이고, 상기 VH 도메인이 선택적으로 C-말단 연장부 (X)n를 포함하는 VH 도메인에 관한 것이며, 여기서, n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 또는 5(바람직하게는 1 또는 2, 예를 들어 1)이고; 각 X는 독립적으로 선택되는, 바람직하게는 알라닌(A), 글리신(G), 발린(V), 류신(L) 또는 이소류신(I)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 (바람직하게는 자연 발생) 아미노산 잔기이다(C-말단 연장부는 바람직하게는 본원에서 추가로 기재된 바와 같다). 또한 (i) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉,

인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (ii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다). 본 발명의 또 다른 측면은 본 문단에 기재된 바와 같은 VH 도메인(구체적으로 ISVD인 VH 도메인, 더 구체적으로 나노바디인 VH 도메인)로서, 위치 11의 아미노산 잔기가 V이고 위치 110의 아미노산 잔기가 K 또는 Q인 (그리고 위치 14, 41, 89, 108 및 112의 아미노산 잔기는 상기 항목에 열거된 바와 같을 수 있으며, 위치 42 및 87의 아미노산 잔기는 예를 들어 본 문단에 기재된 바와 같을 수 있고, VH 도메인은 선택적으로 본 문단에 기재된 C-말단 연장부 (X)n를 포함할 수 있는) VH 도메인에 관한 것이다.

[0237] 또 다른 측면에서, 본 발명은 VH 도메인(구체적으로 ISVD인 VH 도메인, 더 구체적으로 나노바디인 VH 도메인)으로서,

[0238] - 위치 11의 아미노산 잔기가 L, V 또는 K 중 하나이고;

[0239] - 위치 14의 아미노산 잔기가 A 또는 P 중 하나이고;

[0240] - 위치 41의 아미노산 잔기가 A 또는 P 중 하나이고;

[0241] - 위치 89의 아미노산 잔기가 T, V 또는 L 중 하나이고;

[0242] - 위치 108의 아미노산 잔기가 Q 또는 L 중 하나이고;

[0243] - 위치 110의 아미노산 잔기가 T, K 또는 Q 중 하나이고;

[0244] - 위치 112의 아미노산 잔기가 S, K 또는 Q 중 하나이면서;

[0245] (i) 위치 112의 아미노산 잔기가 K 또는 Q 중 하나이거나; (ii) 위치 89의 아미노산 잔기가 T이거나; (iii) 위치 89의 아미노산 잔기가 L이고 위치 110의 아미노산 잔기가 K 또는 Q 중 하나이고; (iv) (i) 내지 (iii)의 각 경우에 위치 11의 아미노산이 바람직하게는 V이고, 상기 VH 도메인이 선택적으로 C-말단 연장부 (X)n를 포함하는 VH 도메인에 관한 것이며, 여기서, n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 또는 5 (바람직하게는 1 또는 2, 예를 들어 1)이고; 각 X는 독립적으로 선택되는, 바람직하게는 알라닌(A), 글리신(G), 발린(V), 류신(L) 또는 이소류신(I)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 (바람직하게는 자연 발생) 아미노산 잔기이다(C-말단 연장부는 바람직하게는 본원에서 추가로 기재된 바와 같다). 또한 (i) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (ii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다). 본 발명의 또 다른 측면은 본 문단에 기재된 바와 같은 VH 도메인(구체적으로 ISVD인 VH 도메인, 더 구체적으로 나노바디인 VH 도메인)으로서, 위치 11의 아미노산 잔기가 V이고 위치 110의 아미노산 잔기가 K 또는 Q인 (그리고 위치 14, 41, 89, 108 및 112의 아미노산 잔기는 상기 항목에 열거된 바와 같을 수 있으며, 위치 42 및 87의 아미노산 잔기는 예를 들어 본 문단에 기재된 바와 같을 수 있고, VH 도메인은 선택적으로 본 문단에 기재된 C-말단 연장부 (X)n를 포함할 수 있는) VH 도메인에 관한 것이다.

[0246] 또 다른 측면에서, 본 발명은 VH 도메인(구체적으로 ISVD인 VH 도메인, 더 구체적으로 나노바디인 VH 도메인)으로서,

[0247] - 위치 11의 아미노산 잔기가 L, V 또는 K 중 하나이고;

[0248] - 위치 14의 아미노산 잔기가 A 또는 P 중 하나이고;

[0249] - 위치 41의 아미노산 잔기가 A 또는 P 중 하나이고;

[0250] - 위치 89의 아미노산 잔기가 T, V 또는 L 중 하나이고;

[0251] - 위치 108의 아미노산 잔기가 Q 또는 L 중 하나이고;

[0252] - 위치 110의 아미노산 잔기가 T, K 또는 Q 중 하나이고;

[0253] - 위치 112의 아미노산 잔기가 S, K 또는 Q 중 하나이면서;

[0254] (i) 위치 112의 아미노산 잔기가 K 또는 Q 중 하나이고, 위치 89의 아미노산 잔기가 T, V 또는 L 중 하나(바람직하게는 V)이고, 위치 110의 아미노산 잔기가 T, K 또는 Q 중 하나(바람직하게는 T)이거나; (ii) 위치 89의 아미노산 잔기가 T이고, 위치 112의 아미노산 잔기가 S, K 또는 Q 중 하나(바람직하게는 S)이고, 위치 110의 아미노산 잔기가 T, K 또는 Q 중 하나(바람직하게는 T)이거나; (iii) 위치 89의 아미노산 잔기가 L이고, 위치 110의 아미노산 잔기가 K 또는 Q 중 하나이고, 위치 112의 아미노산 잔기가 S, K 또는 Q 중 하나(바람직하게는 S)이고; (iv) (i) 내지 (iii)의 각 경우에, 위치 11의 아미노산이 바람직하게는 V이고; 상기 VH 도메인이 선택적으로 C-말단 연장부 (X)n를 포함하는 VH 도메인에 관한 것이며, 여기서, n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 또는 5(바람직하게는 1 또는 2, 예를 들어 1)이고; 각 X는 독립적으로 선택되는, 바람직하게는 알라닌(A), 글리신(G), 발린(V), 류신(L) 또는 이소류신(I)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 (바람직하게는 자연 발생) 아미노산 잔기이다(C-말단 연장부는 바람직하게는 본원에서 추가로 기재된 바와 같다). 또한 (i) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (ii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다). 본 발명의 또 다른 측면은 본 문단에 기재된 바와 같은 VH 도메인(구체적으로 ISVD인 VH 도메인, 더 구체적으로 나노바디인 VH 도메인)으로서, 위치 11의 아미노산 잔기가 V이고 위치 110의 아미노산 잔기가 K 또는 Q인 (그리고 위치 14, 41, 89, 108 및 112의 아미노산 잔기는 상기 항목에 열거된 바와 같을 수 있으며, 위치 42 및 87의 아미노산 잔기는 예를 들어 본 문단에 기재된 바와 같을 수 있고, VH 도메인은 선택적으로 본 문단에 기재된 C-말단 연장부 (X)n를 포함할 수 있는) VH 도메인에 관한 것이다.

[0255] 또 다른 측면에서, 본 발명은 VH 도메인(구체적으로 ISVD인 VH 도메인, 더 구체적으로 나노바디인 VH 도메인)으로서,

[0256] - 위치 11의 아미노산 잔기가 L, V 또는 K 중 하나이고;

[0257] - 위치 14의 아미노산 잔기가 A 또는 P 중 하나이고;

[0258] - 위치 41의 아미노산 잔기가 A 또는 P 중 하나이고;

[0259] - 위치 89의 아미노산 잔기가 T, V 또는 L 중 하나이고;

[0260] - 위치 108의 아미노산 잔기가 Q 또는 L 중 하나이고;

[0261] - 위치 110의 아미노산 잔기가 T, K 또는 Q 중 하나이고;

[0262] - 위치 112의 아미노산 잔기가 S, K 또는 Q 중 하나이면서;

[0263] (i) 위치 112의 아미노산 잔기가 K 또는 Q 중 하나이고, 위치 89의 아미노산 잔기는 V이고, 위치 110의 아미노산 잔기가 T이거나; (ii) 위치 89의 아미노산이 T이고, 위치 112의 아미노산 잔기가 S이고, 위치 110의 아미노산 잔기가 T이거나; (iii) 위치 89의 아미노산 잔기가 L이고 위치 110의 아미노산 잔기가 K 또는 Q 중 하나이고, 위치 112의 아미노산 잔기가 S(바람직하게는 S)이고; (iv) (i) 내지 (iii)의 각 경우에, 위치 11의 아미노산이 바람직하게는 V이고; 상기 VH 도메인이 선택적으로 C-말단 연장부 (X)n를 포함하는 VH 도메인에 관한 것이며, 여기서, n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 또는 5(바람직하게는 1 또는 2, 예를 들어 1)이고; 각 X는 독립적으로 선택되는, 바람직하게는 알라닌(A), 글리신(G), 발린(V), 류신(L) 또는 이소류신(I)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 (바람직하게는 자연 발생) 아미노산 잔기이다(C-말단 연장부는 바람직하게는 본원에서 추가로 기재된 바와 같다). 또한 (i) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (ii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다). 본 발명의 또 다른 측면은 본 문단에 기재된 바와 같은 VH 도메인(구체적으로 ISVD인 VH 도메인, 더 구체적으로 나노바디인 VH 도메인)으로서, 위치 11의 아미노산 잔기가 V이고 위치 110의 아미노산 잔기가 K 또는 Q인 (그리고 위치 14, 41, 89, 108 및 112의 아미노산 잔기는 상기 항목에 열거된 바와 같을 수 있으

며, 위치 42 및 87의 아미노산 잔기는 예를 들어 본 문단에 기재된 바와 같을 수 있고, VH 도메인은 선택적으로 본 문단에 기재된 C-말단 연장부 (X)n를 포함할 수 있는) VH 도메인에 관한 것이다.

[0264] 또 다른 측면에서, 본 발명은 VH 도메인(구체적으로 ISVD인 VH 도메인, 더 구체적으로 나노바디인 VH 도메인)으로서,

[0265] - 위치 11의 아미노산 잔기가 L, V 또는 K 중 하나이고;

[0266] - 위치 14의 아미노산 잔기가 A 또는 P 중 하나이고;

[0267] - 위치 41의 아미노산 잔기가 A 또는 P 중 하나이고;

[0268] - 위치 89의 아미노산 잔기가 T, V 또는 L 중 하나이고;

[0269] - 위치 108의 아미노산 잔기가 Q 또는 L 중 하나이고;

[0270] - 위치 110의 아미노산 잔기가 T, K 또는 Q 중 하나이고;

[0271] - 위치 112의 아미노산 잔기가 S, K 또는 Q 중 하나이면서;

[0272] (i) 위치 112의 아미노산 잔기가 K 또는 Q 중 하나이고/거나; (ii) 위치 89의 아미노산이 T이고/거나; (iii) 위치 89의 아미노산 잔기가 L이고 위치 110의 아미노산 잔기가 K 또는 Q 중 하나이고; (iv) (i) 내지 (iii)의 각 경우에, 위치 11의 아미노산이 바람직하게는 V이고; 상기 VH 도메인이 C-말단 연장부 (X)를 포함하는 VH 도메인에 관한 것이며, 여기서, n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 또는 5(바람직하게는 1 또는 2, 예를 들어 1)이고; 각 X는 독립적으로 선택되는, 바람직하게는 알라닌(A), 글리신(G), 발린(V), 류신(L) 또는 이소류신(I)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 (바람직하게는 자연 발생) 아미노산 잔기이다(C-말단 연장부는 바람직하게는 본원에서 추가로 기재된 바와 같다). 또한 (i) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (ii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다). 본 발명의 또 다른 측면은 본 문단에 기재된 바와 같은 VH 도메인(구체적으로 ISVD인 VH 도메인, 더 구체적으로 나노바디인 VH 도메인)으로서, 위치 11의 아미노산 잔기가 V이고 위치 110의 아미노산 잔기가 K 또는 Q인 (그리고 위치 14, 41, 89, 108 및 112의 아미노산 잔기는 상기 항목에 열거된 바와 같을 수 있으며, 위치 42 및 87의 아미노산 잔기는 예를 들어 본 문단에 기재된 바와 같을 수 있고, VH 도메인은 선택적으로 본 문단에 기재된 C-말단 연장부 (X)n를 포함할 수 있는) VH 도메인에 관한 것이다.

[0273] 또 다른 측면에서, 본 발명은 VH 도메인(구체적으로 ISVD인 VH 도메인, 더 구체적으로 나노바디인 VH 도메인)으로서,

[0274] - 위치 11의 아미노산 잔기가 L, V 또는 K 중 하나이고;

[0275] - 위치 14의 아미노산 잔기가 A 또는 P 중 하나이고;

[0276] - 위치 41의 아미노산 잔기가 A 또는 P 중 하나이고;

[0277] - 위치 89의 아미노산 잔기가 T, V 또는 L 중 하나이고;

[0278] - 위치 108의 아미노산 잔기가 Q 또는 L 중 하나이고;

[0279] - 위치 110의 아미노산 잔기가 T, K 또는 Q 중 하나이고;

[0280] - 위치 112의 아미노산 잔기가 S, K 또는 Q 중 하나이면서;

[0281] (i) 위치 112의 아미노산 잔기가 K 또는 Q 중 하나이고, 위치 89의 아미노산 잔기는 T, V 또는 L 중 하나(바람직하게는 V)이고, 위치 110의 아미노산 잔기는 T, K 또는 Q 중 하나(바람직하게는 T)이고/거나; (ii) 위치 89의 아미노산 잔기는 T이고, 위치 112의 아미노산 잔기는 S, K 또는 Q 중 하나(바람직하게는 S)이고, 위치 110의 아미노산 잔기는 T, K 또는 Q 중 하나(바람직하게는 T)이고/거나; (iii) 위치 89의 아미노산 잔기는 L이고 위치 110의 아미노산 잔기가 K 또는 Q 중 하나이고, 위치 112의 아미노산 잔기는 S, K 또는 Q 중 하나(바람직하게는 S)이고; (iv) (i) 내지 (iii)의 각 경우에, 위치 11의 아미노산이 바람직하게는 V이고; 상기 VH 도메인이 C-말단 연장부 (Xn)을 포함하는 VH 도메인에 관한 것이며, 여기서, n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 예를 들

어 1, 2, 3, 4, 또는 5(바람직하게는 1 또는 2, 예를 들어 1)이고; 각 X는 독립적으로 선택되는, 바람직하게는 알라닌(A), 글리신(G), 발린(V), 류신(L) 또는 이소류신(I)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 (바람직하게는 자연 발생) 아미노산 잔기이다(C-말단 연장부는 바람직하게는 본원에서 추가로 기재된 바와 같다). 또한 (i) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (ii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다). 본 발명의 또 다른 측면은 본 문단에 기재된 바와 같은 VH 도메인(구체적으로 ISVD인 VH 도메인, 더 구체적으로 나노바디인 VH 도메인)으로서, 위치 11의 아미노산 잔기가 V이고 위치 110의 아미노산 잔기가 K 또는 Q인 (그리고 위치 14, 41, 89, 108 및 112의 아미노산 잔기는 상기 항목에 열거된 바와 같을 수 있으며, 위치 42 및 87의 아미노산 잔기는 예를 들어 본 문단에 기재된 바와 같을 수 있고, VH 도메인은 선택적으로 본 문단에 기재된 C-말단 연장부 (X)n를 포함할 수 있는) VH 도메인에 관한 것이다.

[0282] 또 다른 측면에서, 본 발명은 VH 도메인(구체적으로 ISVD인 VH 도메인, 더 구체적으로 나노바디인 VH 도메인)으로서,

[0283] - 위치 11의 아미노산 잔기가 L, V 또는 K 중 하나이고;

[0284] - 위치 14의 아미노산 잔기가 A 또는 P 중 하나이고;

[0285] - 위치 41의 아미노산 잔기가 A 또는 P 중 하나이고;

[0286] - 위치 89의 아미노산 잔기가 T, V 또는 L 중 하나이고;

[0287] - 위치 108의 아미노산 잔기가 Q 또는 L 중 하나이고;

[0288] - 위치 110의 아미노산 잔기가 T, K 또는 Q 중 하나이고;

[0289] - 위치 112의 아미노산 잔기가 S, K 또는 Q 중 하나이면서;

[0290] (i) 위치 112의 아미노산 잔기가 K 또는 Q 중 하나이거나; (ii) 위치 89의 아미노산이 T이거나; (iii) 위치 89의 아미노산 잔기가 L이고 위치 110의 아미노산 잔기가 K 또는 Q 중 하나이고; (iv) (i) 내지 (iii)의 각 경우에, 위치 11의 아미노산은 바람직하게 V이고; 상기 VH 도메인이 C-말단 연장부 (X)n를 포함하는 VH 도메인에 관한 것이며, 여기서, n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 또는 5(바람직하게는 1 또는 2, 예를 들어 1)이고; 각 X는 독립적으로 선택되는, 바람직하게는 알라닌(A), 글리신(G), 발린(V), 류신(L) 또는 이소류신(I)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 (바람직하게는 자연 발생) 아미노산 잔기이다(C-말단 연장부는 바람직하게는 본원에서 추가로 기재된 바와 같다). 또한 (i) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (ii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다). 본 발명의 또 다른 측면은 본 문단에 기재된 바와 같은 VH 도메인(구체적으로 ISVD인 VH 도메인, 더 구체적으로 나노바디인 VH 도메인)으로서, 위치 11의 아미노산 잔기가 V이고 위치 110의 아미노산 잔기가 K 또는 Q인 (그리고 위치 14, 41, 89, 108 및 112의 아미노산 잔기는 상기 항목에 열거된 바와 같을 수 있으며, 위치 42 및 87의 아미노산 잔기는 예를 들어 본 문단에 기재된 바와 같을 수 있고, VH 도메인은 선택적으로 본 문단에 기재된 C-말단 연장부 (X)n를 포함할 수 있는) VH 도메인에 관한 것이다.

[0291] 또 다른 측면에서, 본 발명은 VH 도메인(구체적으로 ISVD인 VH 도메인, 더 구체적으로 나노바디인 VH 도메인)으로서,

[0292] - 위치 11의 아미노산 잔기가 L, V 또는 K 중 하나이고;

[0293] - 위치 14의 아미노산 잔기가 A 또는 P 중 하나이고;

[0294] - 위치 41의 아미노산 잔기가 A 또는 P 중 하나이고;

[0295] - 위치 89의 아미노산 잔기가 T, V 또는 L 중 하나이고;

[0296] - 위치 108의 아미노산 잔기가 Q 또는 L 중 하나이고;

[0297] - 위치 110의 아미노산 잔기가 T, K 또는 Q 중 하나이고;

[0298] - 위치 112의 아미노산 잔기가 S, K 또는 Q 중 하나이면서;

[0299] (i) 위치 112의 아미노산 잔기가 K 또는 Q 중 하나이고, 위치 89의 아미노산 잔기가 T, V 또는 L 중 하나(바람직하게는 V)이고, 위치 110의 아미노산 잔기가 T, K 또는 Q 중 하나(바람직하게는 T)이거나; (ii) 위치 89의 아미노산이 T이고, 위치 112의 아미노산 잔기가 S, K 또는 Q 중 하나 (바람직하게는 S)이고, 위치 110의 아미노산 잔기가 T, K 또는 Q 중 하나(바람직하게는 T)이거나; (iii) 위치 89의 아미노산 잔기가 L이고, 위치 110의 아미노산 잔기가 K 또는 Q 중 하나이고, 위치 112의 아미노산 잔기가 S, K 또는 Q 중 하나 (바람직하게는 S)이고; (iv) (i) 내지 (iii)의 각 경우에, 위치 11의 아미노산이 바람직하게는 V이고; 상기 VH 도메인이 C-말단 연장부 (X)n를 포함하는 VH에 관한 것이며, 여기서, n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 또는 5(바람직하게는 1 또는 2, 예를 들어 1)이고; 각 X는 독립적으로 선택되는, 바람직하게는 알라닌(A), 글리신(G), 발린(V), 류신(L) 또는 이소류신(I)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 (바람직하게는 자연 발생) 아미노산 잔기이다(C-말단 연장부는 바람직하게는 본원에서 추가로 기재된 바와 같다). 또한 (i) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (ii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다). 본 발명의 또 다른 측면은 본 문단에 기재된 바와 같은 VH 도메인(구체적으로 ISVD인 VH 도메인, 더 구체적으로 나노바디인 VH 도메인)으로서, 위치 11의 아미노산 잔기가 V이고 위치 110의 아미노산 잔기가 K 또는 Q인 (그리고 위치 14, 41, 89, 108 및 112의 아미노산 잔기는 상기 항목에 열거된 바와 같을 수 있으며, 위치 42 및 87의 아미노산 잔기는 예를 들어 본 문단에 기재된 바와 같을 수 있고, VH 도메인은 선택적으로 본 문단에 기재된 C-말단 연장부 (X)n를 포함할 수 있는) VH 도메인(구체적으로 ISVD인 VH 도메인, 더 구체적으로 나노바디인 VH 도메인)에 관한 것이다.

[0300] 또 다른 측면에서, 본 발명은 VH 도메인(구체적으로 ISVD인 VH 도메인, 더 구체적으로 나노바디인 VH 도메인)으로서,

[0301] - 위치 11의 아미노산 잔기가 L, V 또는 K 중 하나이고;

[0302] - 위치 14의 아미노산 잔기가 A 또는 P 중 하나이고;

[0303] - 위치 41의 아미노산 잔기가 A 또는 P 중 하나이고;

[0304] - 위치 89의 아미노산 잔기가 T, V 또는 L 중 하나이고;

[0305] - 위치 108의 아미노산 잔기가 Q 또는 L 중 하나이고;

[0306] - 위치 110의 아미노산 잔기가 T, K 또는 Q 중 하나이고;

[0307] - 위치 112의 아미노산 잔기가 S, K 또는 Q 중 하나이면서;

[0308] (i) 위치 112의 아미노산 잔기가 K 또는 Q 중 하나이고, 위치 89의 아미노산 잔기는 V이고, 위치 110의 아미노산 잔기가 T이거나; (ii) 위치 89의 아미노산 잔기가 T이고, 위치 112의 아미노산 잔기가 S이고, 위치 110의 아미노산 잔기가 T이거나; (iii) 위치 89의 아미노산 잔기가 L이고 위치 110의 아미노산 잔기가 K 또는 Q 중 하나이고, 위치 112의 아미노산 잔기가 S(바람직하게는 S)이고; (iv) (i) 내지 (iii)의 각 경우에, 위치 11의 아미노산이 바람직하게는 V이고; 상기 VH 도메인이 C-말단 연장부 (X)n를 포함하는 VH 도메인에 관한 것이며, 여기서, n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 또는 5(바람직하게는 1 또는 2, 예를 들어 1)이고; 각 X는 독립적으로 선택되는, 바람직하게는 알라닌(A), 글리신(G), 발린(V), 류신(L) 또는 이소류신(I)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 (바람직하게는 자연 발생) 아미노산 잔기이다(C-말단 연장부는 바람직하게는 본원에서 추가로 기재된 바와 같다). 또한 (i) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (ii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다). 본 발명의 또 다른 측면은 본 문단에 기재된 바와 같은 VH 도메인(구체적으로 ISVD인 VH 도메

인, 더 구체적으로 나노바디인 VH 도메인)으로서, 위치 11의 아미노산 잔기가 V이고 위치 110의 아미노산 잔기가 K 또는 Q인 (그리고 위치 14, 41, 89, 108 및 112의 아미노산 잔기는 상기 항목에 열거된 바와 같을 수 있으며, 위치 42 및 87의 아미노산 잔기는 예를 들어 본 문단에 기재된 바와 같을 수 있고, VH 도메인은 선택적으로 본 문단에 기재된 C-말단 연장부 (X)n를 포함할 수 있는) VH 도메인(구체적으로 ISVD인 VH 도메인, 더 구체적으로 나노바디인 VH 도메인) VH 도메인에 관한 것이다.

[0309] 또한, 본원에 정의된 본 발명의 VH 도메인에서, 본원에서 명백하게 정의되지 않은 위치의 아미노산 잔기는 VH 도메인, 구체적으로 ISVD, 더 구체적으로 (인간화 VHH 도메인을 포함하는) 나노바디의 상기 위치에 적합한 임의의 아미노산 잔기일 수 있다. 예를 들어 WO 08/020079호의 표 A-3 및 A-5 내지 표 A-8과 같이 본원에 인용된 선행 기술을 참조한다. 바람직하게는, 각 경우에, 위치 11의 아미노산 잔기는 L 또는 V이고, 더 바람직하게는 V이다. 또한, (i) 위치 41은 예를 들어 위치 41에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 인간 또는 라마의 이 위치에서 가장 빈번하게 존재하는 일부 아미노산 잔기인 프롤린(P), 세린(S), 트레오닌(T), 알라닌(A) 또는 류신(L) 일 수 있고(또는 그들로부터 선택될 수 있고), 더 구체적으로 프롤린(P) 또는 알라닌(A)일 수 있고/거나; (ii) 위치 42는 예를 들어 위치 42에 대해 WO 08/020079호의 표 A-6에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 글리신(G) 또는 글루탐산(E)일 수 있고/거나(또는 그들로부터 선택될 수 있고/거나); (iii) 위치 87은 예를 들어 위치 87에 대해 WO 08/020079호의 표 A-7에 언급된 아미노산 잔기(즉, 인간 VH3 잔기 및/또는 낙타과 VHH 잔기) 중 하나일 수 있고, 구체적으로 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)일 수 있다(또는 그들로부터 선택될 수 있다).

[0310] 또한, 본 발명의 상기 VH 도메인은 임의의 적합한 표적, 특히 치료 표적에 대한 것일 수 있다. 한 측면에서, 이들은 인간 혈청 단백질, 예를 들어 인간 혈청 알부민에 대한 것이다.

[0311] 또한, 본 발명은 적어도 한 개의 본 발명의 VH 도메인를 포함하는 단백질, 폴리펩티드, 구조물, 화합물 또는 기타 화학물질(총체적으로 본원에서 "본 발명의 화합물"로도 언급됨)에 관한 것이다.

[0312] 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 한 특정 측면에 따라서, 본 발명의 화합물에서, 본 발명의 VH 도메인은 상기의 C-말단부에 존재하거나 그를 형성한다. 이러한 경우에, 본 발명의 화합물의 C-말단부를 형성하거나 그에 존재하는 본 발명의 VH 도메인은 바람직하게는 본원에 기재된 C-말단 연장부를 갖는다.

[0313] 또한, 본원에서 추가로 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 본 발명의 한 개 이상의 VH 도메인이 한 개 이상의 VL 도메인과 결합하여 한 개 이상의 기능성 항원 결합 부위를 형성하는 ScFv, 디아바디, 또는 또 다른 단백질, 폴리펩티드 또는 구조물일 수 있다.

[0314] 그러나 본 발명의 바람직한 측면에 따르면, 본 발명의 VH 도메인은 ISVD이고, 본 발명의 화합물은 본 발명의 적어도 한 개의 ISVD 및 선택적으로 (선택적으로 한 개 이상의 링커를 통해 서로 적합하게 연결된) 한 개 이상의 추가의 아미노산 서열, 모이어티, 결합 도메인 또는 결합 단위를 포함하거나 본질적으로 그들로 이루어진 단백질, 폴리펩티드, 구조물, 화합물 또는 기타 화학물질이다. 특히, 본 발명의 상기 화합물은 한 개 이상의 ISVD를 포함하거나 본질적으로 그들로 이루어질 수 있으며, 그들 중 적어도 한 개는 본 발명의 ISVD이다. 본 발명의 상기 화합물은 특히 그의 C -말단부에 본 발명의 ISVD를 가질 수 있으며, 이 경우 본 발명의 ISVD는 또한 바람직하게는 본원에 기재된 C-말단 연장부를 갖는다. 또한, 본 발명의 상기 화합물이 2개 이상의 ISVD를 포함하는 경우, 존재하는 ISVD의 2개 이상 또는 본질적으로 모두는 본 발명의 ISVD일 수 있다(즉, 각각은 한 개 이상의 하기 아미노산 잔기/치환: 112K, 112Q, S112K, S112Q, 89T 및/또는 V89T, 또는 V89L과 T110K 또는 T110Q와 조합; 및 선택적으로 본 발명의 ISVD에 대해 본원에서 언급된 한 개 이상의 또 다른 치환, 예를 들어, L11V를 갖는다). 또한, 본 발명의 상기 화합물에서, 본 발명의 ISVD는 바람직하게는 본 발명의 나노바디이고, 본 발명의 화합물에 존재하는 모든 또는 본질적으로 모든 ISVD는 나노바디일 수 있다(바람직하게는, 나노바디이다)(특히, 본 발명의 나노바디, 즉, 각각이 적어도 한 개의 아미노산 잔기/치환: 112K, 112Q, S112K, S112Q, 89T 및/또는 V89T, 또는 V89L와 T110K 또는 T110Q와 조합; 및 선택적으로 본 발명의 나노바디에 대해 본원에서 언급된 한 개 이상의 또 다른 치환, 예를 들어, L11V를 갖는다) 본 발명의 상기 화합물의 예는 본원에 추가의 개시 내용을 기반으로 하여 숙련자에게 자명할 것이다.

[0315] (본 발명의 ISVD의 적어도 한 개를 포함하여) 한 개 이상의 ISVD를 포함하는 단백질, 폴리펩티드, 구조물, 화합물 또는 기타 화학물질의 일부 비제한적인 예는 적합한 한 개 이상의 링커에 직접적으로 또는 그들을 통해 연결된 2개 이상의 ISVD를 포함하는 다가, 다중 특이적(예를 들어 이중 특이적) 또는 다중 파라토프(예를 들어 이중 파라토프) 구조물이다. 또한, ISVD는 바람직하게는 나노바디이다. 상기 구조물의 일부 비제한적인 예 및 상기

구조물이 제조될 수 있는 (특히, 나노바디에 기초한) 방법에 대한 일반적인 교시에 대해 예를 들어 문헌(Conrath et al., JBC 276, 10(9), 7346 (2001)) 및 리뷰 논문(Muyldermans. Reviews in Mol. Biotechnol., 74: 27 (2001))을 참고한다.

[0316] 예를 들어, 2개 이상의 ISVD(그 중 적어도 한 개는 본 발명의 ISVD)는 2가, 3가, 4가 또는 5가 구조물일 수 있고/거나 단일특이적, 이중 특이적, 삼중 특이적 구조물일 수 있고/거나, 이중 파라토프 또는 삼중 파라토프 구조물일 수 있다. 또한, 본원에 인용된 IVSD 기반 및 나노바디 기반 생물학적 제제에 대한 선행 기술을 참고한다. 또한, 본 발명의 상기 화합물은 작용기화에 의해 그리고/또는 구조물의 반감기를 증가시키는 모이어티 또는 결합 단위를 구조물에 포함시킴으로써 증가된 반감기가 제공될 수 있다. 상기 작용기화, 모이어티 또는 결합 단위의 예는 숙련자에게 자명할 것이며, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같을 수 있고, 예를 들어 페길화, 혈청 알부민과 융합, 또는 혈청 알부민과 같은 혈청 단백질에 결합할 수 있는 펩티드 또는 결합 단위와 융합을 포함할 수 있다. 상기 혈청 알부민 결합 펩티드 또는 결합 도메인은 (혈청 알부민 결합 펩티드 또는 결합 도메인이 없는 동일한 구조물과 비교하여) 구조물의 반감기를 증가시킬 수 있는 임의의 적합한 혈청 알부민 결합 펩티드 또는 결합 도메인일 수 있고, 특히 출원인의 WO 2008/068280호(특히 출원인의 WO 2009/127691호 및 미공개 미국 특허 출원 제61/301,819호)에 기재된 혈청 알부민 결합 펩티드, 또는 혈청 알부민 결합 ISV(예를 들어 혈청 알부민 결합 나노바디; 예를 들어 Alb-1 또는 Alb-1의 인간화 형태, 예를 들어 Alb-8, 그에 대해 예를 들어 WO 06/122787호를 참고), 또는 (인간) 혈청 단백질 예를 들어 (본원에서 추가로 기재된) (인간) 혈청 알부민에 대한 본 발명의 ISVD일 수 있다. 일반적으로, 반감기가 증가된 본 발명의 임의의 화합물은 바람직하게는 인간 피험체에서 적어도 1일, 바람직하게는 적어도 3일, 더 바람직하게는 적어도 7일, 예를 들어 적어도 10일의 (본원에서 정의된) 반감기를 가질 것이다.

[0317] 본 발명의 화합물이 (인간) 혈청 단백질에, 특히 (인간) 혈청 알부민에 대한 본 발명의 적어도 한 개(바람직하게는 한 개)의 ISVD(특히, 본 발명의 나노바디)를 포함할 때, 본 발명의 화합물은 대개 한 개 이상의 치료 활성의 (즉, 치료적으로 적절한 표적, 경로 또는 기전에 대한) 아미노산 서열, 모이어티, 결합 도메인 또는 결합 단위를 추가로 포함할 것이고, 본 발명의 ISVD는 상기 (및 전체 화합물)의 반감기를 연장하는데 기능을 할 것이다. 또한, 상기 한 개 이상의 추가의 치료 활성의 모이어티는 바람직하게는 ISVD(더 바람직하게는 나노바디)이고, 또한, 본 발명의 ISVD(더 바람직하게는 본 발명의 나노바디)일 수 있다. 본 발명의 상기 화합물에서, 인간 혈청 알부민에 대한 본 발명의 ISVD는 화합물의 C-말단부에 존재하거나 이를 형성할 수 있으며, 그 경우 본원에 기재된 C-말단 연장부를 포함할 수 있다(바람직하게는 포함한다). 본 발명의 화합물이 (인간) 혈청 알부민에 대한 본 발명의 ISVD를 포함할 때, 본 발명의 상기 화합물은 바람직하게는 이를 투여받는/받았던 인간 피험체에서 적어도 1일, 바람직하게는 적어도 3일, 더 바람직하게는 적어도 7일, 예를 들어 적어도 10일의 반감기를 갖는다. 상기 목적에 사용될 수 있는 인간 혈청 알부민에 대한 본 발명의 ISVD의 일부 비제한적인 예는 본원에 추가로 기재된 바와 같다.

[0318] 한 측면에서, 본 발명의 상기 화합물에 존재하는 모든 ISVD 또는 나노바디는 본 발명의 ISVD이다(그들이 본원에서 정의된 본 발명의 VH 도메인의 특징인 아미노산 잔기/치환, 즉 110K 또는 110Q와 함께 적어도 112K 또는 Q, 또는 적어도 89T, 또는 적어도 89L을 갖는다는 것을 의미한다). 본 발명의 화합물에서 모든 ISVD가 본 발명의 ISVD일 때, 그들은 동일한 치환(예를 들어 모두 S112K 또는 S112Q 치환을 가짐) 또는 상이한 치환(예를 들어, 하나는 S112K 또는 S112Q 치환을 갖고, 다른 하나는 T110K 또는 T110Q와 함께 V89L 돌연변이를 가질 수 있음)을 가질 수 있다. 또한, 대개 본 발명의 화합물의 C-말단부에서 ISVD만이 C-말단 연장부를 가질 것이다(나머지는 아마도 그들의 C-말단부에서 본 화합물에 존재하는 또 다른 ISVD에 결합될 것임).

[0319] 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은 (본원에 추가로 기재된) 본 발명의 ISVD를 포함하거나 본질적으로 그로 이루어진 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 분자에 관한 것이다.

[0320] 또한, 본 발명은 본 발명의 적어도 한 개의 ISVD 및 (직접 또는 적합한 링커를 통해 연결된) 적어도 한 개의 치료 모이어티 또는 물질을 포함하는 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 분자에 관한 것이다.

[0321] 또한, 본 발명은 (인간) 혈청 단백질(바람직하게는 인간 혈청 알부민)에 대한 적어도 한 개의 본 발명의 ISVD 및 (직접 또는 적합한 링커를 통해 연결된) 적어도 한 개의 기타 치료 모이어티 또는 물질을 포함하는 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 분자에 관한 것이다.

[0322] 또한, 본 발명은 (직접 또는 적합한 링커를 통해 연결된) 적어도 2개(예를 들어 2, 3, 또는 4개)의 면역글로불린 단일 가변 도메인을 포함하는데 그 중 적어도 한 개는 본 발명의 ISVD으로 포함하는 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 분자에 관한 것이다. 상기 측면에서, (i) 존재하는 ISVD는 적합하게는 동일하거나 상이하

고; 그들이 상이할 경우, 그들은 동일한 표적에 대한 것일 수 있거나(예를 들어, 그들이 상이한 서열을 갖고/거나 동일한 표적 상의 상이한 에피토프에 대한 것일 있거나) 2개 이상의 상이한 표적에 대한 것일 수 있고/거나(즉, 그 결과 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 분자는 이중- 또는 다중 특이적 구조물이고/거나); (ii) 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 분자의 C-말단부에 존재하는 ISVD 단백질은 본 발명의 ISVD일 수 있거나 아닐 수 있고/거나(바람직하게는 본 발명의 ISVD이고/거나); (iii) 본 발명의 ISVD가 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 분자의 C-말단부에 존재할 때, 바람직하게는 본원에 기재된 C-말단 연장부를 갖고/거나; (iv) 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 분자에 존재하는 본질적으로 모든 ISVD는 본 발명의 ISVD일 수 있다. 또한, 추가의 한 측면에 따라서, ISVD가 상이한 표적(그 중 적어도 하나는 치료 표적)에 대한 것일 때, 존재하는 ISVD의 적어도 한 개는 (인간) 혈청 단백질 예를 들어 인간 혈청 알부민에 대한 것일 수 있다(그리고 상기 ISVD는 본 발명의 ISVD일 수도 또는 아닐 수 있고; 본 발명의 ISVD일 때, 바람직하게는 본원에서 추가로 기재된 인간 혈청 알부민에 대한 나노바디이다).

[0323] 또한, 본 발명은 (직접 또는 적합한 링커를 통해 연결된) 2개의 면역글로불린 단일 가변 도메인을 포함하거나 본질적으로 그들로 이루어진 상기 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 분자에 관한 것이다.

[0324] 또한, 본 발명은 (직접 또는 적합한 링커를 통해 연결된) 3개의 면역글로불린 단일 가변 도메인을 포함하거나 본질적으로 그들로 이루어진 상기 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 분자에 관한 것이다.

[0325] 또한, 본 발명은 (직접 또는 적합한 링커를 통해 연결된) 4개의 면역글로불린 단일 가변 도메인을 포함하거나 본질적으로 그들로 이루어진 상기 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 분자에 관한 것이다.

[0326] 또한, 본 발명은 (즉, 하기 모이어티, 결합 도메인 또는 결합 단위가 없는 해당 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 분자와 비교하여) 상기 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 분자에 증가된 반감기를 부여하는 적어도 한 개의 모이어티, 결합 도메인 또는 결합 단위를 더 포함하는 상기 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 분자에 관한 것이다. 더 구체적인 측면에 따르면, 상기 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 분자에 증가된 반감기를 부여하는 상기 적어도 한 개의 모이어티, 결합 도메인 또는 결합 단위는 면역글로불린 단일 가변 도메인, 더 구체적으로 혈청 단백질 (예를 들어 혈청 알부민)에 대해, 구체적으로 인간 혈청 단백질 (예를 들어 인간 혈청 알부민)에 대한 면역글로불린 단일 가변 도메인이고; 본원에서 기재된 바와 같이 구체적으로 본 발명의 ISVD일 수 있다. 혈청 단백질에 대한 상기 ISVD는 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 분자의 N-말단부에, C-말단부에, 또는 (단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 분자가 2개 이상의 ISVD를 포함할 경우) 분자 가운데에 있을 수 있다.

[0327] 또한, 본 발명은 하기를 포함하거나 본질적으로 그들로 이루어진 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 분자에 관한 것이다.

[0328] - (직접 또는 적합한 링커를 통해 연결된) 2개의 면역글로불린 단일 가변 도메인, 즉 증가된 반감기를 제공하는 (상기) 한 개의 면역글로불린 단일 도메인(예를 들어 나노바디), 및 특히 치료 표적에 대한 것일 수 있는 한 개의 기타 면역글로불린 단일 가변 도메인(예를 들어 나노바디);

[0329] - (직접 또는 적합한 링커를 통해 연결된) 3개의 면역글로불린 단일 가변 도메인, 즉, 증가된 반감기를 제공하는 (상기) 한 개의 면역글로불린 단일 가변 도메인(예를 들어 나노바디) 및 특히 치료 표적에 대한 것일 수 있는 2개의 기타 면역글로불린 단일 가변 도메인(예를 들어 2개의 기타 나노바디)(상기 2개의 기타 면역글로불린 단일 가변 도메인은 동일한 표적에 대해, 2개의 상이한 표적에 대해, 또는 동일한 표적 상의 2개의 상이한 에피토프에 대한 것 수 있음): 또는

[0330] - (직접 또는 적합한 링커를 통해 연결된) 4개의 면역글로불린 단일 가변 도메인, 즉, 증가된 반감기를 제공하는 (상기) 한 개의 면역글로불린 단일 가변 도메인(예를 들어 나노바디) 및 특히, 치료 표적에 대한 것일 수 있는 3개의 기타 면역글로불린 단일 가변 도메인(예를 들어 3개의 기타 나노바디)(상기 3개의 기타 면역글로불린 단일 가변 도메인은 동일한 표적에 대해, 2 또는 3개의 상이한 표적에 대해, 또는 동일한 표적 상의 2 또는 3개의 상이한 에피토프에 대한 것일 수 있음).

[0331] 또한, 상기 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 분자에서 (i) 존재하는 ISVD는 적합하게는 동일하거나 상이할 수 있고; 그들이 상이할 때 그들은 동일한 표적에 대한 것일 수 있거나(예를 들어, 그들은 상이한 서열을 갖고/거나 동일한 표적 상에 상이한 에피토프에 대한 것일 수 있거나) 2개 이상의 상이한 표적에 대한 것일 수 있고/거나(즉, 그 결과 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 분자는 이중- 또는 다중 특이적 구조물이고/거나); (ii) 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 분자의 C-말단부에 존재하는 ISVD는 본 발명의 ISVD

일 수 있고/거나 아닐 수 있고/거나(바람직하게는 ISVD이고/거나); (iii) 본 발명의 ISVD가 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 분자의 C-말단부에 존재할 때, 바람직하게는 본원에 기재된 C-말단 연장부를 갖고/거나; (iv) 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 분자에 존재하는 본질적으로 모든 ISVD는 본 발명의 ISVD일 수 있다.

[0332] 또한, 본 발명은 (본원에서 추가로 기재된) 본 발명의 VH 도메인 및 본 발명의 화합물의 발현/생산/제조 방법에 관한 것이다. 예를 들어, 본 발명의 VH 도메인은 적합한 숙주 생물체에서 상기를 코딩하는 핵산을 적합하게 발현함으로써 발현/생산될 수 있다. 예를 들어 일반적으로 본 발명의 나노바디를 발현/생산하기 위한 적합한 방법 및 기술을 기재하고 있는 WO 08/020079호 (및 본원에 인용된 출원인/양수인의 기타 일부 특허 출원)을 참고하며, 상기 방법은 또한 본 발명의 나노바디를 발현/생산하는데 적합하게 이용될 수 있다. 나노바디 이외에 본 발명의 VH 도메인의 발현 방법은 또한 본원에 인용된 개시 내용 및 선행 기술을 기초로 하여 숙련자에게 자명할 것이다. 본 발명의 화합물은 한 개 이상의 본 발명의 VH 도메인을 본 발명의 최종 화합물에 존재하게 되는 한 개 이상의 추가의 아미노산 잔기 (및/또는 기타 기 또는 모이어티)를 (대개 공유결합을 통해) 선택적으로 한 개 이상의 링커 또는 스페이서를 통해 적합하게 연결시켜 적합하게 제조/생산될 수 있다. 별법으로, 본 발명의 화합물이 단백질 또는 폴리펩티드일 경우, 적합한 숙주 생물체에서 그들을 코딩하는 핵산을 적합하게 발현시킴으로써 제조/생산될 수 있다. 또한, 예를 들어, WO 08/020079호 및 본원에 인용된 출원인/양수인의 일부 기타 특허 출원에 기재된 일반적인 방법을 참고한다.

[0333] 또한, 본 발명은 본 발명의 VH 도메인 또는 본 발명의 화합물을 코딩하는 뉴클레오티드 서열 및/또는 핵산에 관한 것이다. 상기 핵산은 DNA 또는 RNA일 수 있고; 바람직하게는 DNA이고 플라스미드 또는 벡터의 형태일 수 있다. 또한, 예를 들어 WO 08/020079호 및 본원에 인용된 출원인/양수인의 일부 기타 특허 출원을 참고한다.

[0334] 또한, 본 발명은 적어도 한 개의 본 발명의 VH 도메인, 본 발명의 화합물 또는 상기를 코딩하는 핵산을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0335] 또한, 본 발명은 ISV(바람직하게는 치료 ISV) 또는 적어도 한 개의 ISV(바람직하게는 적어도 한 개의 치료 ISV)를 포함하는 단백질 또는 폴리펩티드, (즉, 약한 용도에 적합한) 적어도 한 가지의 적합한 담체, 희석제 또는 부형제, 및 선택적으로 한 개 이상의 추가의 활성 성분을 포함하는 약학 조성물로서, 상기 ISV, 단백질 또는 폴리펩티드가 본원에 추가로 기재된 바와 같은 것(즉, 본원에 기재된 한 가지 이상의 측면에 따른, 구체적으로 앞면에 기재된 한 가지 이상의 측면에 따른, ISV, 단백질 또는 폴리펩티드; 더 구체적으로 본원에 기재된 한 가지 이상의 측면에 따른 C-말단부/서열을 갖는 ISV, 단백질 또는 폴리펩티드)인 약학 조성물에 관한 것이다. 나노바디 또는 적어도 한 개의 나노바디(본 발명에 따라서 이미 언급된 바와 같음, 또한, ISV는 바람직하게는 나노바디임)를 포함하는 단백질 또는 폴리펩티드를 포함하는 약학 조성물을 위한 상기 조성물, 담체, 희석제 또는 부형제는 예를 들어 WO 08/020079호에 기재된 바와 같을 수 있다.

[0336] 또한, 본 발명은 인간(예를 들어 질환의 치료법을 필요로 하는 환자)에서 질환의 치료법에 사용하기 위한 ISV 또는 적어도 한 개의 ISV를 포함하는 단백질 또는 폴리펩티드로서, 상기 ISV, 단백질 또는 폴리펩티드가 본원에 추가로 기재된 바와 같은 것(즉, 본원에 기재된 한 가지 이상의 측면에 따른, 구체적으로 앞면에 기재된 한 가지 이상의 측면에 따른, ISV, 단백질 또는 폴리펩티드; 더 구체적으로 본원에 기재된 한 가지 이상의 측면에 따른 C-말단부/서열을 갖는 ISV, 단백질 또는 폴리펩티드)인 ISV, 단백질 또는 폴리펩티드에 관한 것이다.

[0337] 또한, 본 발명은 약학 조성물의 제조에 있어 ISV 또는 적어도 한 개의 ISV를 포함하는 단백질 또는 폴리펩티드의 용도로서, 상기 ISV, 단백질 또는 폴리펩티드가 본원에 추가로 기재된 바와 같은 것(즉, 본원에 기재된 한 가지 이상의 측면에 따른, 특히 앞면에 기재된 한 가지 이상의 측면에 따른, ISV, 단백질 또는 폴리펩티드; 더 구체적으로 본원에 기재된 한 가지 이상의 측면에 따른 C-말단부/서열을 갖는 ISV, 단백질 또는 폴리펩티드)인 용도에 관한 것이다.

[0338] 또한, 본 발명은 약학 조성물의 제조에 있어 ISV 또는 적어도 한 개의 ISV를 포함하는 단백질 또는 폴리펩티드를 인간 피험체(예를 들어 치료를 필요로 하는 환자)에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법으로서, 상기 ISV, 단백질 또는 폴리펩티드가 본원에 추가로 기재된 바와 같은 것(즉, 본원에 기재된 한 가지 이상의 측면에 따른, 구체적으로 앞면에 기재된 한 가지 이상의 측면에 따른, ISV, 단백질 또는 폴리펩티드; 더 구체적으로 본원에 기재된 한 가지 이상의 측면에 따른 C-말단부/서열을 갖는 ISV, 단백질 또는 폴리펩티드)인 방법에 관한 것이다.

[0339] 상기와 관련하여, 본원에 기재된 ISV, 단백질 및 폴리펩티드의 치료 용도가 매우 중요한 측면이라는 것은 자명

할 것인데, 그 이유는 치료 용도(상기 치료 용도를 위한 상기 ISV, 단백질 및 폴리펩티드의 임상적 개발)가 상기 ISV, 단백질 또는 폴리펩티드가 면역원성인지(즉, 인간 피험체에 투여될 때 ADA를 발생시킬 수 있는지)를 결정하는 ADA 분석의 용도를 수반할 수 있기 때문이다. 이와 관련하여, 또한, 치료제가 더 긴 기간(수주, 수개월, 또는 수년 동안) 사용되고/거나, 인간 피험체에서 적어도 3일, 예를 들어 적어도 일주일, 10일까지, 또는 그 이상의(바람직하게는 t1/2-베타로 표현되는) 반감기 가질 때, 가능한 면역원성에 대한 문제가 구체적으로 고려되어야 한다는 것은 자명할 것이다.

[0340] 따라서, 한 특정 측면에 따르면, 본 발명은 인간에서 만성 질환 치료를 위한 본원에 기재된 본 발명의 ISV, 단백질, 폴리펩티드, 화합물 또는 분자(또는 약학 조성물)에 관한 것이고/거나, 본원에 기재된 상기 ISV, 단백질, 폴리펩티드가 적어도 1주, 바람직하게는 적어도 2주, 예를 들어 적어도 1개월의 기간동안 (즉, 치료 활성 용량으로) 투여받은 피험체의 순환에 (즉, 약학적으로 활성인 수준으로) 존재하도록 하고/거나; 본원에 기재된 상기 ISV, 단백질, 폴리펩티드가 인간 피험체에서 적어도 3일, 예를 들어 적어도 일주일, 10일까지, 또는 그 이상의(바람직하게는 t1/2-베타로 표현되는) 반감기를 가지도록 하고/거나; 본원에 기재된 상기 ISV, 단백질, 폴리펩티드 또는 약학 조성물은 적어도 3일, 예를 들어 적어도 1주, 예를 들어 적어도 2주 또는 적어도 1개월, 또는 더욱더 긴(즉, 적어도 3개월, 적어도 6개월 또는 적어도 1년) 기간 투여되거나, 심지어 만성 투여되는 2회 이상의 용량으로 인간에게 투여하고자 한다.

[0341] 또한, 본원에 개시내용을 기초로 하여 숙련자에게 자명하듯이, 본원에 기재된 VH 도메인으로의 개선 및 그 결과 개선된 VH 도메인은 혈액/혈청이- 본 발명에 따라서 - SLE 환자로부터 얻은 시료에서 발견되는 종류의 기존의 항체, 즉, 본원에 기재된 C-말단 연장부가 존재할 때에도 VH 도메인의 C-말단 영역에 결합할 수 있는 기존의 항체를 포함하는(또는 포함하는 것으로 의심되는) 인간 피험체(특히, 환자)에 투여하고자 하고 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 분자에 있어 구체적인 용도를 모색할 것이다. 특히, 본원에 기재된 VH 도메인으로의 개선 및 그 결과 개선된 VH 도메인은 상기 환자에서 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하고자 하는 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 분자에 있어 구체적인 용도를 모색할 것이다. 이는 임의의 질환 또는 장애일 수 있으나, 특히 기존의 항체의 존재 또는 출현을 일으키고/거나 그와 관련된 질환 또는 장애일 수 있다(한 예는 SLE이지만, 기타 심각한 (자가) 면역 장애도 상기 기존의 항체를 유도할 수 있을 것으로 예상된다. 이는 본질적으로 하기 실험 부분에 SLE 환자의 시료에 실시된 시험과 유사한 방법으로 해당 환자군으로부터 얻은 시료를 상기 기존의 항체의 존재에 대해 시험하여 쉽게 확인될 수 있다).

[0342] 따라서, 한 특정 측면에 따르면, 본 발명은 VH-도메인이 본원에 기재된 C-말단 연장부를 포함할 때(또는 VH 도메인의 C-말단부가 또 다른 단백질 또는 폴리펩티드, 예를 들어 또 다른 ISV에 선택적으로 적합한 링커를 통해 연결된 경우)에도 혈액이 상기 VH 도메인의 노출된 C-말단 영역에 결합할 수 있는 기존의 항체를 포함하는 인간 피험체에 투여하고자 하는 본원에 기재된 본 발명의 ISV, 단백질, 폴리펩티드, 화합물 또는 분자(또는 상기의 약학 조성물)에 관한 것이다.

[0343] 특히, 본 발명은 VH-도메인이 본원에 기재된 C-말단 연장부를 포함할 때(또는 VH 도메인의 C-말단부가 또 다른 단백질 또는 폴리펩티드, 예를 들어 또 다른 ISV에 선택적으로 적합한 링커를 통해 연결된 경우)에도 혈액이 상기 VH 도메인의 노출된 C-말단에 결합할 수 있는 기존의 항체를 포함하는 인간 피험체에서 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 본원에 기재된 본 발명의 ISV, 단백질, 폴리펩티드, 화합물 또는 분자(또는 상기의 약학 조성물)에 관한 것이다. 상기 질환 또는 장애는 임의의 질환 또는 장애일 수 있지만, 특히 상기 환자, 예를 들어 SLE 또는 또 다른 (심각한) 자가면역 질환 환자의 혈액에서 상기 기존의 항체의 존재를 유도, 발생하거나 그 외 그와 관련된 질환 또는 장애일 수 있다.

[0344] 따라서, 더 구체적인 측면에 따르면, 본 발명은 인간 피험체/환자에서 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 본원에 기재된 본 발명의 ISV, 단백질, 폴리펩티드, 화합물 또는 분자로서, 상기 질환 또는 장애가 VH-도메인이 본원에 기재된 C-말단 연장부를 포함할 때(또는 VH 도메인의 C-말단부가 또 다른 단백질 또는 폴리펩티드, 예를 들어 또 다른 ISV에 선택적으로 적합한 링커를 통해 연결된 경우)에도 상기 VH 도메인의 노출된 C-말단 영역에 결합할 수 있는 상기 인간 피험체/환자의 혈액에 기존 항체의 존재를 유도, 발생하거나 그 외 그와 관련된 질환 또는 장애인 ISV, 단백질, 폴리펩티드, 화합물 또는 분자에 관한 것이다. 예를 들어, 인간/피험체/환자에서 SLE 또는 또 다른 (심각한) 면역질환의 치료에 사용하기 위한 본원에 기재된 본 발명의 ISV, 단백질, 폴리펩티드, 화합물 또는 분자(또는 약학 조성물)에 관한 것이다.

[0345] 숙련자에게 자명하듯이, 단백질, 폴리펩티드, 화합물 또는 분자는 상기 질환 또는 장애의 예방 치료를 위한 것일 때, 적절한 질환 또는 장애에 대해 치료 활성인 (예를 들어 적절한 질환 또는 장애에 치료적으로 적절한 표

적 또는 경로에 대한) 적어도 한 개(예를 들어 1, 2, 3, 또는 4개) 도메인, 결합 단위 또는 모이어티 또는 물질을 포함할 것이다. 또한, 상기 결합 도메인 또는 결합 단위는 예를 들어 (기타) ISVD일 수 있고, 한 측면에 따르면, 특히 본 발명의 VH 도메인 또는 ISVD일 수 있다. 상기 단백질, 폴리펩티드, 화합물 또는 분자의 일반적인 또 다른 예는 상기 한 개 이상의 치료 도메인, 결합 단위 또는 모이어티 또는 물질이 ISVD가 아닐 수 있지만(그러나 예를 들어 또 다른 스캐폴드로부터 유래할 수 있고), 상기의 반감기를 연장시키는 본 발명의 VH 도메인(예를 들어 본원에 기재된 혈청 알부민 결합제)을 포함하는 단백질, 폴리펩티드, 화합물 또는 분자이다.

[0346] 또 다른 측면에서, (본원에 기재된) 본 발명의 VH 도메인, ISVD 또는 화합물은 이온 채널 Kv1.3에 대한 것이다. 상기 VH 도메인, ISVD 또는 화합물의 일부 바람직하지만 비제한적인 예는 실시예 7에 나타내며, 상기 실시예에 기재된 Kv1.3에 대한 VH 도메인 (및 상기를 포함하는 본 발명의 화합물) 및 상기 실시예에 기재된 Kv1.3에 대한 본 발명의 특정 화합물은 본 발명의 추가적인 측면을 형성한다.

[0347] 예를 들어 제한 없이, Kv1.3에 대한 본 발명의 화합물은 Kv1.3에 대한 본 발명의 단일 VH 도메인 - 바람직하게는 나노바디 - 를 포함하거나 본질적으로 그로 이루어질 수 있거나, Kv1.3에 대한 본 발명의 적어도 2개(예를 들어 2 또는 3개)의 본 발명의 VH 도메인 - 바람직하게는 나노바디 - 를 포함하거나 본질적으로 그들로 이루어질 수 있다. 상기 폴리펩티드가 Kv1.3에 대한 2개 이상의 본 발명의 VH 도메인을 포함하는 경우, 상기 VH 도메인은 동일하거나 상이할 수 있고, 그들이 상이한 경우, 그들은 Kv1.3 또는 Kv1.3 서브유닛 상의 동일한 에피토프에 대해 또는 상이한 에피토프 또는 서브유닛에 대한 것일 수 있다.

[0348] 또한, 본 발명의 화합물에 대해 일반적으로 기재된 바와 같이, 상기 화합물은 적합하게는 한 개 이상의 링커를 포함할 수 있고, (즉, 본원에 추가로 기재된) C-말단 연장부를 포함할 수 있고, 또한, 한 개 이상의 추가의 결합 단위 또는 결합 도메인 (또는 기타 아미노산 서열 또는 모이어티), 예를 들어 Kv1.3과 상이한 표적에 대한 추가의 ISVD를 포함할 수 있다. 예를 들어 제한 없이, 본 발명의 화합물은 (또한) 연장된 반감기를 제공하는 결합 도메인 또는 결합 단위, 예를 들어 혈청 알부민과 같은 혈청 단백질에 대한 ISVD(예를 들어 인간 혈청 알부민에 대한 본 발명의 나노바디와 같은 인간 혈청 알부민에 대한 나노바디)를 포함할 수 있다.

[0349] 또 다른 측면에서, 본 발명은 (즉, 본원에 기재된 아미노산 잔기/돌연변이/치환을 포함하는) 본원에 기재된 면역글로불린 가변 도메인 서열의 (합성) 라이브러리에 관한 것이다. 상기 라이브러리는 통상적으로 적어도 100개 이상의 상이한 서열, 예를 들어 1000개 이상의 상이한 서열, 구체적으로 10^5개 초과의 상이한 서열, 더 구체적으로 10^6개 초과, 예를 들어 10^8 내지 10^{10}개 또는 그 이상의 상이한 서열 (넓은 의미에서 서열 사이에 적어도 한 개의 아미노산 차이를 갖는다는 것을 의미), (본질적으로) 동일한 골격 서열(본원에서 명시된 아미노산 잔기/돌연변이를 포함하는 상기 골격 서열) 및 상이한 CDR(라이브러리 내 각 서열이 라이브러리 내 다른 서열과 비교하여 적어도 한 개의 CDR에서 적어도 "한 개의 아미노산 차이"를 갖는다는 것을 의미)를 갖는 통상적으로 모두를 포함한다.

[0350] 면역글로불린 단일 가변 도메인 서열의 (예를 들어 인간 VH 서열 또는 낙타과 유래 VHH 서열을 기초로 하는) 합성 라이브러리 및 (예정된 스캐폴드를 기초로 한 라이브러리를 포함하고/거나 골격 영역 내 한 개 이상의 특정 아미노산 잔기/돌연변이를 포함하는) 그들의 생성/제조 방법은 당 업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어 문헌 (Tanha et al., J. Biol. Chem., Vol. 276, pp. 24774-24780, 2001; Bond et al., J. Mol. Biol. (2003) 332, 643-655; Mandrup et al., PLOS One, October 2013, Volume 8, Issue 10, e76834; Goldman et al., Anal. Chem., 2006, 78, 8245-8255; Hussak et al., Protein Engineering, Design & Selection vol. 25 no. 6 pp. 313-318, 2012; 및 Chen et al., Methods Mol. Biol., 2009, 525, 81)을 참고한다. 그 안에 기재된 기술(및 그 자체로 공지된 유사한 기술)은 본 발명에 따른 면역글로불린 단일 가변 도메인을 생성하는데 적합하게 이용되거나 조정될 수 있다.

[0351] 상기 라이브러리에 존재하는 ISVD는 적합하게는 임의의 적합한 공급원으로부터 임의의 적합한 CDR, 예를 들어 "나이브(naive)" 포유동물(예를 들어 낙타과 또는 인간 서열의 종)의 면역 레퍼토리로부터 시작하여 얻은/생성된 CDR, 항원으로 적합하게 면역된 동물(예를 들어 낙타과 종)의 면역 레퍼토리로부터 시작하여 얻은/생성된 CDR; 완전 합성 CDR 레퍼토리; 또는 돌연변이 유발(예를 들어 무작위 돌연변이 유발 또는 부위 특이적 돌연변이 유발)과 같은 기술을 통해 얻은 레퍼토리를 적합하게 포함할 수 있다. 또한, 상기 라이브러리는 예를 들어 그 자체로 공지된 친화도 성숙 절차 과정 중에서 생성된 라이브러리일 수 있다.

[0352] 상기 라이브러리에 존재하는 ISVD의 골격 영역은 적합하게는, 예를 들어 VH 서열(예를 들어 인간 VH 서열)로부터 시작하거나 나노바디 서열(예를 들어 VHH 서열 또는 인간화 VH 서열)로부터 시작하여 유래한 스캐폴드를 기

초로 하여, 임의의 적합한 시작 서열/스캐폴드로부터 유래할 수 있다. 또한, 라이브러리는 2개 이상의 상이한 공급원으로부터 유래하거나 2개 이상의 상이한 스캐폴드(예를 들어, 상이한 공급원으로부터 얻거나 상이한 스캐폴드에 기초한 2개 이상의 라이브러를 조합하여 얻어졌기 때문)에 기초로 한 ISVD를 포함하는 것도 가능하다.

[0353] 또한, 라이브러리(에 존재하는 ISVD)는 단백질의 형태 또는 해당 ISVD를 코딩하는 DNA 또는 RNA의 형태일 수 있다. 예를 들어, 라이브러리는 스크리닝 및/또는 선별 기술에 적합한 발현 라이브러리 형태일 수 있고, 상기 목적을 위해 예를 들어 적합한 디스플레이 기술, 예를 들어 파지 디스플레이 라이브러리, 효모 디스플레이 라이브러리 또는 리보솜 디스플레이 라이브러리를 이용하여 제시될 수 있는 형태일 수 있다.

[0354] 따라서, 일반적으로, 본 발명은 또한 (본원에 추가로 기재된) 본 발명의 VH 도메인을 포함하는 (본원에 기재된) 라이브러리에 관한 것이다. 바람직하게는, 상기 라이브러리의 한 특정 측면에 따르면, 존재하는 VH 도메인 모두가 동일한(또는 본질적으로 동일한) 골격 서열, 그러나 (또한 언급된) 상이한 CDR 서열을 갖는다(이는 라이브러리 내 개별 VH 도메인 각각이 라이브러리 내 다른 VH 도메인과 비교하여 적어도 한 개의 CDR 내에 적어도 한 개의 아미노산 차이를 갖는다는 것을 의미한다).

[0355] 한 측면에서, 본 발명의 상기 라이브러리는 본 발명의 ISVD의 라이브러리(본원에서 추가로 기재된 바와 같이, 상기 ISVD를 코딩하는 적합한 핵산의 라이브러리 포함)로서,

[0356] - 위치 11의 아미노산 잔기가 L, V 또는 K 중 하나이고;

[0357] - 위치 14의 아미노산 잔기가 A 또는 P 중 하나이고;

[0358] - 위치 41의 아미노산 잔기가 A 또는 P 중 하나이고;

[0359] - 위치 89의 아미노산 잔기가 T, V 또는 L 중 하나이고;

[0360] - 위치 108의 아미노산 잔기가 Q 또는 L 중 하나이고;

[0361] - 위치 110의 아미노산 잔기가 T, K 또는 Q 중 하나이고;

[0362] - 위치 112의 아미노산 잔기가 S, K 또는 Q 중 하나이면서;

[0363] (i) 위치 112의 아미노산 잔기가 K 또는 Q 중 하나이고/거나; (ii) 위치 89의 아미노산이 T이고/거나; (iii) 위치 89의 아미노산 잔기가 L이고 위치 110의 아미노산 잔기가 K 또는 Q 중 하나이고; (iv) (i) 내지 (iii)의 각 경우에, 위치 11의 아미노산이 바람직하게는 V인 라이브러리이다. 선택적으로, 또한, 상기 라이브러리에 존재하는 ISVD는 (본 발명의 VH 도메인에 대해 추가로 기재된) C-말단 연장부 를 포함하고/거나 적합한 태그(예를 들어 히스티딘 태그)를 적합하게 포함할 수 있다.

[0364] 또 다른 측면에서, 본 발명의 라이브러리는 본 발명의 ISVD의 라이브러리(본원에서 추가로 기재된 바와 같이, 상기 ISVD를 코딩하는 적합한 핵산의 라이브러리 포함)로서,

[0365] - 위치 11의 아미노산 잔기가 V이고;

[0366] - 위치 14의 아미노산 잔기가 A 또는 P 중 하나이고;

[0367] - 위치 41의 아미노산 잔기가 A 또는 P 중 하나이고;

[0368] - 위치 89의 아미노산 잔기가 L이고;

[0369] - 위치 108의 아미노산 잔기가 Q 또는 L 중 하나이고;

[0370] - 위치 110의 아미노산 잔기가 T, K 또는 Q 중 하나이고;

[0371] - 위치 112의 아미노산 잔기가 S, K 또는 Q 중 하나인 라이브러리이다.

[0372] 선택적으로, 상기 라이브러리에 존재하는 ISVD는 또한, (본 발명의 VH 도메인에 대해 추가로 기재된) C-말단 연장부를 포함하고/거나 적합한 태그(예를 들어 히스티딘 태그)를 적합하게 포함할 수 있다.

[0373] 본 발명의 라이브러리는 그 자체로 공지된 임의의 적합한/의도된 목적에 사용될 수 있다. 예를 들어, 그들은 예를 들어 스크리닝 및/또는 선별 목적(또는 스크리닝 및/또는 선별 과정의 일부분으로서) 사용될 수 있고, 친화도 성숙 목적 또는 개선된 VH 도메인을 얻고자 하는 다른 과정의 일부분에/로서, 또는 예를 들어 알라닌 스캐닝에 사용될 수 있다. 실제로, 통상적으로, 기술자의 기술 내에 있듯이, 라이브러리의 크기, 설계 및 기타 특징은 의도된 용도에 조절될 것이다.

도면의 간단한 설명

[0374] 이제, 하기 비제한적이고 바람직한 측면, 실시예 및 도면에 의해 본 발명의 더 기재할 것이다.

- [도 1]은 본원에서 구체적으로 언급될 일부 아미노산 위치 및 일부 대체 번호 매김 시스템(예를 들어 Aho 및 IMGT)에 따른 번호 매김을 열거하는 표이다.

- [도 2]는 본원에 언급된 서열을 열거한다.

- [도 3]은 96개 혈청 시료를 S112K 돌연변이가 없는 참고 나노바디(참고 A, 서열 번호 44, [도 3]에서 (1)로 나타냄)와 비교하여 S112K 돌연변이를 갖는 대표적인 나노바디(참고 A + S 112K + C-말단 알라닌, [도 3]에 (2)로 나타냄)에 대한 결합에 대해 시험한 실시예 4에서 얻은 데이터 포인트를 나타내는 플롯이다.

- [도 4]는 129개 혈청 시료를 V89T 돌연변이가 없는 참고 나노바디(참고 A, 서열 번호 44, [도 4]에서 (1)로 나타냄)와 비교하여 V89T 돌연변이를 갖는 대표적인 나노바디(참고 A + L11V + V89T + C-말단 알라닌, [도 4]에 (2)로 나타냄)에 대한 결합에 대해 시험한 실시예 4에서 얻은 데이터 포인트를 나타내는 플롯이다.

- [도 5]는 100개 혈청 시료를 하기 돌연변이가 전혀 없는 참고 나노바디(참고 A, 서열 번호 44, [도 5]에서 (1)로 나타냄)를 비교하여 V89L, T110K 및/또는 T110Q 돌연변이를 갖는 대표적인 나노바디(참고 A + L11V + V89L + C-말단 Ala, [도 5]에서 (2)로 나타냄; 참고 A + L11V + V89L + T110K + C-말단 Ala, [도 5]에서 (3)으로 나타냄; 참고 A + L11V + V89L + T110Q + C-말단 Ala, [도 5]에서 (4)로 나타냄 그리고 참고 A + L11V + T87A + V89L + C-말단 Ala, [도 5]에서 (5)로 나타냄)에 대한 결합에 대해 시험한 실시예 5에서 얻은 데이터 포인트를 나타내는 플롯이다.

- [도 6]은 건강한 지원자로부터 얻은 98개 혈청 시료를 대표적인 3가 나노바디 구조물에 대한 결합에 대해 시험한 실시예 6에서 얻은 데이터 포인트를 나타내는 플롯이다. 각 점은 98개 혈청 시료 중 한 시료에 대해 명시된 구조물을 시험하여 얻은 데이터 포인트를 나타낸다: 설명: (1) = 참고 X (나노바디 A-35GS-나노바디 A-35GS-나노바디 B); (2) = 참고 X + C-말단 Ala; (3) = 참고 X + L11V + V89L + C-말단 Ala; (4) = 참고 X + L11V + T87A + V89L + C-말단 Ala; (5) = 참고 X + L11V + V89L + T110K + C-말단 Ala; (6) = 참고 X + L11V + V89L + T110Q + C-말단 Ala.

- [도 7]은 건강한 지원자로부터 얻은 30개 혈청 시료(기존의 항체의 높은 역가 또는 C-말단 알라닌 연장부가 존재할 때에도 높은 수준으로 결합하는 기존의 항체의 존재에 대해 선별된 시료)를 대표적인 3가 나노바디 구조물에 대한 결합에 대해 시험한 실시예 6에서 얻은 데이터 포인트를 나타내는 플롯이다. 각 점은 30개 혈청 시료 중 한 시료에 대해 명시된 구조물을 시험하여 수집한 데이터 포인트를 나타낸다: 설명: (1) = 참고 X + C-말단 Ala; (2) = 참고 X + L11V + V89L + C-말단 Ala; (4) = 참고 X + L11V + T87A + V89L + C-말단 Ala; (4) = 참고 X + L11V + V89L + T110K + C-말단 Ala.

- [도 8]은 건강한 지원자로부터 얻은 98개 혈청 시료를 대표적인 2가 나노바디 구조물에 대한 결합에 대해 시험한 실시예 6에서 얻은 데이터 포인트를 나타내는 플롯이다. 각 점은 30개 혈청 시료 중 한 시료에 대해 명시된 구조물을 시험하여 수집한 데이터 포인트를 나타낸다: 설명: (1) = 참고 Y (나노바디 A-35GS- 나노바디 B); (2) = 참고 Y + C-말단 Ala; (3) = 참고 Y + L11V + V89L + C-말단 Ala; (4) = 참고 Y + L11V + T87A + V89L + C-말단 Ala; (5) = 참고 Y + L11V + V89L + T110K + C-말단 Ala; (6) = 참고 Y + L11V + V89L + T110Q + C-말단 Ala;

- [도 9a 및 9b]는 이온 채널 Kv1.3에 대한 본 발명의 1가 나노바디(도 9a) 및 본 발명의 3가의 이중 특이적이고 반감기 연장된 화합물(도 9b)의 바람직하지만 비제한적인 예를 나타내고; [도 9c]는 이온 채널 Kv1.3에 대한 ISVD에 일부 바람직한 CDR(카밧 및 Abm에 따라 각각 분류)을 나타낸다.

- [도 10]은 당뇨병 인간 피험체로부터 얻은 47개 혈청 시료를 Kv1.3에 대한 본 발명의 대표적인 3가의 이중 특이적이고 반감기 연장된 화합물에 대한 결합에 대해 시험한 실시예 7에서 얻은 데이터 포인트를 나타내는 플롯이다. 각 점은 47개 혈청 시료 중 한 시료에 대해 명시된 구조물을 시험하여 수집한 데이터 포인트를 나타낸다. 서열 번호는 [도 9]에 열거된 해당 서열을 나타낸다.

- [도 11]은 건강한 지원자로부터 얻은 90개 혈청 시료를 Kv1.3에 대한 본 발명의 대표적인 3가의 이중 특이적이고 반감기 연장된 화합물에 대한 결합에 대해 시험한 실시예 7에서 얻은 데이터 포인트를 나타내는 플롯이다. 각 점은 47개 혈청 시료 중 한 시료에 대해 명시된 구조물을 시험하여 수집한 데이터 포인트를 나타낸다. 서열

번호는 [도 9]에 열거된 해당 서열을 나타낸다.

- [도 12a 및 12b]는 명시된 참고 서열을 기초로 한 IL-23에 대한 본 발명의 나노바디의 일부 바람직하지만 비제한적인 예의 CDR 및 아미노 서열을 열거한다. 또한, 실시예 8을 참조한다.

- [도 13]은 명시된 참고 서열을 기초로 한 OX40-L에 대한 본 발명의 나노바디의 일부 바람직하지만 비제한적인 예의 CDR 및 아미노 서열을 열거한다. 또한, 실시예 9를 참조한다.

- [도 14]는 명시된 참고 서열을 기초로 한 IgE에 대한 본 발명의 나노바디의 일부 바람직하지만 비제한적인 예의 CDR 및 아미노 서열을 열거한다. 또한, 실시예 10을 참조한다.

- [도 15a 및 15b]는 명시된 참고 서열을 기초로 한 CXCR-4에 대한 본 발명의 나노바디의 일부 바람직하지만 비제한적인 예의 CDR 및 아미노 서열을 열거한다. 또한, 실시예 11을 참조한다.

- [도 16a 및 16b]는 명시된 참고 서열을 기초로 한 HER-3에 대한 본 발명의 나노바디의 일부 바람직하지만 비제한적인 예의 CDR 및 아미노 서열을 열거한다. 또한, 실시예 12를 참조한다.

- [도 17a 및 17b]는 명시된 참고 서열을 기초로 한 TNF에 대한 본 발명의 나노바디의 일부 바람직하지만 비제한적인 예의 CDR 및 아미노 서열을 열거한다. 또한, 실시예 13 및 14를 참조한다.

- [도 18a 및 18b]는 명시된 참고 서열을 기초로 한 c-Met에 대한 본 발명의 나노바디의 일부 바람직하지만 비제한적인 예의 CDR 및 아미노 서열을 열거한다. 또한, 실시예 15를 참조한다.

- [도 19]는 명시된 참고 서열을 기초로 한 RANK-L에 대한 본 발명의 나노바디의 일부 바람직하지만 비제한적인 예의 CDR 및 아미노 서열을 열거한다. 또한, 실시예 16을 참조한다.

- [도 20a 내지 20c]는 명시된 참고 서열을 기초로 한 CXCR-7에 대한 본 발명의 나노바디의 일부 바람직하지만 비제한적인 예의 CDR 및 아미노 서열을 열거한다. 또한, 실시예 17을 참조한다.

- [도 21a 및 21b]는 명시된 참고 서열을 기초로 한 A-베타에 대한 본 발명의 나노바디의 일부 바람직하지만 비제한적인 예의 CDR 및 아미노 서열을 열거한다. 또한, 실시예 18을 참조한다.

- [도 22]는 IL-23에 대한 본 발명의 화합물의 일부 바람직하지만 비제한적인 예의 아미노산 서열을 나타낸다.

- [도 23]은 OX40-L에 대한 본 발명의 화합물의 일부 바람직하지만 비제한적인 예의 아미노산 서열을 나타낸다.

- [도 24]는 IgE에 대한 본 발명의 화합물의 일부 바람직하지만 비제한적인 예의 아미노산 서열을 나타낸다.

- [도 25]는 CXCR-4에 대한 본 발명의 화합물의 일부 바람직하지만 비제한적인 예의 아미노산 서열을 나타낸다.

- [도 26]은 HER-3에 대한 본 발명의 화합물의 일부 바람직하지만 비제한적인 예의 아미노산 서열을 나타낸다.

- [도 27]은 TNF에 대한 본 발명의 화합물의 일부 바람직하지만 비제한적인 예의 아미노산 서열을 나타낸다.

- [도 28a 및 28b]는 c-Met에 대한 본 발명의 화합물의 일부 바람직하지만 비제한적인 예의 아미노산 서열을 나타낸다.

- [도 29]는 RANK-L에 대한 본 발명의 화합물의 일부 바람직하지만 비제한적인 예의 아미노산 서열을 나타낸다.

- [도 30]은 A-베타에 대한 본 발명의 화합물의 일부 바람직하지만 비제한적인 예의 아미노산 서열을 나타낸다.

- [도 31a]는 건강한 지원자로부터 얻은 92개 혈청 시료를 A-베타에 대한 본 발명의 대표적인 3가의 이중 특이적이고 반감기 연장된 화합물에 대한 결합에 대해 시험한 실시예 19에서 얻은 데이터 포인트를 나타내는 플롯이다. 각 점은 92개 혈청 시료 중 한 시료에 대해 명시된 구조물을 시험하여 수집된 데이터 포인트를 나타낸다. 참고 번호는 표 CC-1에 열거되어 있는 바와 같다. 유사하게, [도 31b]는 건강한 지원자로부터 얻은 92개 혈청 시료를 [도 31a]에서 시험된 구조물에 존재하는 (1가) C-말단 나노바디에 대한 결합에 대해 시험한 실시예 19에서 얻은 데이터 포인트를 나타내는 플롯이다. 각 점은 92개 혈청 시료 중 한 시료에 대해 명시된 구조물을 시험하여 수집된 데이터 포인트를 나타낸다. 참고 번호는 표 CC-2에 열거되어 있는 바와 같다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0375] **실험 부분**

[0376] 하기 실험 부분에 사용된 인간 시료는 판매사로부터 구입하거나 (필요한 모든 동의 및 승인을 얻은 후에) 인간 지원자로부터 얻고, 적용되는 법률 및 규제 요건(의료 비밀 및 환자 사생활과 관련한 요건을 포함하나 이에 제한되지 않음)에 따라 사용하였다.

[0377] 하기 실시예에서, 사용된 시료(즉, 건강한 지원자, 류마티스 관절염(RA: rheumatoid arthritis) 환자 및 SLE 환자 시료) 내에 존재하는 기존의 항체와 시험하는 나노바디와의 결합을 프로테온(ProteOn)을 사용하여 다음과 같이 결정하였다. 인간 혈청 알부민(HSA) 상에 포획된 나노바디에 대한 기존의 항체의 결합을 프로테온 XPR36(Bio-Rad Laboratories, Inc.)을 사용하여 평가하였다. PBS/트윈(Tween)(인산완충 식염수, pH7.4, 0.005% 트윈20)을 러닝(running) 완충액으로 사용하였고 실험을 25℃에서 실시하였다. 프로테온 GLC 센서 칩(Sensor Chip)의 리간드 레인을 EDC/NHS(유속 30 ㎕/분)으로 활성화시키고 HSA를 프로테온 아세트산 완충액 pH4.5 중에 10㎍/ml로 주입하여(유속 100㎕/분) 고정화 수준을 대략 3200 RU로 만들었다. 고정화 후에, 에탄올아민 HCl (유속 30㎕/분)으로 표면을 비활성화시켰다. 나노바디를 분당 45㎕로 HSA 표면에 2분간 주입하여 나노바디 포획 수준을 대략 200 RU로 만들었다. 기존의 항체를 포함하는 시료를 14,000rpm에서 2분간 원심분리하고 상등액을 PBS-트윈20(0.005%) 중에 1:10으로 희석하고 분당 45㎕로 2분간 주입하여 계속하여 400초의 해리 단계를 뒤따랐다. 각 주기 후에(즉, 신규 나노바디 포획 및 혈액 시료 주입 단계 전에) HSA 표면을 HCl(100mM)을 분당 45㎕로 2분간 주입하여 재생하였다. 프로테온 매니저(Manager) 3.1.0(Bio-Rad Laboratories, Inc.)으로 센서그램(Sensorgram) 처리 및 데이터 분석을 실시하였다. 기존의 항체 결합을 나타내는 센서그램을 1) 나노바디-HSA 해리 및 2) 참고 리간드 레인에 대한 비특이적 결합을 차감하여 이중 대조(double referencing) 후에 얻었다. 125초(해리 종료 후 5초)에 보고 지점을 설정하여 기존의 항체의 결합 수준을 결정하였다. 참고 나노바디의 125초에서 결합 수준과 비교하여 기존의 항체 결합에 있어 감소율을 계산하였다.

[0378] 실시예 1: S112K 돌연변이는 기존의 항체의 결합을 억제한다

[0379] 인간 시료에서 나노바디와 기존의 항체의 결합에 대한 위치 112 치환의 영향을 결정하고 WO 12/175741호에 기재된 C-말단 알라닌 연장부의 영향과 비교하였다.

[0380] 두 가지 참고 화합물(C-말단 알라닌 연장부가 없는 참고 A 및 C-말단 알라닌 연장부를 갖는 참고 B) 및 위치 112에 상이한 돌연변이를 갖는 상기 참고 화합물의 변이체를 6명의 각각 다른 RA 환자로부터 얻은 혈청 및 각각 다른 건강한 인간 피험체로부터 8개 혈청에 대해 시험하였다. 시료 중 기존의 항체와 시험되는 나노바디의 결합을 프로테온에서 상기에 간략하게 기술한 일반적인 프로토콜에 따라 측정하였다. 결과는 하기 표 A에 나타낸다.

[0381] 볼 수 있는 바와 같이, 시험된 위치 112의 돌연변이 중에서, S112K 돌연변이가 시험된 혈청 내에 존재하는 기존의 항체의 결합을 C-말단 알라닌 연장부의 것과 필적하게 감소시켰다(S112K 변이체에 C-말단 알라닌 연장부가 존재하지 않을 경우에도). 3개 인간 혈장 시료로 유사한 결과를 얻었다(데이터 미제시).

[0382] <표 A>

RA 환자 및 인간 지원자의 혈청에 존재하는 기존의 항체의 결합에 대한 C-말단 알라닌 연장부와 위치 112의 돌연변이의 비교

	RA 혈청								건강한 인간 혈청							
참고 A에 대한 평균 결합(RU)																
참고 A	75	96	44	11	117	141	242	81	121	179	93	92	91	92		
참고 A에 대한 평균 결합과 비교한 억제율(%)																
참고 A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
참고 B	70	90	100	88	84	97	53	78	83	93	93	81	86	86		
참고 A (S112E)	51	67	63	65	66	84	31	82	72	59	73	100	74	70		
참고 A (S112F)	75	51	85	100	79	39	56	86	69	60	78	93	76	79		
참고 A (S112K)	**88**	**88**	**94**	**100**	**94**	**100**	**86**	**93**	**87**	**87**	**95**	**100**	**84**	**91**		
참고 A (S112L)	69	45	63	54	50	81	37	74	59	42	75	97	68	83		

[0383]

[0384] 실시예 2: 인간 SLE 시료에 존재하는 기존의 항체의 결합에 대한 S112K 돌연변이의 영향

[0385] 전신 홍반 루푸스(SLE)에 양성으로 확인된 환자로부터 얻은 7개 혈청 시료로부터 기존의 항체에 의한 결합에 대해 실시예 1에 사용된 동일한 나노바디 변이체를 조사하였다. 비교를 위해, 두 명의 건강한 인간 지원자의 혈장 시료를 포함하였다.

[0386] 시험된 나노바디와 시료 내 기존의 항체의 결합을 프로테온에서 상기에 개략적으로 기술한 일반적인 프로토콜에 따라 측정하였다. 결과는 하기 표 B에 나타낸다.

[0387] 참고 A 및 참고 B 및 본 발명의 나노바디의 결합 데이터의 비교에서 볼 수 있는 바와 같이, 일부 SLE 환자로부터 얻은 시료는 C-말단 알라닌 잔기가 존재할 때에도 여전히 나노바디에 결합할 수 있는 특정 기존의 항체를 포함하는 것으로 보인다(C-말단 알라닌 잔기는 건강한 지원자의 혈장 시료에 존재하는 기존의 항체의 (부분적으로 또는 본질적으로 완전히) 모든 결합을 본질적으로 방지/제거하였다).

[0388] 또한, SLE 시료의 상기 기존의 항체의 결합은 위치 11 및 112에서 돌연변이(및 위치 112의 경우 특히 S112K)에

의해 크게 감소될 수 있었다는 것을 볼 수 있다.

[0389] <표 B>

SLE 환자의 혈청에 존재하는 기존의 항체의 결합에 대한 C-말단 알라닌 연장부와 위치 11 및 112의 돌연변이의 비교

	SLE 환자로부터 얻은 혈청 시료								건강한 지원자로부터 얻은 혈장 시료
참고 A에 대한 평균 결합 (RU)									
참고 A	45	61	38	40	43	20	69	128	171
참고 A에 대한 평균 결합과 비교한 억제율 (%)									
참고 B	20	16	13	45	53	86	101	95	90
참고 A (L11E)	63	88	117	61	87	88	92	68	21
참고 A (L11K)	87	97	107	54	106	79	102	100	61
참고 A (L11V)	68	84	49	56	95	91	21	23	6
참고 A (L11Y)	27	71	111	37	84	74	72	13	3
참고 A (S112E)	13	56	91	77	74	91	94	84	22
참고 A (S112F)	-6	18	26	-13	62	69	117	74	43
참고 A (S112K)	71	77	105	80	116	86	120	87	62
참고 A (S112L)	-36	36	48	-24	123	19	84	91	3

[0390]

[0391] 실시예 3: 인간 SLE 시료에 존재하는 기존의 항체의 결합에 대한 조합된 골격 돌연변이 및 C-말단 연장부의 영향

[0392] 전신 홍반 루푸스(SLE)에 양성으로 확인된 환자로부터 얻은 5개 혈청 시료로부터 기존의 항체의 결합에 대해 4가지 상이한 나노바디(특정 골격 돌연변이를 갖고 C-말단 알라닌 연장부를 갖거나 갖지 않음)를 시험하였다. 비교를 위해, 건강한 인간 지원자의 혈장 시료를 포함하였다.

[0393] 시험된 나노바디와 시료 내 기존의 항체의 결합을 프로테온에서 상기에 개략적으로 기술한 일반적인 프로토콜에 따라 측정하였다. 결과는 하기 표 C 및 D에 나타낸다.

[0394] 참고 A 및 참고 B에 대한 결합 데이터의 비교에서 볼 수 있는 바와 같이, SLE 환자로부터 얻은 일부 시료는 C-말단 알라닌 잔기가 존재할 때에도 여전히 나노바디에 결합할 수 있는 특정 기존의 항체를 포함하는 것으로 보인다(C-말단 알라닌 잔기는 건강한 지원자의 혈장 시료에 존재하는 기존의 항체의 모든 결합을 본질적으로 방지/제거하였다).

[0395] 또한, SLE 시료의 상기 기존의 항체의 결합은 위치 11 및 112에서 돌연변이(및 위치 112의 경우 특히 S112K)에 의해 크게 감소될 수 있었다는 것을 볼 수 있다.

[0396] 실시예 4: SLE 환자의 시료 내 기존의 항체의 결합에 대한 V89T 돌연변이의 영향

[0397] 본원에서 기재된 바와 같이, 특정 SLE 환자로부터 얻은 시료는 C-말단 연장부가 존재할 때에도 VH 도메인의 노출된 C-말단부에 결합할 수 있는 기존의 항체/인자를 포함하는 것으로 보인다. V89T 돌연변이가 C-말단 연장부가 존재하거나 존재하지 않을 경우 상기 결합을 감소 또는 방지/제거할 수 있는지를 조사하였다. 또한, 결과는 하기 표 C 및 E에 나타낸다.

[0398] 볼 수 있는 바와 같이, V89T 돌연변이는 SLE 환자로부터 얻은 시료에 존재하는 기존의 항체의 결합을 S112K 돌연변이와 유사한 정도로 본질적으로 방지/제거할 수 있었다. 그러나 C-말단 연장부가 없는 V89T 돌연변이를 갖는 나노바디에 대해 표 C 및 E에 제공된 데이터와 S112K 돌연변이를 갖고 C-말단 연장부가 없는 유사한 나노바디의 비교에서 볼 수 있는 바와 같이, C-말단 연장부가 없는 나노바디 내 위치 112에서 돌연변이는 일반적으로 건강한 지원자의 시료 내 기존의 항체의 결합을 V89T보다 더 큰 정도로 감소시킨다(즉, S112K 나노바디의 100%, 85% 및 64% vs. V89T 돌연변이 경우 각각 9%, 11% 및 16%). 이러한 이유에서, 위치 112에서 돌연변이(특히, S112K 또는 S112K)를 사용하는 것이 대개 위치 89의 돌연변이(예를 들어 V89T)를 사용하는 것에 비해 바람직할 것이다.

[0399] 그러나 표 C 및 E의 데이터에서도 볼 수 있는 바와 같이, C-말단이 첨가된 V89T 나노바디는 건강한 지원자로부터 얻은 시료에서 기존의 항체의 결합을 완전히 방지/제거하였으며, 이러한 이유에서, V89T 나노바디 또는 VH 도메인이 그가 존재할 단백질 또는 폴리펩티드 내에 노출된 C-말단을 갖거나 갖고자 하는 경우(예를 들어, 그들의 C-말단부를 형성할 경우), V89T 돌연변이와 본원에 기재된 C-말단 연장부의 조합이 대개 (즉, C-말단 연장부가 없는 V89T의 사용에 비해) 바람직할 것이다.

[0400] <표 C>

SLE 환자 및 인간 지원자로부터 얻은 시료 내 기존의 항체에 의한 결합에 대한 다양한 돌연변이의 영향

	돌연변이(들)					SLE 환자로부터 얻은 시료					건강한 지원자로부터 얻은 시료
	L11K	L11V	V89T	S112K	114A	SLE25	SLE37	SLE39	SLE41	NB1302S-14	004-030-ABL-02
참고 A에 대한 평균 결합											
참고 A에 대한 평균 결합						38	66	30	41	45	175
HSA 상에 포획된 참고 A에 대한 평균 결합과 비교한 억제율 (%)											
참고 A + V89T, C-말단 연장부 없음		x	x			100	98	100	100	98	9
참고 A + V89T + C-말단 알라닌		x	x		x	97	98	100	98	100	100
참고 A + S112 K, C-말단 연장부 없음	X			x		100	100	100	100	98	100
참고 A + S 112K + C-말단 알라닌 (*)	X			x	x	100	100	100	99	99	100
(*) 비고: 이 나노바디는 [도 3] 및 표 F에 나타낸 자료를 얻는데에도 사용하였다 (하기 참조)											

[0401]

[0402] <표 D>

SLE 환자 및 인간 지원자로부터 얻은 시료 내 기존의 항체에 의한 결합에 대한 다양한 돌연변이의 영향

	돌연변이				SLE 환자로부터 얻은 시료					건강한 지원자로부터 얻은 시료
	L11V	V89L	S112Q	114A	SLE25	SLE37	SLE39	SLE41	NB13025-14	004-030-ABL-02
참고 A에 대한 평균 결합										
참고 A에 대한 평균 결합					ND	71	51	ND	41	180
HSA 상에 포획된 참고 A에 대한 평균 결합과 비교한 억제율 (%)										
참고 A + V89L + S 112Q + C-말단 알라닌		x	x	x	ND	100	100	ND	100	97
참고 A + L11V + S 112Q + C-말단 알라닌	x		x	x	ND	100	100	ND	100	99
참고 A + S 112Q + C-말단 알라닌			x	x	ND	92	85	ND	94	100

[0403]

[0404] <표 E>

SLE 환자 및 인간 지원자로부터 얻은 시료 내 기존의 항체에 의한 결합에 대한 다양한 돌연변이의 영향

	돌연변이(들)					SLE 환자로부터 얻은 시료					건강한 지원자로부터 얻은 시료
	L11V	V89L	V89T	S112K	I14A	SLE25	SLE37	SLE39	SLE41	NB1302S-14	004-030-ABL-02
참고 A에 대한 평균 결합											
참고 A						28	44	26	33	30	151
HSA 상에 포획된 참고 A에 대한 평균 결합과 비교한 억제율 (%)											
참고 A + V89L, C-말단 연장부 없음		x				77	64	53	63	41	35
참고 A + V89L + C-말단 알라닌		x			x	35	27	63	42	46	83
참고 A + V89T, C-말단 연장부 없음			x			68	12	84	100	71	11
참고 A + V89T + C-말단 알라닌			x		x	46	35	71	100	97	99
참고 A + V89T + L11V, C-말단 연장부 없음	x		x			100	97	100	100	100	16
참고 A + V89T + L11V + C-말단 알라닌 (*)	x		x		x	100	100	100	100	100	67
참고 A + S112K + V89L, C-말단 연장부 없음		x		x		100	100	100	100	100	85
참고 A + S112K + V89L C-말단 알라닌		x		x	x	100	100	100	100	100	100
참고 A + S112K + L11V, C-말단 연장부 없음	x			x		100	100	100	100	100	64
참고 A + S112K + L11V + C-말단 알라닌	x			x	x	100	100	100	100	100	100

(*) 비고: 이 나노바디는 [도 4] 및 표 G에 나타낸 자료를 얻는데에도 사용하였다 (하기 참조)

[0405]

[0406] 상기 표의 결과/발견내용이 폭넓게 적용될 수 있는지를 확인하기 위하여, S112K 및/또는 V89T 돌연변이를 갖는 대표적인 나노바디를 96개 (S112K) 및 129개 (V89T) 인간 혈청 시료의 시험 패널에 대해 시험하였다. 상기에 개시된 프로토콜을 이용하여 프로테온에서 결합을 결정하였다.

[0407] 결과를 [도 3] 및 표 F(S112K 돌연변이를 갖는 대표적인 나노바디) 및 [도 4] 및 표 G(V89T 돌연변이를 갖는 대표적인 나노바디)에 요약한다.

[0408] [도 3]에서, S112K 돌연변이를 갖는 나노바디(참고 A + S112K + C-말단 알라닌 - 하기 표 C 참조)를 참고 나노바디(참고 A; 서열 번호 44)와 비교하였다. S112K 돌연변이를 갖는 나노바디와 참고 A를 모두 각각의 혈청 시료에 대해 시험하였고, 125초에서 결합 수준(RU)을 결정하였다. 그 후, 데이터를 [도 3]에 플로팅하였으며, 각 지점은 참고 A([도 3]에서 (1)로 나타냄) 또는 S112K 변이체([도 3]에서 (2)로 나타냄)에 대해 한 시료에서 측정된 결합을 나타낸다. 점선은 측정된 결합 수준 20 RU를 나타낸다.

[0409] 또한, 표 F에서 동일한 데이터를 수치로 나타내며, 이는 참고 A 및 S112K 돌연변이체 각각에 대해 - 125초에서

결합 수준을 20 RU 초과, 20 RU 미만(즉, 0 내지 20 RU), 및 10 RU 미만으로 나타내는 시험된 전체 시료 개수를 언급하고 있다.

[0410] [도 3]에 플로팅하고 표 F에 나타낸 데이터로부터 볼 수 있는 바와 같이, 시험된 96개 시료 중 절반 이상이 20 RU 초과(일부 경우에, 150-200 RU로 높음)의 결합 수준을 나타내었고, 이는 시료에 존재하는 기존의 항체가 참고 A에 결합하고 있다는 것을 나타낸다. 그에 비해, S112K 돌연변이체의 경우, 시료는 20 RU 초과의 결합 수준을 전혀 나타내지 않았으며(대부분 10 RU 미만), 이는 S122K 돌연변이가 시험된 96개 시료 모두에서 기존의 항체의 결합을 본질적으로 감소/방지할 수 있었다는 것을 나타낸다.

[0411] 129개 혈청 시료에 대해 시험하고 다시 참고 A([도 4]에서 (1)로 나타냄; V89T 돌연변이체는 [도 4]에서 (2)에 나타냄)와 비교하여 V89T 돌연변이(참고 A + L11V + V89T + C-말단 알라닌; 상기 표 E 참조)를 갖는 대표적인 나노바디에 대해 [도 4] 및 표 G에 유사한 플롯 및 유사한 자료를 각각 나타낸다. 또한, [도 4]에서 플롯 및 표 G에서 데이터로부터, 약간의 예외와 함께(즉, 시험된 시료의 10% 미만, 그 후 각각은 약 100 RU 이하의 125초 후 절대 결합 값을 나타냄), V89T 돌연변이는 시험된 129개 대부분의 시료에서 기존의 항체의 결합을 감소/방지할 수 있었지만, V89T 돌연변이가 없는 참고는 시험된 대부분의 시료에서 기존의 항체에 의해 결합되었다는 것을 알 수 있다.

[0412] <표 F>

96 개 혈청 시료에 대한 S112K 돌연변이를 갖는 대표적인 나노바디의 시험

시험된 나노바디	125 초에서 결합 수준< 10 RU	125 초에서 결합 수준< 20 RU	125 초에서 결합 수준> 20 RU
참고 A	34	41	55
참고 A + S112K + C-말단 알라닌	92	96	0

[0413]

[0414] <표 G>

129 개 혈청 시료에 대한 V89L 및/또는 T100K/Q 돌연변이를 갖는 나노바디 돌연변이체의 시험

시험된 나노바디	125 초에서 결합 수준< 10 RU	125 초에서 결합 수준< 20 RU	125 초에서 결합 수준> 20 RU
참고 A	27	40	89
참고 A + L11V + V89T + C-말단 알라닌	110	119	10

[0415]

[0416] 실시예 5: SLE 환자의 시료 내 기존의 항체의 결합에 대한 T110K 또는 T110Q 돌연변이와 조합된 V89L 돌연변이의 영향

[0417] 본원에 기재된 바와 같이, 특정 SLE 환자로부터 얻은 시료는 C-말단 연장부가 존재할 때에도 VH 도메인의 노출된 C-말단부에 결합할 수 있는 기존의 항체/인자를 포함하는 것으로 보인다. V89L 및/또는 T110Q 또는 T110K 돌연변이(또는 그들의 조합)가 C-말단 연장부가 존재하거나 존재하지 않을 경우 상기 결합을 감소 또는 방지/제거할 수 있는지를 조사하였다. 또한, 결과는 표 H 및 I에 나타내며, 이들은 2회의 별개 실험으로부터 얻은 데이터를 나타낸다(또한, 상기 표 D는 V89L 돌연변이와 조합된 본 발명의 S112Q 돌연변이에 대한 결과를 나타낸다). 또한, 표 I에 사용된 나노바디를 사용하여 [도 5] 및 표 J에 나타낸 데이터를 얻었다.

[0418] <표 H>

SLE 환자 및 인간 지원자로부터 얻은 시료 내 기존의 항체에 의한 결합에 대한 다양한 돌연변이의 영향

	돌연변이(들)					SLE 환자로부터 얻은 시료					건강한 지원자로부터 얻은 시료
	L11V	V89L	T110K	T110Q	114A	SLE25	SLE37	SLE39	SLE41	NB13025-14	004-030-ABL-02
참고 A 에 대한 평균 결합											
참고 A						28	44	26	33	30	151
HSA 상에 포획된 참고 A 에 대한 평균 결합과 비교한 억제율 (%)											
참고 A + V89L, C-말단 연장부 없음		x				77	64	53	63	41	35
참고 A + V89L + C-말단 알라닌		x			x	35	27	63	42	46	83
참고 A + L11V+ V89L, C-말단 연장부 없음	x	x				100	100	8	95	100	29
참고 A + L11V+ V89L + C-말단 알라닌 (*)	x	x			x	94	70	100	78	100	89
참고 A + V89L + T110K, C-말단 연장부 없음		x	x			100	77	100	100	100	65
참고 A + V89L + T110K, C-말단 알라닌		x	x		x	96	70	100	100	100	100
참고 A + L11V+ T110K, C-말단 연장부 없음	x		x			100	0	100	100	100	43
참고 A + L11V+ T110K + C-말단 알라닌	x		x		x	96	0	100	100	100	99
(*)이 나노바디는 [도 5] 및 표 J 에 나타낸 자료를 얻는데에도 사용하였다 (하기 참조)											

[0419]

[0420] <표 I>

SLE 환자 및 인간 지원자로부터 얻은 시료 내 기존의 항체에 의한 결합에 대한 다양한 돌연변이의 영향

	돌연변이(들)							SLE 환자로부터 얻은 시료					
	L11V	T87A	V89L	T110K	T110Q	I14A	SLE25	SLE37	SLE39	SLE41	NB13025-14
참고 A에 대한 평균 결합											
참고 A							50	72	55	56	58
HSA 상에 포획된 참고 A에 대한 평균 결합과 비교한 억제율 (%)											
참고 A + L11V+ V89L + C-말단 알라닌	x		x			x	100	100	98	100	99
참고 A + L11V+ V89L+ T110K + C-말단 알라닌	x		x	x		x	100	81	98	99	98
참고 A + L11V+ V89L+ T110Q + C-말단 알라닌	x		x		x	x	100	100	87	98	81
참고 A + L11V+ T87A+V89L + C-말단 알라닌	x	x	x			x	100	100	100	100	100

[0421]

[0422] 상기 표의 결과/발견내용이 폭넓게 적용될 수 있는지를 확인하기 위하여, V89L, T110K 및/또는 T110Q 돌연변이를 갖는 대표적인 나노바디를 99개 인간 혈청 시료 패널에 대해 다시 시험하였다. 결합 데이터를 다시 얻어 결과 대해 실시예 4에 명시된 바와 같이 플롯팅하고 데이터를 [도 3 및 4] 및 표 F 및 G에 나타냈다.

[0423] 시험된 나노바디는 (숫자는 [도 5]에 사용된 번호 매김에 해당함) (1) 참고 A; (2) 참고 A + L11V + V89L + C-말단 Ala; (3) 참고 A + L11V + V89L + T110K + C-말단 Ala; (4) 참고 A + L11V + V89L + T110Q + C-말단 Ala; (5) 참고 A + L11V + T87A + V89L + C-말단 Ala이었다. 결과를 [도 5] 및 표 I에 나타낸다.

[0424] 볼 수 있는 바와 같이, 시험된 돌연변이의 도입은 또한 기존의 항체가 시험된 나노바디에 결합할 수 있는 시료의 수를 크게 감소시켰다. [도 5]에서 나노바디 (2)의 경우(참고 A + L11V + V89L + C-말단 Ala), 여전히 일부 시료가 20 RU 초과 수준(그러나 이미 100 RU 훨씬 미만)에서 125초 후에 기존의 항체의 결합을 보였다. 그러나 V89L 돌연변이가 T110K 돌연변이(나노바디 (3)) 또는 T100Q 돌연변이 (나노바디 (4))와 조합되면, 본질적으로 시험된 99개 시료 모두가 20 RU 미만(실제로 10 RU 미만, 표 J 참조)의 결합 수준을 나타냈다.

[0425] <표 J>

99 개 혈청 시료에 대한 V89L, T110K 및/또는 T110Q 돌연변이를 갖는 대표적인 나노바디의 시험

시험된 나노바디	125 초에서 결합 수준< 10 RU	125 초에서 결합 수준< 20 RU	125 초에서 결합 수준> 20 RU
참고 A	52	64	35
참고 A + L11V + V89L + C-말단 Ala	94	95	4
참고 A + L11V + V89L + T110K + C-말단 Ala	99	99	0
참고 A + L11V + V89L + T110Q + C-말단 Ala	99	99	0
참고 A + L11V + T87A + V89L + C-말단 Ala	99	99	0

[0426]

[0427] 실시예 6: 기존의 항체의 결합에 대해 다가 구조물의 시험

[0428] 하기 나노바디를 기초로 하여 다가 구조물을 만든다:

[0429] 나노바디 A (치료 표적에 대한 나노바디):

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRS
GVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCAASAIGSG

[0430] ALRRFEYDYSGQGTLVTVSS (서열 번호 92)

[0431] 나노바디 B (혈청 알부민에 대한 나노바디):

EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGS
GSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGT

[0432] LVTVSS (서열 번호 93)

[0433] 나노바디 C (치료 표적에 대한 나노바디):

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGG
SSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCNFNKYVTSRDTWG

[0434] QGTLVTVSS (서열 번호 94)

[0435] 제조된 구조물을 하기 표 K에 열거한다(각 경우에, (존재할 경우) 해당 나노바디에 도입된 치환을 나노바디 괄호 사이에 언급. "HIS6"은 6개의 히스티딘 잔기의 N-말단 his 태그를 나타내고, "-Ala"는 1개의 알라닌 잔기의 C-말단 연장부를 나타낸다).

[0436] <표 K>

시험된 다가 구조물

HIS6-나노바디 A(E1D,L11V, S112K)-35GS-나노바디 B-Ala
HIS6-나노바디 A(E1D,L11V, S112K)-35GS-나노바디 B(L11V,S112K)-Ala
HIS6-나노바디 A(E1D)-35GS-나노바디 B
HIS6-나노바디 A(E1D)-35GS-나노바디 B-Ala
HIS6-나노바디 A(E1D,L11V, S112K)-35GS-나노바디 B(L11V, S112K)
HIS6-나노바디 A(E1D, S112K)-35GS-나노바디 B(S112K)-Ala
HIS6-나노바디 A(E1D, S112Q)-35GS-나노바디 B(S112Q)-Ala
HIS6-나노바디 A(E1D, V89L, S112K)-35GS-나노바디 B(V89L, S112K)-Ala
HIS6-나노바디 A(E1D,L11V, S112Q)-35GS-나노바디 B(L11V, S112Q)-Ala
HIS6-나노바디 B(E1D)-35GS-나노바디 A
HIS6-나노바디 B(E1D)-35GS-나노바디 A-Ala
HIS6-나노바디 A(E1D)-35GS-나노바디 B(L11V, S112K)-Ala
HIS6-나노바디 B(E1D,L11V, S112K)-35GS-나노바디 A-Ala
HIS6-나노바디 B(E1D,)-35GS-나노바디 A(L11V, S112K)-Ala
HIS6-나노바디 A(E1D,V89L, S112Q)-35GS-나노바디 B(V89L, S112Q)-Ala
HIS6-나노바디 B(E1D,L11V, S112K)-35GS-나노바디 A(L11V, S112K)-Ala
HIS6-나노바디 B(S112K)-Ala
나노바디 B(L11V, S112K)-Ala
나노바디 B(L11V, S112Q)-Ala
나노바디 B(S112Q)-Ala

[0437]

표 K (계속)

HIS6-나노바디 A(E1D, S112K)-35GS-나노바디 A(S112K)-35GS-나노바디 B(S112K)-Ala
HIS6-나노바디 A(E1D, S112Q)-35GS-나노바디 A(S112Q)-35GS-나노바디 B(S112Q)-Ala
HIS6-나노바디 A(E1D,L11V,S112K)-35GS-나노바디 A(L11V, S112K)-35GS-나노바디 B(L11V, S112K)-Ala
HIS6-나노바디 A(E1D,V89L, S112K)-35GS-나노바디 A(V89L, S112K)-35GS-나노바디 B(V89L, S112K)-Ala
HIS6-나노바디 A(E1D)-35GS-나노바디 A-35GS-나노바디 B
HIS6-나노바디 A(E1D)-35GS-나노바디 A -35GS-나노바디 B-Ala
나노바디 C(E1D)-9GS-AlaLB11-9GS-나노바디 C
HIS6-나노바디 A(E1D,L11V, S112K)-35GS-나노바디 A(L11V, S112K)-35GS-나노바디 B-Ala
HIS6-나노바디 C(E1D,L11V, S112K)-9GS-나노바디 B(L11V, S112K)-9GS-나노바디 C(L11V,S112K)-Ala
나노바디 C(E1D)-9GS-AlaLB11-9GS-나노바디 C-Ala
HIS6-나노바디 A(E1D,L11V, S112Q)-35GS-나노바디 A(L11V, S112Q)-35GS-나노바디 B(L11V, S112Q)-Ala
HIS6-나노바디 A(E1D, V89L, S112Q)-35GS-나노바디 A(V89L, S112Q)-35GS-나노바디 B(V89L, S112Q)-Ala
HIS6-나노바디 C(E1D, S112K)-9GS-나노바디 B(S112K)-9GS-나노바디 C(S112K)-Ala
HIS6-나노바디 C(E1D, S112Q)-9GS-나노바디 B(S112Q)-9GS-나노바디 C(S112Q)-Ala
HIS6-나노바디 C(E1D,L11V, S112Q)-9GS-나노바디 B(L11V, S112Q)-9GS-나노바디 C(L11V,S112Q)-Ala
HIS6-나노바디 C(E1D,V89L, S112K)-9GS-나노바디 B(V89L, S112K)-9GS-나노바디 C(V89L,S112K)-Ala
HIS6-나노바디 C(E1D, V89L, S112Q)-9GS-나노바디 B(V89L, S112Q)-9GS-나노바디 C(V89L, S112Q)-Ala
HIS6-나노바디 A(E1D,L11V,A14P,R39Q,K83R,V89L,T91Y,Q108L)-35GS-나노바디 B(L11V,R30S,E44G,P45L,K83R,V89L,Q108L)-Ala

[0438]

표 K (계속)

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

[0439]

[0440] SLE 환자 및 건강한 지원자로부터 얻은 혈액 또는 혈청 시료에 존재하는 기존의 항체에 의한 결합에 대해 대표적인 다가 구조물을 시험하였다. 본질적으로 상기에 기재된 바와 같이 프로테온을 이용하여 두 가지 모두를 결정하였다.

[0441] 시험된 대표적인 구조물을 표 L(3가 구조물) 및 M(2가 구조)에 열거하고, 그 결과를 [도 6-8] 및 표 N-Q에 나타낸다. 시험된 3가 구조물은 참고 구조물 나노바디 A-35GS-나노바디 A-35GS-나노바디 B("참고 X")로부터 유래하였고 2가 구조물은 참고 구조물 나노바디 A-35GS- 나노바디 B("참고 X")로부터 유래하였다. 모든 구조물(참고 구조물 제외)은, 명시된 경우, C-말단 알라닌 잔기뿐만 아니라, "나노바디 A" 및 "나노바디 B" 빌딩 블록의 각각에 명시된 돌연변이를 갖는다.

[0442] <표 L>

시험된 3가 구조물

3가 구조물 모든 구조물(참고 구조물 제외)은, 명시된 경우, C-말단 알라닌 잔기뿐만 아니라, 각각의 빌딩 블록에 명시된 돌연변이를 갖는다.	**돌연변이(들)**					
	L11V	**T87A**	**V89L**	**T110K**	**T110Q**	**114A**
참고 X (= 나노바디 A-35GS-나노바디 A-35GS-나노바디 B)						
참고 X + C-말단 Ala						x
참고 X + L11V + V89L + C-말단 Ala	x		x			x
참고 X + L11V + V89L + T110K+ C-말단 Ala	x		x	x		x
참고 X + L11V + T87A+ V89L + C-말단 Ala	x	x	x			x
참고 X + L11V + V89L + T110Q+ C-말단 Ala	x		x		x	x

[0443]

[0444] <표 M>

시험된 2 가 구조물

2 가 구조물 - 모든 구조물(참고 구조물 제외)은, 명시된 경우, C-말단 알라닌 잔기뿐만 아니라, 각각의 빌딩 블록에 명시된 돌연변이를 갖는다.	**돌연변이(들)**					
	L11V	**T87A**	**V89L**	**T110K**	**T110Q**	**114A**
참고 Y (= 나노바디 A-35GS- 나노바디 B)						
참고 Y + C-말단 Ala						x
참고 Y + L11V + V89L + C-말단 Ala	x		x			x
참고 Y + L11V + V89L + T110K+ C-말단 Ala	x		x	x		x
참고 Y + L11V + T87A+ V89L + C-말단 Ala	x	x	x			x
참고 Y + L11V + V89L + T110Q+ C-말단 Ala	x		x		x	x

[0445]

[0446] <표 N>

건강한 인간 지원자로부터 얻은 98 개 혈청 시료에 존재하는 기존의 항체에 의한 결합에 대한 3 가 구조물의 시험 결과. 또한, 결과는 [도 6]에 플롯으로 나타내며, 그 안에서 각 점은 98 개 혈청 시료 중 한 시료에 대해 명시된 구조물을 시험하여 수집한 데이터 포인트를 나타낸다.

98 개 시료(건강한 피험체)에 대해 시험된 나노바디	도 6 에 나타낸 플롯에서 레인 번호	125 초에서 결합 수준< 10 RU	125 초에서 결합 수준< 20 RU	125 초에서 결합 수준> 20 RU
참고 X	(1)	38	48	50
참고 X + C-말단 Ala	(2)	64	75	23
참고 X + L11V + V89L + C-말단 Ala	(3)	94	95	3
참고 X + L11V + V89L + T110K + C-말단 Ala	(5)	95	96	2
참고 X + L11V + V89L + T110Q + C-말단 Ala	(6)	95	96	2
참고 X + L11V + T87A + V89L + C-말단 Ala	(4)	92	95	3

[0447]

[0448] <표 O>

건강한 인간 지원자로부터 얻은 선별된 30 개 혈청 시료에 존재하는 기존의 항체에 의한 결합에 대한 3 가 구조물의 시험 결과. 사용된 30 개 시료는 높은 역가의 공지된 기존의 항체를 갖는 것으로 또는 시료에 존재하는 기존의 항체가 C-말단 알라닌 잔기가 존재할 때에도 여전히 높은 결합 수준을 갖는다고 공지되었기 때문에 미리 선별되었다. 또한, 결과는 [도 7]에 플롯으로 나타내며, 그 안에서 각 점은 선별된 30 개 혈청 시료 중 한 시료에 대해 명시된 구조물을 시험하여 수집한 데이터 포인트를 나타낸다.

선별된 세트의 30 개 시료에 대해 시험된 나노바디	도 7 에 나타낸 플롯에서 레인 번호	125 초에서 결합 수준< 10 RU	125 초에서 결합 수준< 20 RU	125 초에서 결합 수준> 20 RU
참고 X + C-말단 Ala	(1)	12	13	17
참고 X + L11V + V89L + C-말단 Ala	(2)	18	22	8
참고 X + L11V + T87A + V89L + C-말단 Ala	(3)	27	27	3
참고 X + L11V + V89L + T110K + C-말단 Ala	(4)	26	26	4

[0449]

[0450] <표 P>

건강한 인간 지원자로부터 얻은 98 개 혈청 시료에 존재하는 기존의 항체에 의한 결합에 대해 2 가 구조물의 시험 결과. 또한, 결과는 [도 8]에 플롯으로 나타내며, 그 안에서 각 점은 98 개 혈청 시료 중 한 시료에 대해 명시된 구조물을 시험하여 수집한 데이터 포인트를 나타낸다.

98 개 시료(건강한 피험체)에 대해 시험된 나노바디	도 8 에 나타낸 플롯에서 레인 번호	125 초에서 결합 수준< 10 RU	125 초에서 결합 수준< 20 RU	125 초에서 결합 수준> 20 RU
참고 Y	(1)	54	67	31
참고 Y + C-말단 Ala	(2)	90	92	6
참고 Y + L11V + V89L + C-말단 Ala	(3)	97	98	0
참고 Y + L11V + T87A + V89L + C-말단 Ala	(4)	98	98	0
참고 Y + L11V + V89L + T110K + C-말단 Ala	(5)	96	98	0
참고 Y + L11V + V89L + T110Q + C-말단 Ala	(6)	98	98	0

[0451]

[0452] 또한, 상기 대표적인 3가 구조물을 SLE 환자로부터 얻은 혈청 시료에 대해 시험하였다. 결과는 표 Q에 나타낸다.

[0453] <표 Q>

SLE 환자로부터 얻은 혈청 시료에 대한 대표적인 3 가 구조물의 시험

구조물은, 명시된 경우, C-말단 알라닌 잔기뿐만 아니라, 각각의 빌딩 블록에 명시된 돌연변이를 갖는다.	돌연변이(들)						SLE 환자로부터 얻은 시료						건강한 지원자로부터 얻은 시료
	L11V	T87A	V89L	T110K	T110Q	I14A	SLE25	SLE37	SLE39	SLE41	NB13025-14	004-030-ABL-02	
[참고 X + C-말단 Ala] 에 대한 평균 결합							142	194	126	108	102		27
참고 X + C-말단 알라닌													
HSA 상에 포획된 [참고 X + C-말단 Ala] 에 대한 평균 결합과 비교한 억제율 (%)													
참고 X + L11V+ V89L + C-말단 알라닌	x		x			x	100	95	100	88	100	0	
참고 X + L11V+ V89L+ T110K + C-말단 알라닌	x		x	x			100	76	100	100	100	100	
참고 X + L11V+87A + V89L + C-말단 알라닌	x	x	x			x	100	100	100	100	97	100	

[0454]

[0455] 실시예 7: 이온 채널 Kv1.3에 대한 나노바디 및 나노바디 구조물

[0456] 한 특정 측면에서, 본 발명의 VH 도메인(구체적으로 본 발명의 ISVD, 더 구체적으로 본 발명의 나노바디) 및 본 발명의 화합물은 이온 채널 Kv.1.3에 대한 것일 수 있다.

[0457] 동시 계속 미국 가출원 USSN 62/014,023호(발명의 명칭: "*Kv1.3 결합 면역글로불린*"; 양수인: 아블린쓰 엔. 브이.; 출원일: 2014년 6월 18일) 및 2015년 3월 16일에 동일한 명칭으로 후속 출원된 미국 가출원(양수인: 아블린쓰 엔. 브이.)은 그 중에서도 칼륨 선택성 전위 의존성 이온 채널 Kv1.3에 대한 면역글로불린 단일 가변 도메인(구체적으로 나노바디)뿐 아니라 Kv1.3에 대한 적어도 한 개의 상기 나노바디를 포함하는 단백질, 폴리펩티드 및 기타 나노바디 기반 구조물을 기재하고 있다.

[0458] 또한, (선택적으로 본원 및/또는 WO 12/175741호에 기재된 C-말단 연장부와 적합하게 조합된) 본 출원에 기재된 돌연변이는 상기 두 건의 미국 가출원에 기재된 Kv1.3에 대한 나노바디, 단백질, 폴리펩티드 및 기타 나노바디 기반 구조물에 적합하게 적용될 수 있다.

[0459] 따라서, 한 측면에서, 본 발명은 Kv1.3에 대한 것이고 본 발명의 ISVD에 본원에 추가로 기재된 (즉. 본원에 기

재된 아미노산 잔기/돌연변이를 포함하는) VH 도메인에 관한 것이다.

[0460] 또한, 본원에 기재된 본 발명의 기타 측면 및 실시양태에서와 같이, 특정 ISVD(예를 들어 본 실시예에 기재된 Kv1.3에 대한 ISVD) 또는 상기를 포함하는 화합물을 "본 발명에 따른다" 또는 "본원에 추가로 기재된 바와 같다"라고 말할 때, 달리 명백하게 명시되지 않거나 구체적인 기술적 문맥에서 달리 요구하지 않는다면, 본 발명의 ISVD 또는 화합물에 대해 본원에서 일반적으로 기재된 바람직한 측면/실시양태 및 바람직한 것들은 또한 상기 특정 ISVD 또는 화합물에 각각 구체적으로 적용된다.

[0461] 따라서, 특정 측면에서, 본 발명은 Kv1.3에 대한 VH 도메인으로서, (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의 임의의 적합한 조합인 VH 도메인에 관한 것이다. 구체적으로, Kv1.3에 대한 상기 VH 도메인에서,

[0462] - 위치 11의 아미노산 잔기가 바람직하게는 L, V 또는 K로부터 선택되고(가장 바람직하게는 V이고);

[0463] - 위치 14의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0464] - 위치 41의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0465] - 위치 89의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, V 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0466] - 위치 108의 아미노산 잔기가 바람직하게는 Q 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0467] - 위치 110의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되고;

[0468] - 위치 112의 아미노산 잔기가 바람직하게는 S, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되어서,

[0469] (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의 임의의 적합한 조합이다.

[0470] 본 실시예에서 언급되는 Kv1.3에 대한 VH 도메인은 특히 (상기 CDR 중 임의의 바람직한 측면/실시양태를 포함하는) USSN 62/014,023호의 5-10면에 기재된 CDR 또는 상기에 언급된 기타 미국 가출원에 기재된 그들의 서열 최적화된 형태를 가질 수 있다.

[0471] 특히, 본 실시예에서 언급된 Kv 1.3에 대한 VH 도메인은 특히 USSN 62/014,023호의 9면과 10면을 연결하는 목록에서 바람직한 측면으로 열거된 CDR1, CDR2 및 CDR3의 조합으로부터 선택된 CDR1, CDR2 및 CDR3의 조합을 가질 수 있다.

[0472] 본 발명의 일부 바람직하지만 비제한적인 측면에서:

[0473] - 본 발명의 VH 도메인에서: (i) (카밧에 따른) CDR1은 서열 번호 166의 서열 또는 서열 번호 166과 1개 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열; (ii) (카밧에 따른) CDR2는 서열 번호 167의 서열 또는 서열 번호 167의 서열과 1개 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열; 및 (iii) (카밧에 따른) CDR3은 서열 번호 168의 서열 또는 서열 번호 168의 서열과 1개 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열이고; 더욱더 바람직하게는: (i) (카밧에 따른) CDR1은 서열 번호 166의 서열이고; (ii) (카밧에 따른) CDR2는 서열 번호 167의 서열이고; (iii) (카밧에 따른) CDR3은 서열 번호 168의 서열이고/거나;

[0474] - 본 발명의 VH 도메인에서: (i) (Abm에 따른) CDR1은 서열 번호 169의 서열 또는 서열 번호 169와 1개 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열; (ii) (Abm에 따른) CDR2는 서열 번호 170의 서열 또는 서열 번호 170의 서열과 1개 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열; 및 (iii) (Abm에 따른) CDR3은 서열 번호 171의 서열 또는 서열 번호 171의 서열과 1개 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열이고; 더욱더 바람직하게는: (i) (Abm에 따른) CDR1은 서열 번호 169의 서열이고; (ii) (Abm에 따른) CDR2는 서열 번호 170의 서열이고; (iii) (Abm에 따른) CDR3은 서열 번호 178의 서열이다.

[0475] Kv1.3에 대한 본 발명의 VH 도메인은 본원에서 기재된 바와 같을 수 있고, 또한, 특히 Kv1.3에 대한 ISVD (더 구체적으로 나노바디) 또는 적어도 한 개의 상기 ISVD를 포함하는 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물일 수 있다. 상기 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물은 또한 본원에서 추가로 기재된 바와 같을 수 있고, 예를 들어 증가된 반감기(즉, 본원에 기재된 바와 같이, 예를 들어, 인간 피험체에서 적어도 1일, 바람직하게는 적어도 3일, 더 바람직하게는 적어도 7일, 예를 들어 적어도 10일의 - t1/2 베타로 나타내는

- 반감기)를 가질 수 있고, 상기 목적을 위해 예를 들어 혈청 알부민 결합 나노바디를 포함할 수 있고, 이것은 또한 본 발명의 (또한, 본원에 기재된) 혈청 알부민 결합 나노바디일 수 있다.

[0476] 또한, 상기 ISVD는 특히 상기 ISVD가 (또한, 본원에서 추가로 기재된 바와 같이) 상기를 포함하는 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물의 C-말단부를 형성할 때 적합하게는 (본원 및 WO 12/175741호에 추가로 기재된) C-말단 연장부를 가질 수 있다.

[0477] 예를 들어 제한 없이, Kv1.3에 대한 본 발명의 VH 도메인은 USSN 62/014,023호의 표 A-1에 열거된 서열 중 한 서열(USSN 62/014,023호에서 서열 번호 1 내지 123) 또는 "*Kv1.3 결합 면역글로불린*"이라는 명칭의 미국 가출원(양수인: 아블린쓰 엔. 브이.; 출원일: 2015년 3월 16일)의 표 A-1에 열거된 서열 중 한 서열(상기 미국 가출원에서 서열 번호 1 내지 123, 495, 498 내지 513 또는 523 내지 540; 특히 서열 번호 495의 서열)이지만, 적합하게 본 발명의 ISVD에 대해 기재된 돌연변이/특정 아미노산 잔기를 갖고, 선택적으로 적합하게 C-말단 연장부를 갖는 서열일 수 있다.

[0478] 한 특정 측면에서, Kv1.3에 대한 본 발명의 나노바디는 서열 번호 137의 나노바디의 (서열 번호 137과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는) 변이체로서,

[0479] - 위치 11의 아미노산 잔기가 바람직하게는 L, V 또는 K로부터 선택되고(가장 바람직하게는 V이고);

[0480] - 위치 14의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0481] - 위치 41의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0482] - 위치 89의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, V 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0483] - 위치 108의 아미노산 잔기가 바람직하게는 Q 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0484] - 위치 110의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되고;

[0485] - 위치 112의 아미노산 잔기가 바람직하게는 S, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되어서,

[0486] (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의 임의의 적합한 조합인 변이체이다.

[0487] Kv1.3에 대한 본 발명의 나노바디 및 상기를 포함하는 본 발명의 화합물의 일부 특히 바람직하지만 비제한적인 예는 [도 9a](1가 나노바디: 서열 번호 138 내지 155) 및 [도 9b](3가의 이중 특이적이고 반감기가 연장된 구조물: 서열 번호 156 내지 164)에 열거되어 있다. 서열 번호 138 내지 155의 항-Kv1.3 나노바디로부터 선택된 적어도 한 개(예를 들어, 1, 2, 또는 3개)의 항-Kv1.3 나노바디를 포함하거나 본질적으로 그들로 이루어진 본 발명의 화합물은 본 발명의 추가적인 측면을 형성한다. 또한, 서열 번호 156 내지 164의 각 화합물은 본 발명의 또 다른 측면을 형성한다. 한 특정 측면에서, 상기 화합물은 Kv1.3에 대한 본 발명의 상기 2개의 나노바디 및 인간 혈청 알부민에 대한 한 개의 나노바디(또한, 바람직하게는 본 발명의 나노바디)를 포함한다. 또한, 상기 구조물은 적합한 링커 및 C-말단 연장부를 포함할 수 있다.

[0488] 서열 번호 138 내지 155의 1가 항-Kv1.3 나노바디는 서열 번호 137(참고)의 출발 서열로 본 발명의 L11V 및 V89L 돌연변이를 도입하여 생성하였다. 게다가, 인간화(또는 기타 서열 최적화) 돌연변이의 다양한 조합, 예를 들어 E1D, A14P, G19R, M53A 또는 M53Q 또는 M53Y, T62S, A74S, K83R, S94G 및/또는 T97E를 도입하였다. 서열 번호 138 내지 155의 각 서열에 도입된 구체적인 돌연변이는 [도 9a]에 나타낸다.

[0489] 또한, [도 9a]에서 일부 1가 항-Kv1.3 나노바디는 Kv1.3에 대한 본 발명의 2개의 나노바디 및 인간 혈청 알부민에 대한 본 발명의 한 개의 반감기 연장 나노바디(서열 번호 109, [도 9b]에서 "ALB-82"로도 언급됨)를 포함하는 3가의 이중 특이적 구조물로 구성되었다. 35GS 링커를 사용하였고, 모든 구조물은 C-말단 연장부(단일 C-말단 알라닌 잔기)를 갖는다. 생성된 구조물의 서열은 서열 번호 156 내지 164에 나타낸다. 이들 중, 세 가지 구조물(서열 번호 156, 157 및 160)을 본원에 기재된 일반적인 프로토콜을 이용하여 47명의 당뇨병 인간 피험체 및 90명의 건강한 인간 피험체로부터 얻은 시료 내 기존의 항체에 의한 결합에 대해 시험하였다. 상기 두세트의 시료의 기존의 항체에 의한 결합을, 서열 번호 137의 참고 항-Kv1.3 빌딩 블록 및 혈청 알부민 결합제 Alb-8(서열 번호 46)을 기반으로 하고 C-말단 알라닌 연장부가 또한 조합된, 상응하는 3가의 이중 특이적 구조물인, 서열 번호 165의 참고 구조물과 비교하였다. 결과는 [도 10](47명의 당뇨병 환자의 시료) 및 [도 11](90명의 건강한 지원자의 시료)에 나타낸다. 각 경우에, 본 발명의 L11V 및 V89L 돌연변이를 갖는 구조물은 참고 구조물과

비교하여 기존의 항체에 의한 결합의 감소를 나타냈다.

[0490] 실시예 8: IL-23에 대한 VH 도메인(구체적으로 나노바디) 및 상기를 포함하는 본 발명의 화합물

[0491] 한 특정 측면에서, 본 발명의 VH 도메인(구체적으로 본 발명의 ISVD, 더 구체적으로 본 발명의 나노바디) 및 본 발명의 화합물은 IL-23에 대한 것일 수 있다.

[0492] IL-23에 대한 본 발명의 상기 VH 도메인은 일반적으로 (i) 본원에 기재된 본 발명의 아미노산 잔기/돌연변이를 적합하게 포함하는 적합한 골격 서열; 및 (ii) 본 발명의 VH 도메인이 IL-23에 특이적으로 결합하도록 하는 CDR 서열을 포함할 것이다. 게다가, IL-23에 대한 본 발명의 상기 VH 도메인은 또한, 특히 상기 VH 도메인이 1가이거나 (또한, 본원에서 추가로 기재된 바와 같이) 상기 VH 도메인이 존재하는 본 발명의 화합물의 C-말단부를 형성할 때, 적합하게는 본원에 기재된 C-말단 연장부를 포함할 수 있다. IL-23에 대한 본 발명의 상기 VH 도메인은 또한 본원에 추가로 기재된 바와 같을 수 있으며, 특히 ISVD일 수 있다.

[0493] 또한, 본원에 기재된 본 발명의 기타 측면 및 실시양태에서와 같이, 특정 ISVD(예를 들어 본 실시예에 기재된 IL-23에 대한 ISVD) 또는 상기를 포함하는 화합물을 "본 발명에 따른다" 또는 "본원에 추가로 기재된 바와 같다"라고 말할 때, 달리 명백하게 명시되지 않거나 구체적인 기술적 문맥에서 달리 요구하지 않는다면, 본 발명의 ISVD 또는 화합물에 대해 본원에서 일반적으로 기재된 바람직한 측면/실시양태 및 바람직한 것들은 또한 상기 특정 ISVD 또는 화합물에 각각 구체적으로 적용된다.

[0494] 따라서, 특정 측면에서, 본 발명은 IL-23에 대한 VH 도메인(특히, ISVD)으로서, (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의 임의의 적합한 조합인 VH 도메인에 관한 것이다. 구체적으로, IL-23에 대한 상기 VH 도메인에서,

[0495] - 위치 11의 아미노산 잔기가 바람직하게는 L, V 또는 K로부터 선택되고(가장 바람직하게는 V이고);

[0496] - 위치 14의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0497] - 위치 41의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0498] - 위치 89의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, V 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0499] - 위치 108의 아미노산 잔기가 바람직하게는 Q 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0500] - 위치 110의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되고;

[0501] - 위치 112의 아미노산 잔기가 바람직하게는 S, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되어서,

[0502] (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의 임의의 적합한 조합이다.

[0503] 또한, IL-23에 대한 본 발명의 VH 도메인은 본원에서 기재된 바와 같을 수 있고, 또한, 특히 IL-23에 대한 ISVD (더 구체적으로 나노바디) 또는 적어도 한 개의 상기 ISVD를 포함하는 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물일 수 있다. 상기 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물은 또한 본원에서 추가로 기재된 바와 같을 수 있고, 예를 들어 증가된 반감기(즉, 본원에 기재된 바와 같이, 예를 들어, 인간 피험체에서 적어도 1일, 바람직하게는 적어도 3일, 더 바람직하게는 적어도 7일, 예를 들어 적어도 10일의 - t1/2 베타로 나타내는- 반감기)를 가질 수 있고, 상기 목적을 위해 예를 들어 혈청 알부민 결합 나노바디를 포함할 수 있고, 이것은 또한 본 발명의 (또한, 본원에 기재된) 혈청 알부민 결합 나노바디일 수 있다.

[0504] 또한, 상기 ISVD는 특히 상기 ISVD가 (또한, 본원에서 추가로 기재된 바와 같이) 상기를 포함하는 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물의 C-말단부를 형성할 때 적합하게는 (본원 및 WO 12/175741호에 추가로 기재된) C-말단 연장부를 가질 수 있다.

[0505] 한 바람직한 측면에서, IL-23에 대한 본 발명의 VH 도메인은 (i) (바람직한) 서열 번호 173의 서열이거나 서열 번호 173의 서열과 단지 한 개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR1 서열; (ii) (바람직한) 서열 번호 174의 서열이거나 서열 번호 174의 서열과 단지 1 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR2 서열; 및 (iii) (바람직한) 서열 번호 175의 서열이거나 서열 번호 175의 서열과 단지 1 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR3 서열을 포함한다.

[0506] 더 바람직하게는, 상기 측면에 따른 IL-23에 대한 본 발명의 VH 도메인에서, (i) CDR1은 서열 번호 173이고; (ii) CDR2는 서열 번호 174이고; (iii) CDR3은 서열 번호 175이다.

[0507] 한 특정 측면에서, IL-23에 대한 본 발명의 나노바디는 서열 번호 172의 나노바디의 (서열 번호 172와 적어도 90% 서열 동일성, 예를 들어 적어도 95% 서열 동일성을 갖는) 변이체로서,

[0508] - 위치 11의 아미노산 잔기가 바람직하게는 L, V 또는 K로부터 선택되고(가장 바람직하게는 V이고);

[0509] - 위치 14의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0510] - 위치 41의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0511] - 위치 89의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, V 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0512] - 위치 108의 아미노산 잔기가 바람직하게는 Q 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0513] - 위치 110의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되고;

[0514] - 위치 112의 아미노산 잔기가 바람직하게는 S, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되어서,

[0515] (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의 임의의 적합한 조합인 변이체이다. 상기 ISV의 CDR은 바람직하게는 앞선 두 문단에 정의된 바와 같다.

[0516] 한 바람직한 측면에서, IL-23에 대한 본 발명의 VH 도메인은 (i) (바람직한) 서열 번호 191의 서열이거나 서열 번호 191의 서열과 단지 한 개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR1 서열; (ii) (바람직한) 서열 번호 192의 서열이거나 서열 번호 192의 서열과 단지 1 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR2 서열; 및 (iii) (바람직한) 서열 번호 193의 서열이거나 서열 번호 193의 서열과 단지 1 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR3 서열을 포함한다.

[0517] 더 바람직하게는, 상기 측면에 따른 IL-23에 대한 본 발명의 VH 도메인에서, (i) CDR1은 서열 번호 191이고; (ii) CDR2는 서열 번호 192이고; (iii) CDR3은 서열 번호 193이다.

[0518] 한 특정 측면에서, IL-23에 대한 본 발명의 나노바디는 서열 번호 172의 나노바디의 (서열 번호 190과 적어도 90% 서열 동일성, 예를 들어 적어도 95% 서열 동일성을 갖는) 변이체로서,

[0519] - 위치 11의 아미노산 잔기가 바람직하게는 L, V 또는 K로부터 선택되고(가장 바람직하게는 V이고);

[0520] - 위치 14의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0521] - 위치 41의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0522] - 위치 89의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, V 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0523] - 위치 108의 아미노산 잔기가 바람직하게는 Q 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0524] - 위치 110의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되고;

[0525] - 위치 112의 아미노산 잔기가 바람직하게는 S, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되어서,

[0526] (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의 임의의 적합한 조합인 변이체이다. 또한, 상기 ISV의 CDR은 바람직하게는 앞선 두 문단에 정의된 바와 같다.

[0527] IL-23에 대한 본 발명의 상기 나노바디의 일부 특히 바람직하지만 비제한적인 예는 서열 번호 176 내지 189로서 [도 12a] 및 서열 번호 194 내지 207로서 [도 12b]에 각각 열거되어 있으며, 이들 나노바디 각각은 본 발명의 추가적인 측면을 형성한다.

[0528] 또한, 본 발명은 서열 번호 176 내지 189 및/또는 194 내지 207의 본 발명의 나노바디의 적어도 한 개(예를 들어 1, 2, 또는 3개)를 포함하는 IL-23에 대한 본 발명의 화합물에 관한 것이다. 또한, IL-23에 대한 본 발명의 상기 화합물은 본원에서 추가로 기재된 바와 같을 수 있고, 따라서, 예를 들어 적합한 링커를 포함할 수 있고, 본원에 기재된 C-말단 연장부를 포함할 수 있고, (예를 들어 그들이 인간 혈청 알부민에 대한 나노바디, 예를 들어 (바람직하게는) 인간 혈청 알부민에 대한 본 발명의 나노바디를 포함하기 때문에) 반감기가 연장될 수 있

다. 하기 표 R을 참고한다.

[0529] 예를 들어 WO 2009/068627호, WO 2010/142534호 및 WO2011/135026호에 기재된 바와 같이, IL-23에 대한 나노바디 기반 화합물의 특히 바람직한 부류는 이중 파라토프 화합물이다. 따라서, 본 발명의 한 측면에서, IL-23에 대한 본 발명의 화합물은 서열 번호 172이거나 (바람직하게는) 서열 번호 172로부터 유래한 본 발명의 (본 실시예 8에 기재된) ISV인 하나의 ISV, 및 서열 번호 190이거나 (바람직하게는) 서열 번호 190으로부터 유래한 (본 실시예 8에 기재된) ISV인 하나의 ISV를 포함하는 이중 파라토프 구조물이며, 단, 상기 ISV 중 적어도 하나(바람직하게는 둘 다)는 본 발명의 ISV이다. 또한, 상기 이중 파라토프 구조물은 (즉, 혈청 알부민 결합 ISV에 의해) 반감기가 연장될 수 있다. 상기 이중 파라토프 구조물의 일부 구체적인 예는 서열 번호 514 내지 549에 제시된다.

[0530] IL-23에 대한 본 발명의 화합물의 일부 특별하게 바람직한 예는 서열 번호 514 내지 549로서 [도 22]에 제시되며, 상기 화합물의 각각은 본 발명의 추가적인 측면을 형성한다. 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은 IL-23에 대한 폴리펩티드이며 서열 번호 514 내지 549로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드에 관한 것이다. 더 일반적으로, IL-23에 대한 본 발명의 화합물은 본 발명의 ISV를 포함하는 것을 제외하고는 WO 2009/068627호, WO 2010/142534호 및 WO2011/135026호에 기재된 바와 같을 수 있다. 또한, 그들은 WO 2009/068627호, WO 2010/142534호 및 WO2011/135026호에 기재된 목적에 사용될 수 있다.

[0531] <표 R>

IL-23에 대한 본 발명의 화합물의 예

폴리펩티드/구조물[1]	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
1 가	[IL-23]	[IL-23] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열
1 가/ C-말단 연장부	[IL-23]-X(n)	[IL-23] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열
1 가/ 반감기 연장	[IL-23]- L_1 –[SA] [SA]- L_1 –[IL-23]	[IL-23] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조)
1 가/ 반감기 연장/C-말단 연장부	[IL-23] - L_1 - [SA]-X(n) [SA]- L_1-[IL-23] -X(n)	[IL-23] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조)
2 가[2]	[IL-23]- L_1-[IL-23]	존재하는 적어도 한 개의 [IL-23]= 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 [4] L_1 = (하기 범례 참조)

[0532]

[0533]

표 R (계속)

폴리펩티드/ 구조물([1])	**일반식**	**ISV 빌딩 블록 및 링커**
2 가/ C-말단 연장부([2])	[IL-23]- L_1-[IL-23] -X(n)	적어도 한 개의 [IL-23]= 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) L_1 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조)
2 가/ 반감기 연장([2])	[IL-23]- L_1-[IL-23]- L_2-[SA] [IL-23]- L_1-[SA]- L_2-[IL-23] [SA]- L_1-[IL-23]- L_2-[IL-23]	존재하는 적어도 한 개의 [IL-23]= 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조)
2 가/ 반감기 연장/ C-말단 연장부([2])	[IL-23]- L_1-[IL-23]- L_2-[SA] -X(n) [IL-23]- L_1-[SA]- L_2-[IL-23] -X(n) [SA]- L_1-[IL-23]- L_2-[IL-23] -X(n)	존재하는 적어도 한 개의 [IL-23]= 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조)

등록특허 10-2827683

[0534]

표 R (계속)

폴리펩티드/ 구조물([1])	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
이중 특이적 ([3])	[IL-23]- L_1-[Nb] [Nb]- L_1-[IL-23] [IL-23]- L_1- [IL-23]- L_2-[Nb] [IL-23]- L_1- [Nb]- L_2-[IL-23] [Nb]- L_1- [IL-23]- L_2-[IL-23]	존재하는 적어도 한 개의 [IL-23]= 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)
이중 특이적/ C-말단 연장부 (3)	[IL-23]- L_1-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[IL-23] -X(n) [IL-23]- L_1- [IL-23]- L_2-[Nb] -X(n) [IL-23]- L_1- [Nb]- L_2-[IL-23] -X(n) [Nb]- L_1- [IL-23]- L_2-[IL-23] -X(n)	존재하는 적어도 한 개의 [IL-23]= 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)
이중 특이적/ 반감기 연장 ([3])	[IL-23]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] [IL-23]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[IL-23] [Nb]- L_1-[IL-23] - L_2-[SA] [SA]- L_1-[IL-23] - L_2-[Nb] [SA]- L_1-[Nb] - L_2-[IL-23]	존재하는 적어도 한 개의 [IL-23]= 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1, L_2, L_3(하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)

[0535]

표 R (계속)

폴리펩티드/ 구조물([1])	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
이중 특이적/ 반감기 연장 ([3])	[IL-23]- L_1- [IL-23]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] [Nb]- L_1- [IL-23]- L_2-[IL-23] - L_3-[SA] [SA]-L_1-[IL-23]- L_2- [IL-23]- L_3-[Nb] [SA]-L_1-[IL-23]- L_2- [Nb]- L_3-[IL-23] [IL-23]- L_1- [Nb]- L_2-[IL-23]-L_3-[SA]	존재하는 적어도 한 개의 [IL-23]= 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1, L_2, L_3(하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)
이중 특이적/ 반감기 연장/ C-말단 연장부 ([3])	[IL-23]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] -X(n) [IL-23]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[IL-23] -X(n) [Nb]- L_1-[IL-23] - L_2-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[IL-23] - L_2-[Nb] -X(n) [SA]- L_1- [Nb] - L_2-[IL-23] -X(n) [IL-23]- L_1- [IL-23]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] -X(n) [Nb]- L_1- [IL-23]- L_2-[IL-23] - L_3-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[IL-23]- L_2- [IL-23]- L_3-[Nb] -X(n) [SA]- L_1-[IL-23]- L_2- [Nb]- L_3-[IL-23]-X(n) [IL-23]- L_1- [Nb]- L_2-[IL-23] -L_3 -[SA]-X(n)	존재하는 적어도 한 개의 [IL-23]= 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1, L_2, L_3(하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)

표 R (계속)

범례:
- [SA] 는 (인간) 혈청 알부민에 대한 ISV, 바람직하게는 (인간) 혈청 알부민에 대한 본 발명의 ISV, 더 바람직하게는 서열 번호 46 또는 61 중 하나 또는 더욱더 바람직하게는 서열 번호 47, 54, 62, 69, 78, 86, 109, 116, 123, 130 또는 496 내지 513 의 본 발명의 ISVD 중 하나이다.
- L_1, L_2 및 L_3 각각은 (독립적으로) 적합한 링커이다. L_1, L_2 및 L_3 각각은 (독립적으로) 존재하거나 존재하지 않을 수 있다. 적합한 링커의 비제한적인 예는 본원에 언급된 gly-ser 링커, 예를 들어 9GS, 30GS 또는 35GS 링커이다.
- X(n) = 본원 및/또는 WO 12/175741 호에 기재된 C-말단 연장부와 같은 C-말단 연장부
- [Nb]는 또 다른 치료 표적에 대한 ISV 이다.
비고:
(1) 상기 표에서,
- *"1 가"* 는 일반적으로 IL-23 에 대한 단일 ISV 를 포함하는 폴리펩티드/구조물을 언급한다. 또한, 이들은 반감기 연장 ISV(예를 들어 혈청 알부민에 대한 ISV)를 포함할 수 있다.
- *"2 가"* 는 일반적으로 IL-23 에 대한 두 개의 (동일하거나 상이할 수 있는) ISV 를 포함하는 폴리펩티드/구조물을 언급한다. 또한, 이들은 반감기 연장 ISV(예를 들어 혈청 알부민에 대한 ISV)를 포함할 수 있다.
- *"이중 특이적"* 는 일반적으로 IL-23 에 대한 적어도 한 개(예를 들어 1 또는 2 개)의 ISV 및 치료 표적에 대한 적어도 한 개(예를 들어 1 또는 2 개)의 기타 ISV 를 포함하는 폴리펩티드/구조물을 언급한다. 또한, 이들은 반감기 연장 ISV(예를 들어 혈청 알부민에 대한 ISV)를 포함할 수 있다.
- 상기 표에 기재된 폴리펩티드/구조물에서, 존재하는 IL-23 에 대한 적어도 한 개의 ISV 는 본 발명의 ISV 이고, 바람직하게는 상기 폴리펩티드/구조물에 존재하는 IL-23 에 대한 모든 ISV 는 본 발명의 ISV 이다. 또한, 반감기 연장 ISV 및/또는 또 다른 치료 표적에 대한 ISV 가 상기 폴리펩티드/구조물에 존재할 때, 또한, 상기 각각(바람직하게는 상기 모두)은 본 발명의 ISV 일 수 있다(바람직하게는 본 발명의 ISV 이다).
(2): 상기 표에 모든 "2 가" 구조물은 또한 IL-23 에 대한 적어도 두 개(예를 들어 두 개)의 ISV 를 포함하는 것을 의미하는 이중 파라토프일 수 있으며, 이는 IL-23 상에 상이한 에피토프에 대한 것이다.
(3): 숙련자에게 자명하듯이, 열거된 것 이외에 기타/또 다른 이중 특이적 구조물은 언급된 빌딩 블록 및 링커를 이용하여 제조될 수 있다.
(4) 바람직하게는, 존재하는 각 [IL-23]은 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 로부터 독립적으로 선택된다. 또한, 존재하는 [IL-23]은 동일하거나 상이할 수 있으며, 이중 파라토프 폴리펩티드/구조물에서 IL-23 상에 상이한 에피토프에 대한 것일 것이다.
(5) 서열 번호를 참고하여 본 열에서 언급된 각 폴리펩티드/구조물은 본 발명의 각각의 특정 측면을 형성한다.

[0536]

[0537] 실시예 9: OX40-L에 대한 VH 도메인(구체적으로 나노바디), 및 상기를 포함하는 본 발명의 화합물

[0538] 한 특정 측면에서, 본 발명의 VH 도메인(구체적으로 본 발명의 ISVD, 더 구체적으로 본 발명의 나노바디) 및 본 발명의 화합물은 OX40-L에 대한 것일 수 있다.

[0539] OX40-L에 대한 본 발명의 상기 VH 도메인은 일반적으로 (i) 적합하게는 본원에 기재된 본 발명의 아미노산 잔기/돌연변이를 포함하는 적합한 골격 서열; 및 (ii) 본 발명의 VH 도메인이 OX40-L에 특이적으로 결합하도록 하는 CDR 서열을 포함할 것이다. 게다가, OX40-L에 대한 본 발명의 상기 VH 도메인은 또한, 특히 상기 VH 도메인이 1 가이거나 (또한, 본원에서 추가로 기재된 바와 같이) 상기 VH 도메인이 존재하는 본 발명의 화합물의 C-말단부를 형성할 때, 적합하게는 본원에 기재된 C-말단 연장부를 포함할 수 있다. OX40-L에 대한 본 발명의 상기 VH 도메인은 또한 본원에 추가로 기재된 바와 같을 수 있으며, 특히 ISVD일 수 있다.

[0540] 또한, 본원에 기재된 본 발명의 기타 측면 및 실시양태에서와 같이, 특정 ISVD(예를 들어 본 실시예에 기재된 OX40-L에 대한 ISVD) 또는 상기를 포함하는 화합물을 "본 발명에 따른다" 또는 "본원에 추가로 기재된 바와 같다"라고 말할 때, 달리 명백하게 명시되지 않거나 구체적인 기술적 문맥에서 달리 요구하지 않는다면, 본 발명

의 ISVD 또는 화합물에 대해 본원에서 일반적으로 기재된 바람직한 측면/실시양태 및 바람직한 것들은 또한 상기 특정 ISVD 또는 화합물에 각각 구체적으로 적용된다.

[0541] 따라서, 특정 측면에서, 본 발명은 OX40-L에 대한 VH 도메인(특히 ISVD)으로서, (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의 임의의 적합한 조합인 VH 도메인에 관한 것이다. 구체적으로 OX40-L에 대한 상기 도메인에서,

[0542] - 위치 11의 아미노산 잔기가 바람직하게는 L, V 또는 K로부터 선택되고(가장 바람직하게는 V이고);

[0543] - 위치 14의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0544] - 위치 41의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0545] - 위치 89의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, V 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0546] - 위치 108의 아미노산 잔기가 바람직하게는 Q 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0547] - 위치 110의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되고;

[0548] - 위치 112의 아미노산 잔기가 바람직하게는 S, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되어서,

[0549] (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의 임의의 적합한 조합이다.

[0550] 또한, OX40-L에 대한 본 발명의 VH 도메인은 본원에서 기재된 바와 같을 수 있고, 또한, 특히 OX40-L에 대한 ISVD (더 구체적으로 나노바디) 또는 적어도 한 개의 상기 ISVD를 포함하는 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물일 수 있다. 상기 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물은 또한 본원에서 추가로 기재된 바와 같을 수 있고, 예를 들어 증가된 반감기(즉, 본원에 기재된 바와 같이, 예를 들어, 인간 피험체에서 적어도 1일, 바람직하게는 적어도 3일, 더 바람직하게는 적어도 7일, 예를 들어 적어도 10일의 - t1/2 베타로 나타내는- 반감기)를 가질 수 있고, 상기 목적을 위해 예를 들어 혈청 알부민 결합 나노바디를 포함할 수 있고, 이것은 또한 본 발명의 (또한, 본원에 기재된) 혈청 알부민 결합 나노바디일 수 있다.

[0551] 또한, 상기 ISVD는 특히 상기 ISVD가 (또한, 본원에서 추가로 기재된 바와 같이) 상기를 포함하는 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물의 C-말단부를 형성할 때 적합하게는 (본원 및 WO 12/175741호에 추가로 기재된) C-말단 연장부를 가질 수 있다.

[0552] 한 바람직한 측면에서, OX40-L에 대한 본 발명의 VH 도메인은 (i) (바람직한) 서열 번호 209의 서열이거나 서열 번호 209의 서열과 단지 한 개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR1 서열; (ii) (바람직한) 서열 번호 210의 서열이거나 서열 번호 210의 서열과 단지 1 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR2 서열; 및 (iii) (바람직한) 서열 번호 211의 서열이거나 서열 번호 211의 서열과 단지 1 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR3 서열을 포함한다.

[0553] 더 바람직하게는, 상기 측면에 따른 OX40-L에 대한 본 발명의 VH 도메인에서, (i) CDR1은 서열 번호 209이고; (ii) CDR2는 서열 번호 210이고; (iii) CDR3은 서열 번호 211이다.

[0554] 한 특정 측면에서, OX40-L에 대한 본 발명의 나노바디는 서열 번호 208의 나노바디의 (서열 번호 208과 적어도 90% 서열 동일성, 예를 들어 적어도 95% 서열 동일성을 갖는) 변이체로서,

[0555] - 위치 11의 아미노산 잔기가 바람직하게는 L, V 또는 K로부터 선택되고(가장 바람직하게는 V이고);

[0556] - 위치 14의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0557] - 위치 41의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0558] - 위치 89의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, V 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0559] - 위치 108의 아미노산 잔기가 바람직하게는 Q 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0560] - 위치 110의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되고;

[0561] - 위치 112의 아미노산 잔기가 바람직하게는 S, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되어서,

[0562] (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의 임의의 적합한 조합인 변이체이다. 상기 ISV의 CDR은 바람직하게는 앞선 두 문단에 정의된 바와 같다.

[0563] OX40-L에 대한 본 발명의 나노바디의 일부 특히 바람직하지만 비제한적인 예는 서열 번호 212 내지 225로서 [도 13]에 열거되어 있으며, 이들 나노바디 각각은 본 발명의 추가적인 측면을 형성한다.

[0564] 또한, 본 발명은 서열 번호 212 내지 225의 본 발명의 나노바디의 적어도 한 개(예를 들어 1, 2, 또는 3개)를 포함하는 OX40-L에 대한 본 발명의 화합물에 관한 것이다. OX40L에 대한 본 발명의 상기 화합물은 또한 본원에서 추가로 기재된 바와 같을 수 있고, 따라서, 예를 들어 적합한 링커를 포함할 수 있고, 본원에 기재된 C-말단 연장부를 포함할 수 있고, (예를 들어 그들이 인간 혈청 알부민에 대한 나노바디, 예를 들어 (바람직하게는) 인간 혈청 알부민에 대한 본 발명의 나노바디를 포함하기 때문에) 반감기가 연장될 수 있다. 하기 표 S를 참고한다.

[0565] OX40-L에 대한 본 발명의 화합물의 일부 특별하게 바람직한 예는 서열 번호 550 내지 585로서 [도 23]에 제시되며, 상기 화합물의 각각은 본 발명의 추가적인 측면을 형성한다. 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은 OX40-L에 대한 폴리펩티드이며 서열 번호 550 내지 585로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드에 관한 것이다. 더 일반적으로, OX40-L에 대한 본 발명의 화합물은 본 발명의 ISV를 포함하는 것을 제외하고는 WO 2011/073180호에 기재된 바와 같을 수 있다. 또한, 그들은 WO 2011/073180호에 기재된 목적에 사용될 수 있다.

[0566] <표 S>

OX40-L 에 대한 발명의 화합물의 예.

폴리펩티드/구조물(1)	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
1 가	[OX40-L]	[OX40-L] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열
1 가/ C-말단 연장부	[OX40-L]-X(n)	[OX40-L] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열
1 가/ 반감기 연장	[OX40-L]- L_1 –[SA] [SA]- L_1 –[OX40-L]	[OX40-L] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조)
1 가/ 반감기 연장/C-말단 연장부	[OX40-L] - L_1 - [SA]-X(n) [SA]- L_1-[OX40-L] -X(n)	[OX40-L] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조)
2 가(2)	[OX40-L]- L_1-[OX40-L]	존재하는 적어도 한 개의 [OX40-L]은 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 (4) L_1 = (하기 범례 참조)

[0567]

[0568]

표 S (계속)

폴리펩티드/ 구조물([1])	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
2 가/ C-말단 연장부([2])	[OX40-L]- L_1-[OX40-L] -X(n)	적어도 한 개의 [OX40-L] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) L_1 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조)
2 가/ 반감기 연장([2])	[OX40-L]- L_1-[OX40-L]- L_2-[SA] [OX40-L]- L_1-[SA]- L_2-[OX40-L] [SA]- L_1-[OX40-L]- L_2-[OX40-L]	존재하는 존재하는 적어도 한 개의 [OX40-L]은 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조)
2 가/ 반감기 연장/ C-말단 연장부([2])	[OX40-L]- L_1-[OX40-L]- L_2-[SA] -X(n) [OX40-L]- L_1-[SA]- L_2-[OX40-L] -X(n) [SA]- L_1-[OX40-L]- L_2-[OX40-L] -X(n)	적어도 한 개의 [OX40-L] 은서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조)

등록특허 10-2827683

표 S (계속)

폴리펩티드/ 구조물([1])	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
이중 특이적 ([3])	[OX40-L]- L_1-[Nb] [Nb]- L_1-[OX40-L] [OX40-L]- L_1- [OX40-L]- L_2-[Nb] [OX40-L]- L_1- [Nb]- L_2-[OX40-L] [Nb]- L_1- [OX40-L]- L_2-[OX40-L]	존재하는 적어도 한 개의 [OX40-L] 은서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)
이중 특이적/ C-말단 연장부 (3)	[OX40-L]- L_1-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[OX40-L] -X(n) [OX40-L]- L_1- [OX40-L]- L_2-[Nb] -X(n) [OX40-L]- L_1- [Nb]- L_2-[OX40-L] -X(n) [Nb]- L_1- [OX40-L]- L_2-[OX40-L] -X(n)	존재하는 적어도 한 개의 [OX40-L]은 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)
이중 특이적/ 반감기 연장 ([3])	[OX40-L]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] [OX40-L]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[OX40-L] [Nb]- L_1-[OX40-L] - L_2-[SA] [SA]- L_1-[OX40-L] - L_2-[Nb] [SA]- L_1-[Nb] - L_2-[OX40-L]	존재하는 적어도 한 개의 [OX40-L]은 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1, L_2, L_3(하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)

등록특허 10-2827683

표 S (계속)

폴리펩티드/ 구조물([1])	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
이중 특이적/ 반감기 연장 ([3])	[OX40-L]- L_1- [OX40-L]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] [Nb]- L_1- [OX40-L]- L_2-[OX40-L] - L_3-[SA] [SA]-L_1-[OX40-L]- L_2- [OX40-L]- L_3-[Nb] [SA]-L_1-[OX40-L]- L_2- [Nb]- L_3-[OX40-L] [OX40-L]- L_1- [Nb]- L_2-[OX40-L]-L_3-[SA]	존재하는 적어도 한 개의 [OX40-L]은 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1, L_2, L_3(하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)
이중 특이적/ 반감기 연장/ C-말단 연장부 ([3])	[OX40-L]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] -X(n) [OX40-L]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[OX40-L] -X(n) [Nb]- L_1-[OX40-L] - L_2-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[OX40-L] - L_2-[Nb] -X(n) [SA]- L_1- [Nb] - L_2-[OX40-L] -X(n) [OX40-L]- L_1- [OX40-L]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] -X(n) [Nb]- L_1- [OX40-L]- L_2-[OX40-L] - L_3-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[OX40-L]- L_2- [OX40-L]- L_3-[Nb] -X(n) [SA]- L_1-[OX40-L]- L_2- [Nb]- L_3-[OX40-L]-X(n) [OX40-L]- L_1- [Nb]- L_2-[OX40-L] -L_3 -[SA]-X(n)	존재하는 적어도 한 개의 [OX40-L]은 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1, L_2, L_3(하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)

등록특허 10-2827683

표 S (계속)

범례: - [SA] 는 (인간) 혈청 알부민에 대한 ISV, 바람직하게는 (인간) 혈청 알부민에 대한 본 발명의 ISV, 더 바람직하게는 서열 번호 46 또는 61 중 하나 또는 더욱더 바람직하게는 서열 번호 47, 54, 62, 69, 78, 86, 109, 116, 123, 130 또는 496 내지 513 의 본 발명의 ISVD 중 하나이다. - L_1, L_2 및 L_3 각각은 (독립적으로) 적합한 링커이다. L_1, L_2 및 L_3 각각은 (독립적으로) 존재하거나 존재하지 않을 수 있다. 적합한 링커의 비제한적인 예는 본원에 언급된 gly-ser 링커, 예를 들어 9GS, 30GS 또는 35GS 링커이다. - X(n) = 본원 및/또는 WO 12/175741 호에 기재된 C-말단 연장부와 같은 C-말단 연장부 - [Nb]는 또 다른 치료 표적에 대한 ISV이다.
비고: (1) 상기 표에서, - *"1 개"* 는 일반적으로 OX40-L 에 대한 단일 ISV 를 포함하는 폴리펩티드/구조물을 언급한다. 또한, 이들은 반감기 연장 ISV(예를 들어 혈청 알부민에 대한 ISV)를 포함할 수 있다. - *"2 개"* 는 일반적으로 OX40-L 에 대한 두 개의 (동일하거나 상이할 수 있는) ISV 를 포함하는 폴리펩티드/구조물을 언급한다. 또한, 이들은 반감기 연장 ISV(예를 들어 혈청 알부민에 대한 ISV)를 포함할 수 있다. - *"이중 특이적"* 는 일반적으로 OX40-L 에 대한 적어도 한 개(예를 들어 1 또는 2 개)의 ISV 및 치료 표적에 대한 적어도 한 개(예를 들어 1 또는 2 개)의 기타 ISV 를 포함하는 폴리펩티드/구조물을 언급한다. 또한, 이들은 반감기 연장 ISV(예를 들어 혈청 알부민에 대한 ISV)를 포함할 수 있다. - 상기 표에 기재된 폴리펩티드/구조물에서, 존재하는 OX40-L 에 대한 적어도 한 개의 ISV 는 본 발명의 ISV 이고, 바람직하게는 상기 폴리펩티드/구조물에 존재하는 OX40-L 에 대한 모든 ISV 는 본 발명의 ISV 이다. 또한, 반감기 연장 ISV 및/또는 또 다른 치료 표적에 대한 ISV 가 상기 폴리펩티드/구조물에 존재할 때, 또한, 상기 각각(바람직하게는 상기 모두)은 본 발명의 ISV 일 수 있다(바람직하게는 본 발명의 ISV 이다). (2): 상기 표에 모든 "2 가" 구조물은 또한 OX40-L 에 대한 적어도 두 개(예를 들어 두 개)의 ISV 를 포함하는 것을 의미하는 이중 파라토프일 수 있으며, 이는 OX40-L 상에 상이한 에피토프에 대한 것이다. (3): 숙련자에 자명하듯이 열거된 것 이외에 기타/또 다른 이중 특이적 구조물은 언급된 빌딩 블록 및 링커를 이용하여 제조될 수 있다. (4) 바람직하게는, 존재하는 각 [OX40-L]은 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 로부터 독립적으로 선택된다. 또한, 존재하는 [OX40-L]은 동일하거나 상이할 수 있으며, 이중 파라토프 폴리펩티드/구조물에서 OX40-L 상에 상이한 에피토프에 대한 것일 것이다. (5) 서열 번호를 참고하여 본 열에서 언급된 각 폴리펩티드/구조물은 본 발명의 각각의 특정 측면을 형성한다.

[0569]

[0570] 실시예 10: IgE에 대한 VH 도메인(특히 나노바디) 및 상기를 포함하는 본 발명의 화합물

[0571] 한 특정 측면에서, 본 발명의 VH 도메인(구체적으로 본 발명의 ISVD, 더 구체적으로 본 발명의 나노바디) 및 본 발명의 화합물은 IgE에 대한 것일 수 있다.

[0572] IgE에 대한 본 발명의 상기 VH 도메인은 일반적으로 (i) 적합하게는 본원에 기재된 본 발명의 아미노산 잔기/돌연변이를 포함하는 적합한 골격 서열; 및 (ii) 본 발명의 VH 도메인이 IgE에 특이적으로 결합하도록 하는 CDR 서열을 포함할 것이다. 게다가, IgE에 대한 본 발명의 상기 VH 도메인은 또한, 특히 상기 VH 도메인이 1가이거나 (또한, 본원에서 추가로 기재된 바와 같이) 상기 VH 도메인이 존재하는 본 발명의 화합물의 C-말단부를 형성할 때, 적합하게는 본원에 기재된 C-말단 연장부를 포함할 수 있다. IgE에 대한 본 발명의 상기 VH 도메인은 또한 본원에 추가로 기재된 바와 같을 수 있으며, 특히 ISVD일 수 있다.

[0573] 또한, 본원에 기재된 본 발명의 기타 측면 및 실시양태에서와 같이, 특정 ISVD(예를 들어 본 실시예에 기재된 IgE에 대한 ISVD) 또는 상기를 포함하는 화합물을 "본 발명에 따른다" 또는 "본원에 추가로 기재된 바와 같다"라고 말할 때, 달리 명백하게 명시되지 않거나 구체적인 기술적 문맥에서 달리 요구하지 않는다면, 본 발명의 ISVD 또는 화합물에 대해 본원에서 일반적으로 기재된 바람직한 측면/실시양태 및 바람직한 것들은 또한 상기

특정 ISVD 또는 화합물에 각각 구체적으로 적용된다.

[0574] 따라서, 특정 측면에서, 본 발명은 IgE에 대한 VH 도메인(특히 ISVD)으로서, (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의 임의의 적합한 조합인 VH 도메인에 관한 것이다. 구체적으로, IgE에 대한 상기 VH 도메인에서,

[0575] - 위치 11의 아미노산 잔기가 바람직하게는 L, V 또는 K로부터 선택되고(가장 바람직하게는 V이고);

[0576] - 위치 14의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0577] - 위치 41의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0578] - 위치 89의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, V 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0579] - 위치 108의 아미노산 잔기가 바람직하게는 Q 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0580] - 위치 110의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되고;

[0581] - 위치 112의 아미노산 잔기가 바람직하게는 S, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되어서,

[0582] (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의 임의의 적합한 조합이다.

[0583] 또한, IgE에 대한 본 발명의 VH 도메인은 본원에서 기재된 바와 같을 수 있고, 또한, 특히 IgE에 대한 ISVD (더 구체적으로 나노바디) 또는 적어도 한 개의 상기 ISVD를 포함하는 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물일 수 있다. 상기 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물은 또한 본원에서 추가로 기재된 바와 같을 수 있고, 예를 들어 증가된 반감기(즉, 본원에 기재된 바와 같이, 예를 들어, 인간 피험체에서 적어도 1일, 바람직하게는 적어도 3일, 더 바람직하게는 적어도 7일, 예를 들어 적어도 10일의 - t1/2 베타로 나타내는 - 반감기)를 가질 수 있고, 상기 목적을 위해 예를 들어 혈청 알부민 결합 나노바디를 포함할 수 있고, 이것은 또한 본 발명의 (또한, 본원에 기재된) 혈청 알부민 결합 나노바디일 수 있다.

[0584] 또한, 상기 ISVD는 특히 상기 ISVD가 (또한, 본원에서 추가로 기재된 바와 같이) 상기를 포함하는 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물의 C-말단부를 형성할 때 적합하게는 (본원 및 WO 12/175741호에 추가로 기재된) C-말단 연장부를 가질 수 있다.

[0585] 한 바람직한 측면에서, IgE에 대한 본 발명의 VH 도메인은 (i) (바람직한) 서열 번호 227의 서열이거나 서열 번호 227의 서열과 단지 한 개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR1 서열; (ii) (바람직한) 서열 번호 228의 서열이거나 서열 번호 228의 서열과 단지 1 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR2 서열; 및 (iii) (바람직한) 서열 번호 229의 서열이거나 서열 번호 229의 서열과 단지 1 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR3 서열을 포함한다.

[0586] 더 바람직하게는, 상기 측면에 따른 IgE에 대한 본 발명의 VH 도메인에서, (i) CDR1은 서열 번호 227이고; (ii) CDR2는 서열 번호 228이고; (iii) CDR3은 서열 번호 229이다.

[0587] 한 특정 측면에서, IgE에 대한 본 발명의 나노바디는 서열 번호 226의 나노바디의 (서열 번호 226과 적어도 90% 서열 동일성, 예를 들어 적어도 95% 서열 동일성을 갖는) 변이체로서,

[0588] - 위치 11의 아미노산 잔기가 바람직하게는 L, V 또는 K로부터 선택되고(가장 바람직하게는 V이고);

[0589] - 위치 14의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0590] - 위치 41의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0591] - 위치 89의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, V 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0592] - 위치 108의 아미노산 잔기가 바람직하게는 Q 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0593] - 위치 110의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되고;

[0594] - 위치 112의 아미노산 잔기가 바람직하게는 S, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되어서,

[0595] (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나;

(iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의 임의의 적합한 조합인 변이체이다. 상기 ISV의 CDR은 바람직하게는 앞선 두 문단에 정의된 바와 같다.

[0596] IgE에 대한 본 발명의 나노바디의 일부 특히 바람직하지만 비제한적인 예는 서열 번호 230 내지 243으로서 [도 14]에 열거되어 있으며, 이들 나노바디 각각은 본 발명의 추가적인 측면을 형성한다.

[0597] 또한, 본 발명은 서열 번호 230 내지 243의 본 발명의 나노바디의 적어도 한 개(예를 들어 1, 2, 또는 3개)를 포함하는 IgE에 대한 본 발명의 화합물에 관한 것이다. IgE에 대한 본 발명의 상기 화합물은 또한 본원에서 추가로 기재된 바와 같을 수 있고, 따라서, 예를 들어 적합한 링커를 포함할 수 있고, 본원에 기재된 C-말단 연장부를 포함할 수 있고, (예를 들어 그들이 인간 혈청 알부민에 대한 나노바디, 예를 들어 (바람직하게는) 인간 혈청 알부민에 대한 본 발명의 나노바디를 포함하기 때문에) 반감기가 연장될 수 있다. 하기 표 T를 참고한다.

[0598] IgE에 대한 본 발명의 화합물의 일부 특별하게 바람직한 예는 서열 번호 586 내지 594로서 [도 24]에 제시되며, 상기 화합물의 각각은 본 발명의 추가적인 측면을 형성한다. 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은 IgE에 대한 폴리펩티드이며 서열 번호 586 내지 594로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드에 관한 것이다.

[0599] 더 일반적으로, IgE에 대한 본 발명의 화합물은 본 발명의 ISV를 포함하는 것을 제외하고는 WO 2012/175740호 및 WO 2012/175400호의 해당 부분에 기재된 바와 같을 수 있다. 또한, 그들은 WO 2012/175740호에 기재된 목적에 사용될 수 있다.

[0600] <표 T>

IgE 에 대한 본 발명의 화합물의 예.

폴리펩티드/구조물[1]	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
1 가	[IgE]	[IgE] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열
1 가/ C-말단 연장부	[IgE]-X(n)	[IgE] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열
1 가/ 반감기 연장	[IgE]- L_1 –[SA] [SA]- L_1 –[IgE]	[IgE] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조)
1 가/ 반감기 연장/C-말단 연장부	[IgE] - L_1 - [SA]-X(n) [SA]- L_1-[IgE] -X(n)	[IgE] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조)
2 가[2]	[IgE]- L_1-[IgE]	존재하는 적어도 한 개의 [IgE]는 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 [4] L_1 = (하기 범례 참조)

[0601]

[0602]

표 T (계속)

폴리펩티드/ 구조물([1])	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
2 가/ C-말단 연장부([2])	[IgE]- L_1-[IgE] -X(n)	존재하는 적어도 한 개의 [IgE]는 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) L_1 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조)
2 가/ 반감기 연장([2])	[IgE]- L_1-[IgE]- L_2-[SA] [IgE]- L_1-[SA]- L_2-[IgE] [SA]- L_1-[IgE]- L_2-[IgE]	존재하는 적어도 한 개의 [IgE]는 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조)
2 가/ 반감기 연장/ C-말단 연장부([2])	[IgE]- L_1-[IgE]- L_2-[SA] -X(n) [IgE]- L_1-[SA]- L_2-[IgE] -X(n) [SA]- L_1-[IgE]- L_2-[IgE] -X(n)	존재하는 적어도 한 개의 [IgE]는 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조)

표 T (계속)

폴리펩티드/ 구조물([1])	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
이중 특이적 ([3])	[IgE]- L_1-[Nb] [Nb]- L_1-[IgE] [IgE]- L_1- [IgE]- L_2-[Nb] [IgE]- L_1- [Nb]- L_2-[IgE] [Nb]- L_1- [IgE]- L_2-[IgE]	존재하는 적어도 한 개의 [IgE]는 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)
이중 특이적/ C-말단 연장부 (3)	[IgE]- L_1-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[IgE] -X(n) [IgE]- L_1- [IgE]- L_2-[Nb] -X(n) [IgE]- L_1- [Nb]- L_2-[IgE] -X(n) [Nb]- L_1- [IgE]- L_2-[IgE] -X(n)	존재하는 적어도 한 개의 [IgE]는 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)
이중 특이적/ 반감기 연장 ([3])	[IgE]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] [IgE]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[IgE] [Nb]- L_1-[IgE] - L_2-[SA] [SA]- L_1-[IgE] - L_2-[Nb] [SA]- L_1-[Nb] - L_2-[IgE]	존재하는 적어도 한 개의 [IgE]는 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1, L_2, L_3(하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)

등록특허 10-2827683

표 T (계속)

폴리펩티드/ 구조물([1])	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
이중 특이적/ 반감기 연장 ([3])	[IgE]- L_1- [IgE]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] [Nb]- L_1- [IgE]- L_2-[IgE] - L_3-[SA] [SA]-L_1-[IgE]- L_2- [IgE]- L_3-[Nb] [SA]-L_1-[IgE]- L_2- [Nb]- L_3-[IgE] [IgE]- L_1- [Nb]- L_2-[IgE]-L_3-[SA]	존재하는 적어도 한 개의 [IgE]는 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1, L_2, L_3(하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)
이중 특이적/ 반감기 연장/ C-말단 연장부 ([3])	[IgE]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] -X(n) [IgE]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[IgE] -X(n) [Nb]- L_1-[IgE] - L_2-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[IgE] - L_2-[Nb] -X(n) [SA]- L_1- [Nb] - L_2-[IgE] -X(n) [IgE]- L_1- [IgE]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] -X(n) [Nb]- L_1- [IgE]- L_2-[IgE] - L_3-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[IgE]- L_2- [IgE]- L_3-[Nb] -X(n) [SA]- L_1-[IgE]- L_2- [Nb]- L_3-[IgE]-X(n) [IgE]- L_1- [Nb]- L_2-[IgE] -L_3 -[SA]-X(n)	존재하는 적어도 한 개의 [IgE]는 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1, L_2, L_3(하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)

등록특허 10-2827683

표 T (계속)

범례: - [SA] 는 (인간) 혈청 알부민에 대한 ISV, 바람직하게는 (인간) 혈청 알부민에 대한 본 발명의 ISV, 더 바람직하게는 서열 번호 46 또는 61 중 하나 또는 더욱더 바람직하게는 서열 번호 47, 54, 62, 69, 78, 86, 109, 116, 123, 130 또는 496 내지 513 의 본 발명의 ISVD 중 하나이다. - L_1, L_2 및 L_3 각각은 (독립적으로) 적합한 링커이다. L_1, L_2 및 L_3 각각은 (독립적으로) 존재하거나 존재하지 않을 수 있다. 적합한 링커의 비제한적인 예는 본원에 언급된 gly-ser 링커, 예를 들어 9GS, 30GS 또는 35GS 링커이다. - X(n) = 본원 및/또는 WO 12/175741 호에 기재된 C-말단 연장부와 같은 C-말단 연장부 - [Nb]는 또 다른 치료 표적에 대한 ISV 이다.
비고: (1) 상기 표에서, - *"1 개"* 는 일반적으로 IgE 에 대한 단일 ISV 를 포함하는 폴리펩티드/구조물을 언급한다. 또한, 이들은 반감기 연장 ISV(예를 들어 혈청 알부민에 대한 ISV)를 포함할 수 있다. - *"2 개"* 는 일반적으로 IgE 에 대한 두 개의 (동일하거나 상이할 수 있는) ISV 를 포함하는 폴리펩티드/구조물을 언급한다. 또한, 이들은 반감기 연장 ISV(예를 들어 혈청 알부민에 대한 ISV)를 포함할 수 있다. - *"이중 특이적"* 는 일반적으로 IgE 에 대한 적어도 한 개(예를 들어 1 또는 2 개)의 ISV 및 치료 표적에 대한 적어도 한 개(예를 들어 1 또는 2 개)의 기타 ISV 를 포함하는 폴리펩티드/구조물을 언급한다. 또한, 이들은 반감기 연장 ISV(예를 들어 혈청 알부민에 대한 ISV)를 포함할 수 있다. - 상기 표에 기재된 폴리펩티드/구조물에서, 존재하는 IgE 에 대한 적어도 한 개의 ISV 는 본 발명의 ISV 이고, 바람직하게는 상기 폴리펩티드/구조물에 존재하는 IgE 에 대한 모든 ISV 는 본 발명의 ISV 이다. 또한, 반감기 연장 ISV 및/또는 또 다른 치료 표적에 대한 ISV 가 상기 폴리펩티드/구조물에 존재할 때, 또한, 상기 각각(바람직하게는 상기 모두)은 본 발명의 ISV 일 수 있다(바람직하게는 본 발명의 ISV 이다). (2): 상기 표에 모든 *"2 가"* 구조물은 또한 IgE 에 대한 적어도 두 개(예를 들어 두 개)의 ISV 를 포함하는 것을 의미하는 이중 파라토프일 수 있으며, 이는 IgE 상에 상이한 에피토프에 대해 유도된다. (3): 숙련자에 자명하듯이 열거된 것 이외/또 다른 이중 특이적 구조물은 언급된 빌딩 블록 및 링커를 이용하여 제조될 수 있다. (4) 바람직하게는, 존재하는 각 [IgE]는 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 로부터 독립적으로 선택된다. 또한, 존재하는 [IgE]는 동일하거나 상이할 수 있으며, 이중 파라토프 폴리펩티드/구조물에서 IgE 상에 상이한 에피토프에 대해 유도될 것이다. (5) 서열 번호를 참고하여 본 열에서 언급된 각 폴리펩티드/구조물은 본 발명의 각각의 특정 측면을 형성한다.

[0603]

[0604] 실시예 11: CXCR4에 대한 VH 도메인(구체적으로 나노바디) 및 상기를 포함하는 본 발명의 화합물

[0605] 한 특정 측면에서, 본 발명의 VH 도메인(구체적으로 본 발명의 ISVD, 더 구체적으로 본 발명의 나노바디) 및 본 발명의 화합물은 CXCR4에 대한 것일 수 있다.

[0606] CXCR4에 대한 본 발명의 상기 VH 도메인은 일반적으로 (i) 적합하게는 본원에 기재된 본 발명의 아미노산 잔기/돌연변이를 포함하는 적합한 골격 서열; 및 (ii) 본 발명의 VH 도메인이 CXCR4에 특이적으로 결합하도록 하는 CDR 서열을 포함할 것이다. 게다가, CXCR4에 대한 본 발명의 상기 VH 도메인은 또한, 특히 상기 VH 도메인이 1 가이거나 (또한, 본원에서 추가로 기재된 바와 같이) 상기 VH 도메인이 존재하는 본 발명의 화합물의 C-말단부를 형성할 때, 적합하게는 본원에 기재된 C-말단 연장부를 포함할 수 있다. CXCR4에 대한 본 발명의 상기 VH 도메인은 또한 본원에 추가로 기재된 바와 같을 수 있으며, 특히 ISVD일 수 있다.

[0607] 또한, 본원에 기재된 본 발명의 기타 측면 및 실시양태에서와 같이, 특정 ISVD(예를 들어 본 실시예에 기재된 CXCR4에 대한 ISVD) 또는 상기를 포함하는 화합물을 "본 발명에 따른다" 또는 "본원에 추가로 기재된 바와 같다"라고 말할 때, 달리 명백하게 명시되지 않거나 구체적인 기술적 문맥에서 달리 요구하지 않는다면, 본 발명의 ISVD 또는 화합물에 대해 본원에서 일반적으로 기재된 바람직한 측면/실시양태 및 바람직한 것들은 또한 상기 특정 ISVD 또는 화합물에 각각 구체적으로 적용된다.

[0608] 따라서, 특정 측면에서, 본 발명은 CXCR4에 대한 VH 도메인(특히 ISVD)으로서, (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의 임의의 적합한 조합인 VH 도메인에 관한 것이다. 구체적으로, CXCR4에 대한 상기 도메인에서,

[0609] - 위치 11의 아미노산 잔기가 바람직하게는 L, V 또는 K로부터 선택되고(가장 바람직하게는 V이고);

[0610] - 위치 14의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0611] - 위치 41의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0612] - 위치 89의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, V 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0613] - 위치 108의 아미노산 잔기가 바람직하게는 Q 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0614] - 위치 110의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되고;

[0615] - 위치 112의 아미노산 잔기가 바람직하게는 S, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되어서,

[0616] (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의 임의의 적합한 조합이다.

[0617] 또한, CXCR4에 대한 본 발명의 VH 도메인은 본원에서 기재된 바와 같을 수 있고, 또한, 특히 CXCR4에 대한 ISVD(더 구체적으로 나노바디) 또는 적어도 한 개의 상기 ISVD를 포함하는 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물일 수 있다. 상기 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물은 또한 본원에서 추가로 기재된 바와 같을 수 있고, 예를 들어 증가된 반감기(즉, 본원에 기재된 바와 같이, 예를 들어, 인간 피험체에서 적어도 1일, 바람직하게는 적어도 3일, 더 바람직하게는 적어도 7일, 예를 들어 적어도 10일의 - t1/2 베타로 나타내는- 반감기)를 가질 수 있고, 상기 목적을 위해 예를 들어 혈청 알부민 결합 나노바디를 포함할 수 있고, 이것은 또한 본 발명의 (또한, 본원에 기재된) 혈청 알부민 결합 나노바디일 수 있다.

[0618] 또한, 상기 ISVD는 특히 상기 ISVD가 (또한, 본원에서 추가로 기재된 바와 같이) 상기를 포함하는 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물의 C-말단부를 형성할 때 적합하게는 (본원 및 WO 12/175741호에 추가로 기재된) C-말단 연장부를 가질 수 있다.

[0619] 한 바람직한 측면에서, CXCR4에 대한 본 발명의 VH 도메인은 (i) (바람직한) 서열 번호 245의 서열이거나 서열 번호 245의 서열과 단지 한 개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR1 서열; (ii) (바람직한) 서열 번호 246의 서열이거나 서열 번호 246의 서열과 단지 1 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR2 서열; 및 (iii) (바람직한) 서열 번호 247의 서열이거나 서열 번호 247의 서열과 단지 1 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR3 서열을 포함한다.

[0620] 더 바람직하게는, 상기 측면에 따른 CXCR4에 대한 본 발명의 VH 도메인에서, (i) CDR1은 서열 번호 245이고; (ii) CDR2는 서열 번호 246이고; (iii) CDR3은 서열 번호 247이다.

[0621] 한 특정 측면에서, CXCR4에 대한 본 발명의 나노바디는 서열 번호 244의 나노바디의 (서열 번호 244와 적어도 90% 서열 동일성, 예를 들어 적어도 95% 서열 동일성을 갖는) 변이체로서,

[0622] - 위치 11의 아미노산 잔기가 바람직하게는 L, V 또는 K로부터 선택되고(가장 바람직하게는 V이고);

[0623] - 위치 14의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0624] - 위치 41의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0625] - 위치 89의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, V 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0626] - 위치 108의 아미노산 잔기가 바람직하게는 Q 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0627] - 위치 110의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되고;

[0628] - 위치 112의 아미노산 잔기가 바람직하게는 S, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되어서,

[0629] (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의

임의의 적합한 조합인 변이체이다. 상기 ISV의 CDR은 바람직하게는 앞선 두 문단에 정의된 바와 같다.

[0630] 또 다른 바람직한 측면에서, CXCR4에 대한 본 발명의 VH 도메인은 (i) (바람직한) 서열 번호 263의 서열이거나 서열 번호 263의 서열과 단지 한 개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR1 서열; (ii) (바람직한) 서열 번호 264의 서열이거나 서열 번호 264의 서열과 단지 1 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR2 서열; 및 (iii) (바람직한) 서열 번호 265의 서열이거나 서열 번호 265의 서열과 단지 1 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR3 서열을 포함한다.

[0631] 더 바람직하게는, 상기 측면에 따른 CXCR4에 대한 본 발명의 VH 도메인에서, (i) CDR1은 서열 번호 263이고; (ii) CDR2는 서열 번호 264이고; (iii) CDR3은 서열 번호 265이다.

[0632] 한 특정 측면에서, CXCR4에 대한 본 발명의 나노바디는 서열 번호 262의 나노바디의 (서열 번호 262과 적어도 90% 서열 동일성, 예를 들어 적어도 95% 서열 동일성을 갖는) 변이체로서,

[0633] - 위치 11의 아미노산 잔기가 바람직하게는 L, V 또는 K로부터 선택되고(가장 바람직하게는 V이고);

[0634] - 위치 14의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0635] - 위치 41의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0636] - 위치 89의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, V 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0637] - 위치 108의 아미노산 잔기가 바람직하게는 Q 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0638] - 위치 110의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되고;

[0639] - 위치 112의 아미노산 잔기가 바람직하게는 S, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되어서,

[0640] (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의 임의의 적합한 조합인 변이체이다. 또한, 상기 ISV의 CDR은 바람직하게는 앞선 두 문단에 정의된 바와 같다.

[0641] CXCR4에 대한 본 발명의 나노바디의 일부 특히 바람직하지만 비제한적인 예는 서열 번호 248 내지 261로서 [도 15a] 및 서열 번호 266 내지 279로서 [도 15b]에 열거되어 있으며, 이들 나노바디 각각은 본 발명의 추가적인 측면을 형성한다.

[0642] 또한, 본 발명은 서열 번호 248 내지 261 및/또는 266 내지 279의 본 발명의 나노바디의 적어도 한 개(예를 들어 1, 2, 또는 3개)를 포함하는 CXCR4에 대한 본 발명의 화합물에 관한 것이다. CXCR4에 대한 본 발명의 상기 화합물은 또한 본원에서 추가로 기재된 바와 같을 수 있고, 따라서, 예를 들어 적합한 링커를 포함할 수 있고, 본원에 기재된 C-말단 연장부를 포함할 수 있고, (예를 들어 그들이 인간 혈청 알부민에 대한 나노바디, 예를 들어 (바람직하게는) 인간 혈청 알부민에 대한 본 발명의 나노바디를 포함하기 때문에) 반감기가 연장될 수 있다. 하기 표 U를 참고한다.

[0643] 예를 들어 WO 2009/138519호, WO 2011/042398호 및 WO 2011/161266호에 기재된 바와 같이, CXCR4에 대한 나노바디 기반 화합물의 특히 바람직한 부류는 이중 파르토프 화합물이다. 따라서, 본 발명의 한 측면에서, CXCR4에 대한 본 발명의 화합물은 서열 번호 244이거나 (바람직하게는) 서열 번호 244로부터 유래한 본 발명의 (본 실시예 11에 기재된) ISV인 한 개의 ISV, 및 서열 번호 262이거나 (바람직하게는) 서열 번호 262로부터 유래한 본 발명의 (본 실시예 11에 기재된) ISV인 한 개의 ISV를 포함하는 이중 파라토프 구조물이며, 단, 상기 ISV 중 적어도 한 개 (바람직하게는 둘 다)는 본 발명의 ISV이다. 또한, 상기 이중 파라토프 구조물은 (즉, 혈청 알부민 결합 ISV에 의해) 반감기가 연장될 수 있다. 상기 이중 파라토프 구조물의 일부 구체적인 예는 서열 번호 595 내지 603에 제시된다.

[0644] CXCR-4에 대한 본 발명의 화합물의 일부 특별하게 바람직한 예는 서열 번호 595 내지 603으로서 [도 25]에 제시되며, 상기 화합물의 각각은 본 발명의 추가적인 측면을 형성한다. 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은 CXCR-4에 대한 폴리펩티드이며 서열 번호 595 내지 603으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드에 관한 것이다. 더 일반적으로, CXCR-4에 대한 본 발명의 화합물은 본 발명의 ISV를 포함하는 것을 제외하고는 WO 2009/138519호, WO 2011/042398호 및 WO 2011/161266호 WO 2011/144749호에 기재된 바와 같을 수 있다. 또한, 그들은 WO 2009/138519호, WO 2011/042398호 및 WO 2011/161266호에 기재된 목적에 사용될 수 있다.

[0645] <표 U>

CXCR-4에 대한 본 발명의 화합물의 예

폴리펩티드/구조물(1)	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
1 가	[CXCR-4]	[CXCR-4] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열
1 가/ C-말단 연장부	[CXCR-4]-X(n)	[CXCR-4] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열
1 가/ 반감기 연장	[CXCR-4]- L_1 –[SA] [SA]- L_1 –[CXCR-4]	[CXCR-4] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조)
1 가/ 반감기 연장/C-말단 연장부	[CXCR-4] - L_1 - [SA]-X(n) [SA]- L_1-[CXCR-4] -X(n)	[CXCR-4] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조)
2 가(2)	[CXCR-4]- L_1-[CXCR-4]	존재하는 적어도 한 개의 [CXCR-4] 는 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 (4) L_1 = (하기 범례 참조)

[0646]

표 U (계속)

폴리펩티드/ 구조물([1])	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
2 가/ C-말단 연장부([2])	[CXCR-4]- L_1-[CXCR-4] -X(n)	존재하는 적어도 한 개의 [CXCR-4] 는 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) L_1 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조)
2 가/ 반감기 연장([2])	[CXCR-4]- L_1-[CXCR-4]- L_2-[SA] [CXCR-4]- L_1-[SA]- L_2-[CXCR-4] [SA]- L_1-[CXCR-4]- L_2-[CXCR-4]	존재하는 적어도 한 개의 [CXCR-4] 는 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조)
2 가/ 반감기 연장/ C-말단 연장부([2])	[CXCR-4]- L_1-[CXCR-4]- L_2-[SA] -X(n) [CXCR-4]- L_1-[SA]- L_2-[CXCR-4] -X(n) [SA]- L_1-[CXCR-4]- L_2-[CXCR-4] -X(n)	존재하는 적어도 한 개의 [CXCR-4] 는 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조)

등록특허 10-2827683

표 U (계속)

폴리펩티드/ 구조물([1])	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
이중 특이적 ([3])	[CXCR-4]- L_1-[Nb] [Nb]- L_1-[CXCR-4] [CXCR-4]- L_1- [CXCR-4]- L_2-[Nb] [CXCR-4]- L_1- [Nb]- L_2-[CXCR-4] [Nb]- L_1- [CXCR-4]- L_2-[CXCR-4]	존재하는 적어도 한 개의 [CXCR-4] 는 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)
이중 특이적/ C-말단 연장부 (3)	[CXCR-4]- L_1-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[CXCR-4] -X(n) [CXCR-4]- L_1- [CXCR-4]- L_2-[Nb] -X(n) [CXCR-4]- L_1- [Nb]- L_2-[CXCR-4] -X(n) [Nb]- L_1- [CXCR-4]- L_2-[CXCR-4] -X(n)	존재하는 적어도 한 개의 [CXCR-4] 는 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)
이중 특이적/ 반감기 연장 ([3])	[CXCR-4]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] [CXCR-4]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[CXCR-4] [Nb]- L_1-[CXCR-4] - L_2-[SA] [SA]- L_1-[CXCR-4] - L_2-[Nb] [SA]- L_1-[Nb] - L_2-[CXCR-4]	존재하는 적어도 한 개의 [CXCR-4] 는 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1, L_2, L_3(하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)

등록특허 10-2827683

표 U (계속)

폴리펩티드/ 구조물([1])	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
이중 특이적/ 반감기 연장 ([3])	[CXCR-4]- L_1- [CXCR-4]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] [Nb]- L_1- [CXCR-4]- L_2-[CXCR-4] - L_3-[SA] [SA]-L_1-[CXCR-4]- L_2- [CXCR-4]- L_3-[Nb] [SA]-L_1-[CXCR-4]- L_2- [Nb]- L_3-[CXCR-4] [CXCR-4]- L_1- [Nb]- L_2-[CXCR-4]-L_3-[SA]	존재하는 적어도 한 개의 [CXCR-4] 는 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1, L_2, L_3(하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)
이중 특이적/ 반감기 연장/ C-말단 연장부 ([3])	[CXCR-4]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] -X(n) [CXCR-4]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[CXCR-4] -X(n) [Nb]- L_1-[CXCR-4] - L_2-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[CXCR-4] - L_2-[Nb] -X(n) [SA]- L_1- [Nb] - L_2-[CXCR-4] -X(n) [CXCR-4]- L_1- [CXCR-4]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] -X(n) [Nb]- L_1- [CXCR-4]- L_2-[CXCR-4] - L_3-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[CXCR-4]- L_2- [CXCR-4]- L_3-[Nb] -X(n) [SA]- L_1-[CXCR-4]- L_2- [Nb]- L_3-[CXCR-4]-X(n) [CXCR-4]- L_1- [Nb]- L_2-[CXCR-4] -L_3 -[SA]-X(n)	존재하는 적어도 한 개의 [CXCR-4] 는 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1, L_2, L_3(하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)

등록특허 10-2827683

표 U (계속)

범례: - [SA] 는 (인간) 혈청 알부민에 대한 ISV, 바람직하게는 (인간) 혈청 알부민에 대한 본 발명의 ISV, 더 바람직하게는 서열 번호 46 또는 61 중 하나 또는 더욱더 바람직하게는 서열 번호 47, 54, 62, 69, 78, 86, 109, 116, 123, 130 또는 496 내지 513 의 본 발명의 ISVD 중 하나이다. - L_1, L_2 및 L_3 각각은 (독립적으로) 적합한 링커이다. L_1, L_2 및 L_3 각각은 (독립적으로) 존재하거나 존재하지 않을 수 있다. 적합한 링커의 비제한적인 예는 본원에 언급된 gly-ser 링커, 예를 들어 9GS, 30GS 또는 35GS 링커이다. - X(n) = 본원 및/또는 WO 12/175741 호에 기재된 C-말단 연장부와 같은 C-말단 연장부 - [Nb]는 또 다른 치료 표적에 대한 ISV이다.
비고: (1) 상기 표에서, - *"1 가"* 는 일반적으로 CXCR-4 에 대한 단일 ISV 를 포함하는 폴리펩티드/구조물을 언급한다. 또한, 이들은 반감기 연장 ISV(예를 들어 혈청 알부민에 대한 ISV)를 포함할 수 있다. - *"2 가"* 는 일반적으로 CXCR-4 에 대한 두 개의 (동일하거나 상이할 수 있는) ISV 를 포함하는 폴리펩티드/구조물을 언급한다. 또한, 이들은 반감기 연장 ISV(예를 들어 혈청 알부민에 대한 ISV)를 포함할 수 있다. - *"이중 특이적"* 는 일반적으로 CXCR-4 에 대한 적어도 한 개(예를 들어 1 또는 2 개)의 ISV 및 치료 표적에 대한 적어도 한 개(예를 들어 1 또는 2 개)의 기타 ISV 를 포함하는 폴리펩티드/구조물을 언급한다. 또한, 이들은 반감기 연장 ISV(예를 들어 혈청 알부민에 대한 ISV)를 포함할 수 있다. - 상기 표에 기재된 폴리펩티드/구조물에서, 존재하는 CXCR-4 에 대한 적어도 한 개의 ISV 는 본 발명의 ISV 이고, 바람직하게는 상기 폴리펩티드/구조물에 존재하는 CXCR-4 에 대한 모든 ISV 는 본 발명의 ISV 이다. 또한, 반감기 연장 ISV 및/또는 또 다른 치료 표적에 대한 ISV 가 상기 폴리펩티드/구조물에 존재할 때, 또한, 상기 각각(바람직하게는 상기 모두)은 본 발명의 ISV 일 수 있다(바람직하게는 본 발명의 ISV 이다). (2): 상기 표에 모든 *"2 가"* 구조물은 또한 CXCR-4 에 대한 적어도 두 개(예를 들어 두 개)의 ISV 를 포함하는 것을 의미하는 이중 파라토프일 수 있으며, 이는 CXCR-4 상에 상이한 에피토프에 대한 것이다. (3): 숙련자에 자명하듯이 열거된 것 이외/또 다른 이중 특이적 구조물은 언급된 빌딩 블록 및 링커를 이용하여 제조될 수 있다. (4) 바람직하게는, 존재하는 각 [CXCR-4]는 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 로부터 독립적으로 선택된다. 또한, 존재하는 [CXCR-4]는 동일하거나 상이할 수 있으며, 이중 파라토프 폴리펩티드/구조물에서 CXCR-4 상에 상이한 에피토프에 대한 것일 것이다. (5) 서열 번호를 참고하여 본 열에서 언급된 각 폴리펩티드/구조물은 본 발명의 각각의 특정 측면을 형성한다.

[0647]

[0648] 실시예 12: HER-3에 대한 VH 도메인(구체적으로 나노바디) 및 상기를 포함하는 본 발명의 화합물

[0649] 한 특정 측면에서, 본 발명의 VH 도메인(구체적으로 본 발명의 ISVD, 더 구체적으로 본 발명의 나노바디) 및 본 발명의 화합물은 HER-3에 대한 것일 수 있다.

[0650] HER-3에 대한 본 발명의 상기 VH 도메인은 일반적으로 (i) 적합하게는 본원에 기재된 본 발명의 아미노산 잔기/돌연변이를 포함하는 적합한 골격 서열; 및 (ii) 본 발명의 VH 도메인이 HER-3에 특이적으로 결합하도록 하는 CDR 서열을 포함할 것이다. 게다가, HER-3에 대한 본 발명의 상기 VH 도메인은 또한, 특히 상기 VH 도메인이 1 가이거나 (또한, 본원에서 추가로 기재된 바와 같이) 상기 VH 도메인이 존재하는 본 발명의 화합물의 C-말단부를 형성할 때, 적합하게는 본원에 기재된 C-말단 연장부를 포함할 수 있다. HER-3에 대한 본 발명의 상기 VH 도메인은 또한 본원에 추가로 기재된 바와 같을 수 있으며, 특히 ISVD일 수 있다.

[0651] 또한, 본원에 기재된 본 발명의 기타 측면 및 실시양태에서와 같이, 특정 ISVD(예를 들어 본 실시예에 기재된 HER-3에 대한 ISVD) 또는 상기를 포함하는 화합물을 "본 발명에 따른다" 또는 "본원에 추가로 기재된 바와 같다"라고 말할 때, 달리 명백하게 명시되지 않거나 구체적인 기술적 문맥에서 달리 요구하지 않는다면, 본 발명의 ISVD 또는 화합물에 대해 본원에서 일반적으로 기재된 바람직한 측면/실시양태 및 바람직한 것들은 또한 상기 특정 ISVD 또는 화합물에 각각 구체적으로 적용된다.

[0652] 따라서, 특정 측면에서, 본 발명은 HER-3에 대한 VH 도메인(특히 ISVD)으로서, (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의 임의의 적합한 조합인 VH 도메인에 관한 것이다. 구체적으로, HER-3에 대한 상기 VH 도메인에서,

[0653] - 위치 11의 아미노산 잔기가 바람직하게는 L, V 또는 K로부터 선택되고(가장 바람직하게는 V이고);

[0654] - 위치 14의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0655] - 위치 41의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0656] - 위치 89의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, V 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0657] - 위치 108의 아미노산 잔기가 바람직하게는 Q 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0658] - 위치 110의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되고;

[0659] - 위치 112의 아미노산 잔기가 바람직하게는 S, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되어서,

[0660] (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의 임의의 적합한 조합이다.

[0661] 또한, HER-3에 대한 본 발명의 VH 도메인은 본원에서 기재된 바와 같을 수 있고, 또한, 특히 HER-3에 대한 ISVD (더 구체적으로 나노바디) 또는 적어도 한 개의 상기 ISVD를 포함하는 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물일 수 있다. 상기 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물은 또한 본원에서 추가로 기재된 바와 같을 수 있고, 예를 들어 증가된 반감기(즉, 본원에 기재된 바와 같이, 예를 들어, 인간 피험체에서 적어도 1일, 바람직하게는 적어도 3일, 더 바람직하게는 적어도 7일, 예를 들어 적어도 10일의 - t1/2 베타로 나타내는- 반감기)를 가질 수 있고, 상기 목적을 위해 예를 들어 혈청 알부민 결합 나노바디를 포함할 수 있고, 이것은 또한 본 발명의 (또한, 본원에 기재된) 혈청 알부민 결합 나노바디일 수 있다.

[0662] 또한, 상기 ISVD는 특히 상기 ISVD가 (또한, 본원에서 추가로 기재된 바와 같이) 상기를 포함하는 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물의 C-말단부를 형성할 때 적합하게는 (본원 및 WO 12/175741호에 추가로 기재된) C-말단 연장부를 가질 수 있다.

[0663] 한 바람직한 측면에서, HER-3에 대한 본 발명의 VH 도메인은 (i) (바람직한) 서열 번호 281의 서열이거나 서열 번호 281의 서열과 단지 한 개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR1 서열; (ii) (바람직한) 서열 번호 282의 서열이거나 서열 번호 282의 서열과 단지 1 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR2 서열; 및 (iii) (바람직한) 서열 번호 283의 서열이거나 서열 번호 283의 서열과 단지 1 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR3 서열을 포함한다.

[0664] 더 바람직하게는, 상기 측면에 따른 HER-3에 대한 본 발명의 VH 도메인에서, (i) CDR1은 서열 번호 281이고; (ii) CDR2는 서열 번호 282이고; (iii) CDR3은 서열 번호 283이다.

[0665] 한 특정 측면에서, HER-3에 대한 본 발명의 나노바디는 서열 번호 280의 나노바디의 (서열 번호 280과 적어도 90% 서열 동일성, 예를 들어 적어도 95% 서열 동일성을 갖는) 변이체로서,

[0666] - 위치 11의 아미노산 잔기가 바람직하게는 L, V 또는 K로부터 선택되고(가장 바람직하게는 V이고);

[0667] - 위치 14의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0668] - 위치 41의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0669] - 위치 89의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, V 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0670] - 위치 108의 아미노산 잔기가 바람직하게는 Q 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0671] - 위치 110의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되고;

[0672] - 위치 112의 아미노산 잔기가 바람직하게는 S, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되어서,

[0673] (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의

임의의 적합한 조합인 변이체이다. 상기 ISV의 CDR은 바람직하게는 앞선 두 문단에 정의된 바와 같다.

[0674] 또 다른 바람직한 측면에서, HER-3에 대한 본 발명의 VH 도메인은 (i) (바람직한) 서열 번호 299의 서열이거나 서열 번호 299의 서열과 단지 한 개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR1 서열; (ii) (바람직한) 서열 번호 300의 서열이거나 서열 번호 300의 서열과 단지 1 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR2 서열; 및 (iii) (바람직한) 서열 번호 301의 서열이거나 서열 번호 301의 서열과 단지 1 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR3 서열을 포함한다.

[0675] 더 바람직하게는, 상기 측면에 따른 HER-3에 대한 본 발명의 VH 도메인에서, (i) CDR1은 서열 번호 299이고; (ii) CDR2는 서열 번호 300이고; (iii) CDR3은 서열 번호 301이다.

[0676] 한 특정 측면에서, HER-3에 대한 본 발명의 나노바디는 서열 번호 298의 나노바디의 (서열 번호 298과 적어도 90% 서열 동일성, 예를 들어 적어도 95% 서열 동일성을 갖는) 변이체로서,

[0677] - 위치 11의 아미노산 잔기가 바람직하게는 L, V 또는 K로부터 선택되고(가장 바람직하게는 V이고);

[0678] - 위치 14의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0679] - 위치 41의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0680] - 위치 89의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, V 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0681] - 위치 108의 아미노산 잔기가 바람직하게는 Q 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0682] - 위치 110의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되고;

[0683] - 위치 112의 아미노산 잔기가 바람직하게는 S, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되어서,

[0684] (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의 임의의 적합한 조합인 변이체이다. 또한, 상기 ISV의 CDR은 바람직하게는 앞선 두 문단에 정의된 바와 같다.

[0685] HER-3에 대한 본 발명의 나노바디의 일부 특히 바람직하지만 비제한적인 예는 서열 번호 284 내지 297로서 [도 16a] 및 서열 번호 302 내지 315로서 [도 16b]에 각각 열거되어 있으며, 이들 나노바디 각각은 본 발명의 추가적인 측면을 형성한다.

[0686] 또한, 본 발명은 서열 번호 284 내지 297 및/또는 302 내지 315의 본 발명의 나노바디의 적어도 한 개(예를 들어 1, 2, 또는 3개)를 포함하는 HER-3에 대한 본 발명의 화합물에 관한 것이다. HER-3에 대한 본 발명의 상기 화합물은 또한 본원에서 추가로 기재된 바와 같을 수 있고, 따라서, 예를 들어 적합한 링커를 포함할 수 있고, 본원에 기재된 C-말단 연장부를 포함할 수 있고, (예를 들어 그들이 인간 혈청 알부민에 대한 나노바디, 예를 들어 (바람직하게는) 인간 혈청 알부민에 대한 본 발명의 나노바디를 포함하기 때문에) 반감기가 연장될 수 있다. 하기 표 V를 참고한다.

[0687] 예를 들어 WO 2011/144749호에 기재된 바와 같이, HER-3에 대한 나노바디 기반 화합물의 특히 바람직한 부류는 이중 파라토프 화합물이다. 따라서, 본 발명의 한 측면에서, HER-3에 대한 본 발명의 화합물은 서열 번호 280이거나 (바람직하게는) 서열 번호 280으로부터 유래한 본 발명의 (본 실시예 12에 기재된) ISV인 한 개의 ISV, 및 서열 번호 298이거나 (바람직하게는) 서열 번호 298로부터 유래한 본 발명의 (본 실시예 12에 기재된) ISV인 한 개의 ISV를 포함하는 이중 파라토프 구조물이며, 단, 상기 ISV 중 적어도 한 개 (바람직하게는 둘 다)는 본 발명의 ISV이다. 또한, 상기 이중 파라토프 구조물은 (즉, 혈청 알부민 결합 ISV에 의해) 반감기가 연장될 수 있다. 상기 이중 파라토프 구조물의 일부 구체적인 예는 서열 번호 604 내지 639에 제시된다.

[0688] HER-3에 대한 본 발명의 화합물의 일부 특히 바람직한 예는 서열 번호 604 내지 639로서 [도 26]에 제시되며, 상기 화합물의 각각은 본 발명의 추가적인 측면을 형성한다. 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은 HER-3에 대한 폴리펩티드이며 서열 번호 604 내지 639로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드에 관한 것이다. 더 일반적으로, HER-3에 대한 본 발명의 화합물은 본 발명의 ISV를 포함하는 것을 제외하고는 WO 2011/144749호에 기재된 바와 같을 수 있다. 또한, 그들은 WO 2011/144749호에 기재된 목적에 사용될 수 있다.

[0689] <표 V>

HER-3에 대한 본 발명의 화합물의 예

폴리펩티드/구조물(1)	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
1 가	[HER-3]	[HER-3] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열
1 가/ C-말단 연장부	[HER-3]-X(n)	[HER-3] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열
1 가/ 반감기 연장	[HER-3]- L_1 –[SA] [SA]- L_1 –[HER-3]	[HER-3] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조)
1 가/ 반감기 연장/C-말단 연장부	[HER-3] - L_1 - [SA]-X(n) [SA]- L_1-[HER-3] -X(n)	[HER-3] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조)
2 가(2)	[HER-3]- L_1-[HER-3]	존재하는 적어도 한 개의 [HER-3] 은 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 (4) L_1 = (하기 범례 참조)

[0690]

표 V (계속)

폴리펩티드/ 구조물([1])	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
2 가/ C-말단 연장부([2])	[HER-3]- L_1-[HER-3] -X(n)	존재하는 적어도 한 개의 [HER-3] 은 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) L_1 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조)
2 가/ 반감기 연장([2])	[HER-3]- L_1-[HER-3]- L_2-[SA] [HER-3]- L_1-[SA]- L_2-[HER-3] [SA]- L_1-[HER-3]- L_2-[HER-3]	존재하는 적어도 한 개의 [HER-3] 은 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조)
2 가/ 반감기 연장/ C-말단 연장부([2])	[HER-3]- L_1-[HER-3]- L_2-[SA] -X(n) [HER-3]- L_1-[SA]- L_2-[HER-3] -X(n) [SA]- L_1-[HER-3]- L_2-[HER-3] -X(n)	존재하는 적어도 한 개의 [HER-3] 은 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조)

등록특허 10-2827683

표 V (계속)

폴리펩티드/ 구조물([1])	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
이중 특이적 ([3])	[HER-3]- L_1-[Nb] [Nb]- L_1-[HER-3] [HER-3]- L_1- [HER-3]- L_2-[Nb] [HER-3]- L_1- [Nb]- L_2-[HER-3] [Nb]- L_1- [HER-3]- L_2-[HER-3]	존재하는 적어도 한 개의 [HER-3] 은 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)
이중 특이적/ C-말단 연장부 (3)	[HER-3]- L_1-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[HER-3] -X(n) [HER-3]- L_1- [HER-3]- L_2-[Nb] -X(n) [HER-3]- L_1- [Nb]- L_2-[HER-3] -X(n) [Nb]- L_1- [HER-3]- L_2-[HER-3] -X(n)	존재하는 적어도 한 개의 [HER-3] 은 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)
이중 특이적/ 반감기 연장 ([3])	[HER-3]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] [HER-3]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[HER-3] [Nb]- L_1-[HER-3] - L_2-[SA] [SA]- L_1-[HER-3] - L_2-[Nb] [SA]- L_1-[Nb] - L_2-[HER-3]	존재하는 적어도 한 개의 [HER-3] 은 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1, L_2, L_3(하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)

등록특허 10-2827683

표 V (계속)

폴리펩티드/ 구조물([1])	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
이중 특이적/ 반감기 연장 ([3])	[HER-3]- L_1- [HER-3]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] [Nb]- L_1- [HER-3]- L_2-[HER-3] - L_3-[SA] [SA]-L_1-[HER-3]- L_2- [HER-3]- L_3-[Nb] [SA]-L_1-[HER-3]- L_2- [Nb]- L_3-[HER-3] [HER-3]- L_1- [Nb]- L_2-[HER-3]-L_3-[SA]	존재하는 적어도 한 개의 [HER-3] 은 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1, L_2, L_3(하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)
이중 특이적/ 반감기 연장/ C-말단 연장부 ([3])	[HER-3]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] -X(n) [HER-3]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[HER-3] -X(n) [Nb]- L_1-[HER-3] - L_2-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[HER-3] - L_2-[Nb] -X(n) [SA]- L_1- [Nb] - L_2-[HER-3] -X(n) [HER-3]- L_1- [HER-3]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] -X(n) [Nb]- L_1- [HER-3]- L_2-[HER-3] - L_3-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[HER-3]- L_2- [HER-3]- L_3-[Nb] -X(n) [SA]- L_1-[HER-3]- L_2- [Nb]- L_3-[HER-3]-X(n) [HER-3]- L_1- [Nb]- L_2-[HER-3] -L_3 -[SA]-X(n)	존재하는 적어도 한 개의 [HER-3] 은 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1, L_2, L_3(하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)

등록특허 10-2827683

표 V (계속)

범례:

- [SA] 는 (인간) 혈청 알부민에 대한 ISV, 바람직하게는 (인간) 혈청 알부민에 대한 본 발명의 ISV, 더 바람직하게는 서열 번호 46 또는 61 중 하나 또는 더욱더 바람직하게는 서열 번호 47, 54, 62, 69, 78, 86, 109, 116, 123, 130 또는 496 내지 513 의 본 발명의 ISVD 중 하나이다.
- L_1, L_2 및 L_3 각각은 (독립적으로) 적합한 링커이다. L_1, L_2 및 L_3 각각은 (독립적으로) 존재하거나 존재하지 않을 수 있다. 적합한 링커의 비제한적인 예는 본원에 언급된 gly-ser 링커, 예를 들어 9GS, 30GS 또는 35GS 링커이다.
- X(n) = 본원 및/또는 WO 12/175741 호에 기재된 C-말단 연장부와 같은 C-말단 연장부
- [Nb]는 또 다른 치료 표적에 대한 ISV 이다.

비고:

(1) 상기 표에서,

- *"1 가"* 는 일반적으로 HER-3 에 대한 단일 ISV 를 포함하는 폴리펩티드/구조물을 언급한다. 또한, 이들은 반감기 연장 ISV(예를 들어 혈청 알부민에 대한 ISV)를 포함할 수 있다.
- *"2 가"* 는 일반적으로 HER-3 에 대한 두 개의 (동일하거나 상이할 수 있는) ISV 를 포함하는 폴리펩티드/구조물을 언급한다. 또한, 이들은 반감기 연장 ISV(예를 들어 혈청 알부민에 대한 ISV)를 포함할 수 있다.
- *"이중 특이적"* 는 일반적으로 HER-3 에 대한 적어도 한 개(예를 들어 1 또는 2 개)의 ISV 및 치료 표적에 대한 적어도 한 개(예를 들어 1 또는 2 개)의 기타 ISV 를 포함하는 폴리펩티드/구조물을 언급한다. 또한, 이들은 반감기 연장 ISV(예를 들어 혈청 알부민에 대한 ISV)를 포함할 수 있다.
- 상기 표에 기재된 폴리펩티드/구조물에서, 존재하는 HER-3 에 대한 적어도 한 개의 ISV 는 본 발명의 ISV 이고, 바람직하게는 상기 폴리펩티드/구조물에 존재하는 HER-3 에 대한 모든 ISV 는 본 발명의 ISV 이다. 또한, 반감기 연장 ISV 및/또는 또 다른 치료 표적에 대한 ISV 가 상기 폴리펩티드/구조물에 존재할 때, 또한, 상기 각각(바람직하게는 상기 모두)은 본 발명의 ISV 일 수 있다(바람직하게는 본 발명의 ISV 이다).

(2): 상기 표에 모든 *"2 가"* 구조물은 또한 HER-3 에 대한 적어도 두 개(예를 들어 두 개)의 ISV 를 포함하는 것을 의미하는 이중 파라토프일 수 있으며, 이는 HER-3 상에 상이한 에피토프에 대한 것이다.

(3): 숙련자에 자명하듯이 열거된 것 이외/또 다른 이중 특이적 구조물은 언급된 빌딩 블록 및 링커를 이용하여 제조될 수 있다.

(4) 바람직하게는, 존재하는 각 [HER-3]은 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 로부터 독립적으로 선택된다. 또한, 존재하는 [HER-3]은 동일하거나 상이할 수 있으며, 이중 파라토프 폴리펩티드/구조물에서 HER-3 상에 상이한 에피토프에 대한 것일 것이다.

(5) 서열 번호를 참고하여 본 열에서 언급된 각 폴리펩티드/구조물은 본 발명의 각각의 특정 측면을 형성한다.

[0691]

[0692] 실시예 13: TNF에 대한 VH 도메인(구체적으로 나노바디) 및 상기를 포함하는 본 발명의 화합물

[0693] 한 특정 측면에서, 본 발명의 VH 도메인(구체적으로 본 발명의 ISVD, 더 구체적으로 본 발명의 나노바디) 및 본 발명의 화합물은 TNF에 대한 것일 수 있다.

[0694] TNF에 대한 본 발명의 상기 VH 도메인은 일반적으로 (i) 적합하게는 본원에 기재된 본 발명의 아미노산 잔기/돌연변이를 포함하는 적합한 골격 서열; 및 (ii) 본 발명의 VH 도메인이 TNF에 특이적으로 결합하도록 하는 CDR 서열을 포함할 것이다. 게다가, TNF에 대한 본 발명의 상기 VH 도메인은 또한, 특히 상기 VH 도메인이 1가이거나 (또한, 본원에서 추가로 기재된 바와 같이) 상기 VH 도메인이 존재하는 본 발명의 화합물의 C-말단부를 형성할 때, 적합하게는 본원에 기재된 C-말단 연장부를 포함할 수 있다. TNF에 대한 본 발명의 상기 VH 도메인은 또한 본원에 추가로 기재된 바와 같을 수 있으며, 특히 ISVD일 수 있다.

[0695] 또한, 본원에 기재된 본 발명의 기타 측면 및 실시양태에서와 같이, 특정 ISVD(예를 들어 본 실시예에 기재된 TNF에 대한 ISVD) 또는 상기를 포함하는 화합물을 "본 발명에 따른다" 또는 "본원에 추가로 기재된 바와 같다"라고 말할 때, 달리 명백하게 명시되지 않거나 구체적인 기술적 문맥에서 달리 요구하지 않는다면, 본 발명의 ISVD 또는 화합물에 대해 본원에서 일반적으로 기재된 바람직한 측면/실시양태 및 바람직한 것들은 또한 상기 특정 ISVD 또는 화합물에 각각 구체적으로 적용된다.

[0696] 따라서, 특정 측면에서, 본 발명은 TNF에 대한 VH 도메인(특히 ISVD)으로서, (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의 임의의 적합한 조합인 VH 도메인에 관한 것이다. 구체적으로, TNF에 대한 상기 VH 도메인에서,

[0697] - 위치 11의 아미노산 잔기가 바람직하게는 L, V 또는 K로부터 선택되고(가장 바람직하게는 V이고);

[0698] - 위치 14의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0699] - 위치 41의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0700] - 위치 89의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, V 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0701] - 위치 108의 아미노산 잔기가 바람직하게는 Q 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0702] - 위치 110의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되고;

[0703] - 위치 112의 아미노산 잔기가 바람직하게는 S, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되어서,

[0704] (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의 임의의 적합한 조합이다.

[0705] 또한, TNF에 대한 본 발명의 VH 도메인은 본원에서 기재된 바와 같을 수 있고, 또한, 특히 TNF에 대한 ISVD (더 구체적으로 나노바디) 또는 적어도 한 개의 상기 ISVD를 포함하는 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물일 수 있다. 상기 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물은 또한 본원에서 추가로 기재된 바와 같을 수 있고, 예를 들어 증가된 반감기(즉, 본원에 기재된 바와 같이, 예를 들어, 인간 피험체에서 적어도 1일, 바람직하게는 적어도 3일, 더 바람직하게는 적어도 7일, 예를 들어 적어도 10일의 - t1/2 베타로 나타내는 - 반감기)를 가질 수 있고, 상기 목적을 위해 예를 들어 혈청 알부민 결합 나노바디를 포함할 수 있고, 이것은 또한 본 발명의 (또한, 본원에 기재된) 혈청 알부민 결합 나노바디일 수 있다.

[0706] 또한, 상기 ISVD는 특히 상기 ISVD가 (또한, 본원에서 추가로 기재된 바와 같이) 상기를 포함하는 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물의 C-말단부를 형성할 때 적합하게는 (본원 및 WO 12/175741호에 추가로 기재된) C-말단 연장부를 가질 수 있다.

[0707] 한 바람직한 측면에서, TNF에 대한 본 발명의 VH 도메인은 (i) (바람직한) 서열 번호 317의 서열이거나 서열 번호 317의 서열과 단지 한 개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR1 서열; (ii) (바람직한) 서열 번호 318의 서열이거나 서열 번호 318의 서열과 단지 1 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR2 서열; 및 (iii) (바람직한) 서열 번호 319의 서열이거나 서열 번호 319의 서열과 단지 1 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR3 서열을 포함한다.

[0708] 더 바람직하게는, 상기 측면에 따른 TNF에 대한 본 발명의 VH 도메인에서, (i) CDR1은 서열 번호 317이고; (ii) CDR2는 서열 번호 318이고; (iii) CDR3은 서열 번호 319이다.

[0709] 한 특정 측면에서, TNF에 대한 본 발명의 나노바디는 서열 번호 316의 나노바디의 (서열 번호 316과 적어도 90% 서열 동일성, 예를 들어 적어도 95% 서열 동일성을 갖는) 변이체로서,

[0710] - 위치 11의 아미노산 잔기가 바람직하게는 L, V 또는 K로부터 선택되고(가장 바람직하게는 V이고);

[0711] - 위치 14의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0712] - 위치 41의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0713] - 위치 89의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, V 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0714] - 위치 108의 아미노산 잔기가 바람직하게는 Q 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0715] - 위치 110의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되고;

[0716] - 위치 112의 아미노산 잔기가 바람직하게는 S, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되어서,

[0717] (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의

임의의 적합한 조합인 변이체이다. 상기 ISV의 CDR은 바람직하게는 앞선 두 문단에 정의된 바와 같다.

[0718] TNF에 대한 본 발명의 나노바디의 일부 특히 바람직하지만 비제한적인 예는 서열 번호 320 내지 333으로서 [도 17a]에 열거되어 있으며, 이들 나노바디 각각은 본 발명의 추가적인 측면을 형성한다.

[0719] 또한, 본 발명은 서열 번호 320 내지 333의 본 발명의 나노바디의 적어도 한 개(예를 들어 1, 2, 또는 3개)를 포함하는 TNF에 대한 본 발명의 화합물에 관한 것이다. TNF에 대한 본 발명의 상기 화합물은 또한 본원에서 추가로 기재된 바와 같을 수 있고, 따라서, 예를 들어 적합한 링커를 포함할 수 있고, 본원에 기재된 C-말단 연장부를 포함할 수 있고, (예를 들어 그들이 인간 혈청 알부민에 대한 나노바디, 예를 들어 (바람직하게는) 인간 혈청 알부민에 대한 본 발명의 나노바디를 포함하기 때문에) 반감기가 연장될 수 있다. 하기 표 W를 참고한다. 일반적으로, TNF는 다가 표적이기 때문에, 2 또는 3개의 항-TNF ISV (및 적합한 길이의 링커, WO 06/122786호 참고)을 포함하는 본 발명의 화합물이 바람직하다.

[0720] TNF에 대한 본 발명의 화합물의 일부 특별하게 바람직한 예는 서열 번호 640 내지 675로서 [도 27]에 제시되며, 상기 화합물의 각각은 본 발명의 추가적인 측면을 형성한다. 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은 TNF에 대한 폴리펩티드이며 서열 번호 640 내지 675로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드에 관한 것이다. 더 일반적으로, TNF에 대한 본 발명의 화합물은 본 발명의 ISV를 포함하는 것을 제외하고는 WO 2006/122786호에 기재된 바와 같을 수 있다. 또한, 그들은 WO 2006/122786호에 기재된 목적에 사용될 수 있다.

[0721] <표 W>

TNF에 대한 본 발명의 화합물의 예

폴리펩티드/구조물(1)	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
1 가	[TNF]	[TNF] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열
1 가/ C-말단 연장부	[TNF]-X(n)	[TNF] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열
1 가/ 반감기 연장	[TNF] - L_1 –[SA] [SA]- L_1 –[TNF]	[TNF] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조)
1 가/ 반감기 연장/C-말단 연장부	[TNF] - L_1 - [SA]-X(n) [SA]- L_1-[TNF] -X(n)	[TNF] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조)
2 가(2)	[TNF]- L_1-[TNF]	존재하는 적어도 한 개의 [TNF] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 (4) L_1 = (하기 범례 참조)

[0722]

표 W (계속)

폴리펩티드/ 구조물([1])	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
2 가/ C-말단 연장부([2])	[TNF]- L_1-[TNF] -X(n)	적어도 한 개의 [TNF] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) L_1 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조)
2 가/ 반감기 연장([2])	[TNF]- L_1-[TNF]- L_2-[SA] [TNF]- L_1-[SA]- L_2-[TNF] [SA]- L_1-[TNF]- L_2-[TNF]	존재하는 적어도 한 개의 [TNF] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조)
2 가/ 반감기 연장/ C-말단 연장부([2])	[TNF]- L_1-[TNF]- L_2-[SA] -X(n) [TNF]- L_1-[SA]- L_2-[TNF] -X(n) [SA]- L_1-[TNF]- L_2-[TNF] -X(n)	존재하는 적어도 한 개의 [TNF] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조)

등록특허 10-2827683

표 W (계속)

폴리펩티드/ 구조물([1])	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
이중 특이적 ([3])	[TNF]- L_1-[Nb] [Nb]- L_1-[TNF] [TNF]- L_1- [TNF]- L_2-[Nb] [TNF]- L_1- [Nb]- L_2-[TNF] [Nb]- L_1- [TNF]- L_2-[TNF]	존재하는 적어도 한 개의 [TNF] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)
이중 특이적/ C-말단 연장부 (3)	[TNF]- L_1-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[TNF] -X(n) [TNF]- L_1- [TNF]- L_2-[Nb] -X(n) [TNF]- L_1- [Nb]- L_2-[TNF] -X(n) [Nb]- L_1- [TNF]- L_2-[TNF] -X(n)	존재하는 적어도 한 개의 [TNF] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)
이중 특이적/ 반감기 연장 ([3])	[TNF]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] [TNF]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[TNF] [Nb]- L_1-[TNF] - L_2-[SA] [SA]- L_1-[TNF] - L_2-[Nb] [SA]- L_1-[Nb] - L_2-[TNF]	존재하는 적어도 한 개의 [TNF] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1, L_2, L_3(하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)

등록특허 10-2827683

표 W (계속)

폴리펩티드/ 구조물([1])	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
이중 특이적/ 반감기 연장 ([3])	[TNF]- L_1- [TNF]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] [Nb]- L_1- [TNF]- L_2-[TNF] - L_3-[SA] [SA]-L_1-[TNF]- L_2- [TNF]- L_3-[Nb] [SA]-L_1-[TNF]- L_2- [Nb]- L_3-[TNF] [TNF]- L_1- [Nb]- L_2-[TNF]-L_3-[SA]	존재하는 적어도 한 개의 [TNF] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1, L_2, L_3(하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)
이중 특이적/ 반감기 연장/ C-말단 연장부 ([3])	[TNF]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] -X(n) [TNF]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[TNF] -X(n) [Nb]- L_1-[TNF] - L_2-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[TNF] - L_2-[Nb] -X(n) [SA]- L_1- [Nb] - L_2-[TNF] -X(n) [TNF]- L_1- [TNF]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] -X(n) [Nb]- L_1- [TNF]- L_2-[TNF] - L_3-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[TNF]- L_2- [TNF]- L_3-[Nb] -X(n) [SA]- L_1-[TNF]- L_2- [Nb]- L_3-[TNF]-X(n) [TNF]- L_1- [Nb]- L_2-[TNF] -L_3 -[SA]-X(n)	존재하는 적어도 한 개의 [TNF] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1, L_2, L_3(하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)

등록특허 10-2827683

표 W (계속)

범례: - [SA] 는 (인간) 혈청 알부민에 대한 ISV, 바람직하게는 (인간) 혈청 알부민에 대한 본 발명의 ISV, 더 바람직하게는 서열 번호 46 또는 61 중 하나 또는 더욱더 바람직하게는 서열 번호 47, 54, 62, 69, 78, 86, 109, 116, 123, 130 또는 496 내지 513 의 본 발명의 ISVD 중 하나이다. - L_1, L_2 및 L_3 각각은 (독립적으로) 적합한 링커이다. L_1, L_2 및 L_3 각각은 (독립적으로) 존재하거나 존재하지 않을 수 있다. 적합한 링커의 비제한적인 예는 본원에 언급된 gly-ser 링커, 예를 들어 9GS, 30GS 또는 35GS 링커이다. - X(m) = 본원 및/또는 WO 12/175741 호에 기재된 C-말단 연장부와 같은 C-말단 연장부 - -[Nb]는 또 다른 치료 표적에 대한 ISV 이다.
비고: (1) 상기 표에서, - *"1 가"* 는 일반적으로 TNF에 대한 단일 ISV 를 포함하는 폴리펩티드/구조물을 언급한다. 또한, 이들은 반감기 연장 ISV(예를 들어 혈청 알부민에 대한 ISV)를 포함할 수 있다. - *"2 가"* 는 일반적으로 TNF에 대한 두 개의 (동일하거나 상이할 수 있는) ISV 를 포함하는 폴리펩티드/구조물을 언급한다. 또한, 이들은 반감기 연장 ISV(예를 들어 혈청 알부민에 대한 ISV)를 포함할 수 있다. - *"이중 특이성"* 는 일반적으로 TNF에 대한 적어도 한 개(예를 들어 1 또는 2 개)의 ISV 및 치료 표적에 대한 적어도 한 개(예를 들어 1 또는 2 개)의 기타 ISV 를 포함하는 폴리펩티드/구조물을 언급한다. 또한, 이들은 반감기 연장 ISV(예를 들어 혈청 알부민에 대한 ISV)를 포함할 수 있다. - 상기 표에 기재된 폴리펩티드/구조물에서, 존재하는 TNF에 대한 적어도 한 개의 ISV는 본 발명의 ISV이고, 바람직하게는 상기 폴리펩티드/구조물에 존재하는 TNF에 대한 모든 ISV는 본 발명의 ISV 이다. 또한, 반감기 연장 ISV 및/또는 또 다른 치료 표적에 대한 ISV 가 상기 폴리펩티드/구조물에 존재할 때, 또한, 상기 각각(바람직하게는 상기 모두)은 본 발명의 ISV 일 수 있다(바람직하게는 본 발명의 ISV 이다). (2): 상기 표에 모든 "2 가" 구조물은 또한 TNF에 대한 적어도 두 개(예를 들어 두 개)의 ISV 를 포함하는 것을 의미하는 이중 파라토프일 수 있으며, 이는 TNF 상에 상이한 에피토프에 대한 것이다. (3): 숙련자에 자명하듯이 열거된 것 이외/또 다른 이중 특이적 구조물은 언급된 빌딩 블록 및 링커를 이용하여 제조될 수 있다. (4) 바람직하게는, 존재하는 각 [TNF]는 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 로부터 독립적으로 선택된다. 또한, 존재하는 [TNF]는 동일하거나 상이할 수 있으며, 이중 파라토프 폴리펩티드/구조물에서 TNF 상에 상이한 에피토프에 대한 것일 것이다. (5) 서열 번호를 참고하여 본 열에서 언급된 각 폴리펩티드/구조물은 본 발명의 각각의 특정 측면을 형성한다.

[0723]

[0724] 실시예 14: TNF에 대한 또 다른 VH 도메인(구체적으로 나노바디) 및 상기를 포함하는 본 발명의 화합물

[0725] 한 특정 측면에서, 본 발명의 VH 도메인(구체적으로 본 발명의 ISVD, 더 구체적으로 본 발명의 나노바디) 및 본 발명의 화합물은 TNF에 대한 것일 수 있다.

[0726] TNF에 대한 본 발명의 상기 VH 도메인은 일반적으로 (i) 적합하게는 본원에 기재된 본 발명의 아미노산 잔기/돌연변이를 포함하는 적합한 골격 서열; 및 (ii) 본 발명의 VH 도메인이 TNF에 특이적으로 결합하도록 하는 CDR 서열을 포함할 것이다. 게다가, TNF에 대한 본 발명의 상기 VH 도메인은 또한, 특히 상기 VH 도메인이 1가이거나 (또한, 본원에서 추가로 기재된 바와 같이) 상기 VH 도메인이 존재하는 본 발명의 화합물의 C-말단부를 형성할 때, 적합하게는 본원에 기재된 C-말단 연장부를 포함할 수 있다. TNF에 대한 본 발명의 상기 VH 도메인은 또한 본원에 추가로 기재된 바와 같을 수 있으며, 특히 ISVD일 수 있다.

[0727] 또한, 본원에 기재된 본 발명의 기타 측면 및 실시양태에서와 같이, 특정 ISVD(예를 들어 본 실시예에 기재된 TNF에 대한 ISVD) 또는 상기를 포함하는 화합물을 "본 발명에 따른다" 또는 "본원에 추가로 기재된 바와 같다"라고 말할 때, 달리 명백하게 명시되지 않거나 구체적인 기술적 문맥에서 달리 요구하지 않는다면, 본 발명의 ISVD 또는 화합물에 대해 본원에서 일반적으로 기재된 바람직한 측면/실시양태 및 바람직한 것들은 또한 상기 특정 ISVD 또는 화합물에 각각 구체적으로 적용된다.

[0728] 따라서, 특정 측면에서, 본 발명은 TNF에 대한 VH 도메인(특히 ISVD)으로서, (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의 임의의 적합한 조합인 VH 도메인에 관한 것이다. 구체적으로, TNF에 대한 상기 VH 도메인에서,

[0729] - 위치 11의 아미노산 잔기가 바람직하게는 L, V 또는 K로부터 선택되고(가장 바람직하게는 V이고);

[0730] - 위치 14의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0731] - 위치 41의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0732] - 위치 89의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, V 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0733] - 위치 108의 아미노산 잔기가 바람직하게는 Q 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0734] - 위치 110의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되고;

[0735] - 위치 112의 아미노산 잔기가 바람직하게는 S, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되어서,

[0736] (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의 임의의 적합한 조합이다.

[0737] 또한, TNF에 대한 본 발명의 VH 도메인은 본원에서 기재된 바와 같을 수 있고, 또한, 특히 TNF에 대한 ISVD (더 구체적으로 나노바디) 또는 적어도 한 개의 상기 ISVD를 포함하는 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물일 수 있다. 상기 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물은 또한 본원에서 추가로 기재된 바와 같을 수 있고, 예를 들어 증가된 반감기(즉, 본원에 기재된 바와 같이, 예를 들어, 인간 피험체에서 적어도 1일, 바람직하게는 적어도 3일, 더 바람직하게는 적어도 7일, 예를 들어 적어도 10일의 - t1/2 베타로 나타내는 - 반감기)를 가질 수 있고, 상기 목적을 위해 예를 들어 혈청 알부민 결합 나노바디를 포함할 수 있고, 이것은 또한 본 발명의 (또한, 본원에 기재된) 혈청 알부민 결합 나노바디일 수 있다.

[0738] 또한, 상기 ISVD는 특히 상기 ISVD가 (또한, 본원에서 추가로 기재된 바와 같이) 상기를 포함하는 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물의 C-말단부를 형성할 때 적합하게는 (본원 및 WO 12/175741호에 추가로 기재된) C-말단 연장부를 가질 수 있다.

[0739] 한 바람직한 측면에서, TNF에 대한 본 발명의 VH 도메인은 (i) (바람직한) 서열 번호 335의 서열이거나 서열 번호 335의 서열과 단지 한 개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR1 서열; (ii) (바람직한) 서열 번호 336의 서열이거나 서열 번호 336의 서열과 단지 1 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR2 서열; 및 (iii) (바람직한) 서열 번호 337의 서열이거나 서열 번호 337의 서열과 단지 1 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR3 서열을 포함한다.

[0740] 더 바람직하게는, 상기 측면에 따른 TNF에 대한 본 발명의 VH 도메인에서, (i) CDR1은 서열 번호 335이고; (ii) CDR2는 서열 번호 336이고; (iii) CDR3은 서열 번호 337이다.

[0741] 한 특정 측면에서, TNF에 대한 본 발명의 나노바디는 서열 번호 334의 나노바디의 (서열 번호 334와 적어도 90% 서열 동일성, 예를 들어 적어도 95% 서열 동일성을 갖는) 변이체로서,

[0742] - 위치 11의 아미노산 잔기가 바람직하게는 L, V 또는 K로부터 선택되고(가장 바람직하게는 V이고);

[0743] - 위치 14의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0744] - 위치 41의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0745] - 위치 89의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, V 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0746] - 위치 108의 아미노산 잔기가 바람직하게는 Q 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0747] - 위치 110의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되고;

[0748] - 위치 112의 아미노산 잔기가 바람직하게는 S, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되어서,

[0749] (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의

임의의 적합한 조합인 변이체이다. 상기 ISV의 CDR은 바람직하게는 앞선 두 문단에 정의된 바와 같다.

[0750] TNF에 대한 본 발명의 나노바디의 일부 특히 바람직하지만 비제한적인 예는 서열 번호 338 내지 351로서 [도 17b]에 열거되어 있으며, 이들 나노바디 각각은 본 발명의 추가적인 측면을 형성한다.

[0751] 또한, 본 발명은 서열 번호 338 내지 251의 본 발명의 나노바디의 적어도 한 개(예를 들어 1, 2, 또는 3개)를 포함하는 TNF에 대한 본 발명의 화합물에 관한 것이다. TNF에 대한 본 발명의 상기 화합물은 또한 본원에서 추가로 기재된 바와 같을 수 있고, 따라서, 예를 들어 적합한 링커를 포함할 수 있고, 본원에 기재된 C-말단 연장부를 포함할 수 있고, (예를 들어 그들이 인간 혈청 알부민에 대한 나노바디, 예를 들어 (바람직하게는) 인간 혈청 알부민에 대한 본 발명의 나노바디를 포함하기 때문에) 반감기가 연장될 수 있다. 하기 표 X를 참고한다. 일반적으로, TNF는 다가 표적이기 때문에, 2 또는 3개의 항-TNF ISV를 포함하는 본 발명의 화합물이 바람직하다.

[0752] <표 X>

TNF에 대한 본 발명의 화합물의 예

폴리펩티드/구조물([1])	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
1가	[TNF]	[TNF] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열
1가/C-말단 연장부	[TNF]-X(n)	[TNF] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 [SA] = (하기 법례 참조) L_1 = (하기 법례 참조) X(n) = (하기 법례 참조)
1가/반감기 연장	[TNF]-L_1-[SA] [SA]-L_1-[TNF]	[TNF] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 [SA] = (하기 법례 참조) L_1 = (하기 법례 참조)
1가/반감기 연장/C-말단 연장부	[TNF] - L_1 - [SA]-X(n) [SA]-L_1-[TNF] -X(n)	[TNF] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 [SA] = (하기 법례 참조) L_1 = (하기 법례 참조) X(n) = (하기 법례 참조)
2가([2])	[TNF]-L_1-[TNF]	존재하는 적어도 한 개의 [TNF] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열([4]) L_1 = (하기 법례 참조)

[0753]

표 X (계속)

폴리펩티드/ 구조물([1])	**일반식**	**ISV 빌딩 블록 및 링커**
2 가/ C-말단 연장부([2])	[TNF]- L_1-[TNF] -X(n)	적어도 한 개의 [TNF] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) L_1 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조)
2 가/ 반감기 연장([2])	[TNF]- L_1-[TNF]- L_2-[SA] [TNF]- L_1-[SA]- L_2-[TNF] [SA]- L_1-[TNF]- L_2-[TNF]	존재하는 적어도 한 개의 [TNF] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조)
2 가/ 반감기 연장/ C-말단 연장부([2])	[TNF]- L_1-[TNF]- L_2-[SA] -X(n) [TNF]- L_1-[SA]- L_2-[TNF] -X(n) [SA]- L_1-[TNF]- L_2-[TNF] -X(n)	존재하는 적어도 한 개의 [TNF] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조)

표 X (계속)

폴리펩티드/ 구조물([1])	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
이중 특이적 ([3])	[TNF]- L_1-[Nb] [Nb]- L_1-[TNF] [TNF]- L_1- [TNF]- L_2-[Nb] [TNF]- L_1- [Nb]- L_2-[TNF] [Nb]- L_1- [TNF]- L_2-[TNF]	존재하는 적어도 한 개의 [TNF] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)
이중 특이적/ C-말단 연장부 (3)	[TNF]- L_1-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[TNF] -X(n) [TNF]- L_1- [TNF]- L_2-[Nb] -X(n) [TNF]- L_1- [Nb]- L_2-[TNF] -X(n) [Nb]- L_1- [TNF]- L_2-[TNF] -X(n)	존재하는 적어도 한 개의 [TNF] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)
이중 특이적/ 반감기 연장 ([3])	[TNF]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] [TNF]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[TNF] [Nb]- L_1-[TNF] - L_2-[SA] [SA]- L_1-[TNF] - L_2-[Nb] [SA]- L_1-[Nb] - L_2-[TNF]	존재하는 적어도 한 개의 [TNF] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1, L_2, L_3(하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)

표 X (계속)

폴리펩티드/ 구조물([1])	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
이중 특이적/ 반감기 연장 ([3])	[TNF]- L_1- [TNF]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] [Nb]- L_1- [TNF]- L_2-[TNF] - L_3-[SA] [SA]-L_1-[TNF]- L_2- [TNF]- L_3-[Nb] [SA]-L_1-[TNF]- L_2- [Nb]- L_3-[TNF] [TNF]- L_1- [Nb]- L_2-[TNF]-L_3-[SA]	존재하는 적어도 한 개의 [TNF] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1, L_2, L_3(하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)
이중 특이적/ 반감기 연장/ C-말단 연장부 ([3])	[TNF]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] -X(n) [TNF]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[TNF] -X(n) [Nb]- L_1-[TNF] - L_2-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[TNF] - L_2-[Nb] -X(n) [SA]- L_1- [Nb] - L_2-[TNF] -X(n) [TNF]- L_1- [TNF]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] -X(n) [Nb]- L_1- [TNF]- L_2-[TNF] - L_3-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[TNF]- L_2- [TNF]- L_3-[Nb] -X(n) [SA]- L_1-[TNF]- L_2- [Nb]- L_3-[TNF]-X(n) [TNF]- L_1- [Nb]- L_2-[TNF] -L_3 -[SA]-X(n)	존재하는 적어도 한 개의 [TNF] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1, L_2, L_3(하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)

등록특허 10-2827683

표 X (계속)

범례: - [SA] 는 (인간) 혈청 알부민에 대한 ISV, 바람직하게는 (인간) 혈청 알부민에 대한 본 발명의 ISV, 더 바람직하게는 서열 번호 46 또는 61 중 하나 또는 더욱더 바람직하게는 서열 번호 47, 54, 62, 69, 78, 86, 109, 116, 123, 130 또는 496 내지 513 의 본 발명의 ISVD 중 하나이다. - L_1, L_2 및 L_3각각은 (독립적으로) 적합한 링커이다. L_1, L_2 및 L_3각각은 (독립적으로) 존재하거나 존재하지 않을 수 있다. 적합한 링커의 비제한적인 예는 본원에 언급된 gly-ser 링커, 예를 들어 9GS, 30GS 또는 35GS 링커이다. - X(n) = 본원 및/또는 WO 12/175741 호에 기재된 C-말단 연장부와 같은 C-말단 연장부 - -[Nb]는 또 다른 치료 표적에 대한 ISV 이다.
비고: (1) 상기 표에서, - *"1 가"* 는 일반적으로 TNF 에 대한 단일 ISV 를 포함하는 폴리펩티드/구조물을 언급한다. 또한, 이들은 반감기 연장 ISV(예를 들어 혈청 알부민에 대한 ISV)를 포함할 수 있다. - *"2 가"* 는 일반적으로 TNF 에 대한 두 개의 (동일하거나 상이할 수 있는) ISV 를 포함하는 폴리펩티드/구조물을 언급한다. 또한, 이들은 반감기 연장 ISV(예를 들어 혈청 알부민에 대한 ISV)를 포함할 수 있다. - *"이중 특이적"* 는 일반적으로 TNF 에 대한 적어도 한 개(예를 들어 1 또는 2 개)의 ISV 및 치료 표적에 대한 적어도 한 개(예를 들어 1 또는 2 개)의 기타 ISV 를 포함하는 폴리펩티드/구조물을 언급한다. 또한, 이들은 반감기 연장 ISV(예를 들어 혈청 알부민에 대한 ISV)를 포함할 수 있다. - 상기 표에 기재된 폴리펩티드/구조물에서, 존재하는 TNF에 대한 적어도 한 개의 ISV는 본 발명의 ISV이고, 바람직하게는 상기 폴리펩티드/구조물에 존재하는 TNF 에 대한 모든 ISV 는 본 발명의 ISV 이다. 또한, 반감기 연장 ISV 및/또는 또 다른 치료 표적에 대한 ISV 가 상기 폴리펩티드/구조물에 존재할 때, 또한, 상기 각각(바람직하게는 상기 모두)은 본 발명의 ISV 일 수 있다(바람직하게는 본 발명의 ISV 이다). (2): 상기 표에 모든 *"2 가"* 구조물은 또한 TNF 에 대한 적어도 두 개(예를 들어 두 개)의 ISV 를 포함하는 것을 의미하는 이중 파라토프일 수 있으며, 이는 TNF 상에 상이한 에피토프에 대한 것이다. (3): 숙련자에 자명하듯이 열거된 것 이외/또 다른 이중 특이적 구조물은 언급된 빌딩 블록 및 링커를 이용하여 제조될 수 있다. (4) 바람직하게는, 존재하는 각 [TNF]는 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 로부터 독립적으로 선택된다. 또한, 존재하는 [TNF]는 동일하거나 상이할 수 있으며, 이중 파라토프 폴리펩티드/구조물에서 TNF 상에 상이한 에피토프에 대한 것일 것이다. (5) 서열 번호를 참고하여 본 열에서 언급된 각 폴리펩티드/구조물은 본 발명의 각각의 특정 측면을 형성한다.

[0754]

[0755] 실시예 15: c-Met에 대한 VH 도메인(구체적으로 나노바디) 및 상기를 포함하는 본 발명의 화합물

[0756] 한 특정 측면에서, 본 발명의 VH 도메인(구체적으로 본 발명의 ISVD, 더 구체적으로 본 발명의 나노바디) 및 본 발명의 화합물은 c-Met에 대한 것일 수 있다.

[0757] c-Met에 대한 본 발명의 상기 VH 도메인은 일반적으로 (i) 적합하게는 본원에 기재된 본 발명의 아미노산 잔기/돌연변이를 포함하는 적합한 골격 서열; 및 (ii) 본 발명의 VH 도메인이 c-Met에 특이적으로 결합하도록 하는 CDR 서열을 포함할 것이다. 게다가, c-Met에 대한 본 발명의 상기 VH 도메인은 또한, 특히 상기 VH 도메인이 1 가이거나 (또한, 본원에서 추가로 기재된 바와 같이) 상기 VH 도메인이 존재하는 본 발명의 화합물의 C-말단부를 형성할 때, 적합하게는 본원에 기재된 C-말단 연장부를 포함할 수 있다. c-Met에 대한 본 발명의 상기 VH 도메인은 또한 본원에 추가로 기재된 바와 같을 수 있으며, 특히 ISVD일 수 있다.

[0758] 또한, 본원에 기재된 본 발명의 기타 측면 및 실시양태에서와 같이, 특정 ISVD(예를 들어 본 실시예에 기재된 c-Met에 대한 ISVD) 또는 상기를 포함하는 화합물을 "본 발명에 따른다" 또는 "본원에 추가로 기재된 바와 같다"라고 말할 때, 달리 명백하게 명시되지 않거나 구체적인 기술적 문맥에서 달리 요구하지 않는다면, 본 발명의 ISVD 또는 화합물에 대해 본원에서 일반적으로 기재된 바람직한 측면/실시양태 및 바람직한 것들은 또한 상기 특정 ISVD 또는 화합물에 각각 구체적으로 적용된다.

[0759] 따라서, 특정 측면에서, 본 발명은 c-Met에 대한 VH 도메인(특히 ISVD)으로서, (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의 임의의 적합한 조합인 VH에 관한 것이다. 구체적으로, c-Met에 대한 상기 VH 도메인에서,

[0760] - 위치 11의 아미노산 잔기가 바람직하게는 L, V 또는 K로부터 선택되고(가장 바람직하게는 V이고);

[0761] - 위치 14의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0762] - 위치 41의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0763] - 위치 89의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, V 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0764] - 위치 108의 아미노산 잔기가 바람직하게는 Q 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0765] - 위치 110의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되고;

[0766] - 위치 112의 아미노산 잔기가 바람직하게는 S, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되어서,

[0767] (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의 임의의 적합한 조합이다.

[0768] 또한, c-Met에 대한 본 발명의 VH 도메인은 본원에서 기재된 바와 같을 수 있고, 또한, 특히 c-Met에 대한 ISVD (더 구체적으로 나노바디) 또는 적어도 한 개의 상기 ISVD를 포함하는 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물일 수 있다. 상기 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물은 또한 본원에서 추가로 기재된 바와 같을 수 있고, 예를 들어 증가된 반감기(즉, 본원에 기재된 바와 같이, 예를 들어, 인간 피험체에서 적어도 1일, 바람직하게는 적어도 3일, 더 바람직하게는 적어도 7일, 예를 들어 적어도 10일의 - t1/2 베타로 나타내는- 반감기)를 가질 수 있고, 상기 목적을 위해 예를 들어 혈청 알부민 결합 나노바디를 포함할 수 있고, 이것은 또한 본 발명의 (또한, 본원에 기재된) 혈청 알부민 결합 나노바디일 수 있다.

[0769] 또한, 상기 ISVD는 특히 상기 ISVD가 (또한, 본원에서 추가로 기재된 바와 같이) 상기를 포함하는 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물의 C-말단부를 형성할 때 적합하게는 (본원 및 WO 12/175741호에 추가로 기재된) C-말단 연장부를 가질 수 있다.

[0770] 한 바람직한 측면에서, c-Met에 대한 본 발명의 VH 도메인은 (i) (바람직한) 서열 번호 353의 서열이거나 서열 번호 353의 서열과 단지 한 개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR1 서열; (ii) (바람직한) 서열 번호 354의 서열이거나 서열 번호 354의 서열과 단지 1 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR2 서열; 및 (iii) (바람직한) 서열 번호 355의 서열이거나 서열 번호 355의 서열과 단지 1 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR3 서열을 포함한다.

[0771] 더 바람직하게는, 상기 측면에 따른 c-Met에 대한 본 발명의 VH 도메인에서, (i) CDR1은 서열 번호 353이고; (ii) CDR2는 서열 번호 354이고; (iii) CDR3은 서열 번호 355이다.

[0772] 한 특정 측면에서, c-Met에 대한 본 발명의 나노바디는 서열 번호 352의 나노바디의 (서열 번호 352와 적어도 90% 서열 동일성, 예를 들어 적어도 95% 서열 동일성을 갖는) 변이체로서,

[0773] - 위치 11의 아미노산 잔기가 바람직하게는 L, V 또는 K로부터 선택되고(가장 바람직하게는 V이고);

[0774] - 위치 14의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0775] - 위치 41의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0776] - 위치 89의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, V 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0777] - 위치 108의 아미노산 잔기가 바람직하게는 Q 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0778] - 위치 110의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되고;

[0779] - 위치 112의 아미노산 잔기가 바람직하게는 S, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되어서,

[0780] (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의

임의의 적합한 조합인 변이체이다. 상기 ISV의 CDR은 바람직하게는 앞선 두 문단에 정의된 바와 같다.

[0781] 또 다른 바람직한 측면에서, c-Met에 대한 본 발명의 VH 도메인은 (i) (바람직한) 서열 번호 371의 서열이거나 서열 번호 371의 서열과 단지 한 개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR1 서열; (ii) (바람직한) 서열 번호 372의 서열이거나 서열 번호 372의 서열과 단지 1 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR2 서열; 및 (iii) (바람직한) 서열 번호 373의 서열이거나 서열 번호 373의 서열과 단지 1 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR3 서열을 포함한다.

[0782] 더 바람직하게는, 상기 측면에 따른 c-Met에 대한 본 발명의 VH 도메인에서, (i) CDR1은 서열 번호 371이고; (ii) CDR2는 서열 번호 372이고; (iii) CDR3은 서열 번호 373이다.

[0783] 한 특정 측면에서, c-Met에 대한 본 발명의 나노바디는 서열 번호 370의 나노바디의 (서열 번호 370과 적어도 90% 서열 동일성, 예를 들어 적어도 95% 서열 동일성을 갖는) 변이체로서,

[0784] - 위치 11의 아미노산 잔기가 바람직하게는 L, V 또는 K로부터 선택되고(가장 바람직하게는 V이고);

[0785] - 위치 14의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0786] - 위치 41의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0787] - 위치 89의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, V 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0788] - 위치 108의 아미노산 잔기가 바람직하게는 Q 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0789] - 위치 110의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되고;

[0790] - 위치 112의 아미노산 잔기가 바람직하게는 S, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되어서,

[0791] (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의 임의의 적합한 조합인 변이체이다. 또한, 상기 ISV의 CDR은 바람직하게는 앞선 두 문단에 정의된 바와 같다.

[0792] c-Met에 대한 본 발명의 나노바디의 일부 특히 바람직하지만 비제한적인 예는 서열 번호 356 내지 369로서 [도 18a] 및 서열 번호 374 내지 387로서 [도 18b]에 각각 열거되어 있으며, 이들 나노바디 각각은 본 발명의 추가적인 측면을 형성한다.

[0793] 또한, 본 발명은 서열 번호 356 내지 369 및/또는 374 내지 387의 본 발명의 나노바디의 적어도 한 개(예를 들어 1, 2, 또는 3개)를 포함하는 c-Met에 대한 본 발명의 화합물에 관한 것이다. c-Met에 대한 본 발명의 상기 화합물은 또한 본원에서 추가로 기재된 바와 같을 수 있고, 따라서, 예를 들어 적합한 링커를 포함할 수 있고, 본원에 기재된 C-말단 연장부를 포함할 수 있고, (예를 들어 그들이 인간 혈청 알부민에 대한 나노바디, 예를 들어 (바람직하게는) 인간 혈청 알부민에 대한 본 발명의 나노바디를 포함하기 때문에) 반감기가 연장될 수 있다. 하기 표 Y를 참고한다.

[0794] 예를 들어 WO 2013/045707호에 기재된 바와 같이, c-Met 대한 나노바디 기반 화합물의 특히 바람직한 부류는 이중 파라토프 화합물이다. 따라서, 본 발명의 한 측면에서, c-Met에 대한 본 발명의 화합물은 서열 번호 352이거나 (바람직하게는) 서열 번호 352로부터 유래한 본 발명의 (본 실시예 15에 기재된) ISV인 한 개의 ISV, 및 서열 번호 370이거나 (바람직하게는) 서열 번호 370으로부터 유래한 본 발명의 (본 실시예 15에 기재된) ISV인 한 개의 ISV를 포함하는 이중 파라토프 구조물이며, 단, 상기 ISV 중 적어도 한 개 (바람직하게는 둘 다)는 본 발명의 ISV이다. 또한, 상기 이중 파라토프 구조물은 (즉, 혈청 알부민 결합 ISV에 의해) 반감기가 연장될 수 있다. 상기 이중 파라토프 구조물의 일부 구체적인 예는 서열 번호 676 내지 693에 제시된다. 또한, c-Met에 대한 이중 특이적 구조는 VEGF 또는 EGFR에 대한 ISV도 포함할 수 있다. 또한, WO 2014/341309호를 참고한다.

[0795] c-Met에 대한 본 발명의 화합물의 일부 특별하게 바람직한 예는 서열 번호 676 내지 694로서 [도 28a 및 28b]에 제시되며, 상기 화합물의 각각은 본 발명의 추가적인 측면을 형성한다. 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은 c-Met에 대한 폴리펩티드이며 서열 번호 676 내지 694로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드에 관한 것이다. 더 일반적으로, c-Met에 대한 본 발명의 화합물은 본 발명의 ISV를 포함하는 것을 제외하고는 WO 2013/045707호에 기재된 바와 같을 수 있다. 또한, 그들은 WO 2013/045707호에 기재된 목적에 사용될 수 있다.

[0796] <표 Y>

c-Met 에 대한 본 발명의 화합물의 예

폴리펩티드/ 구조물(1)	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
1 가	[c-Met]	[c-Met] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열
1 가/ C-말단 연장부	[c-Met]-X(n)	[c-Met] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열
1 가/ 반감기 연장	[c-Met]- L_1 –[SA] [SA]- L_1 –[c-Met]	[c-Met] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조)
1 가/ 반감기 연장/C-말단 연장부	[c-Met] - L_1 - [SA]-X(n) [SA]- L_1-[c-Met] -X(n)	[c-Met] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조)
2 가(2)	[c-Met]- L_1-[c-Met]	존재하는 적어도 한 개의 [c-Met] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 (4) L_1 = (하기 범례 참조)

[0797]

표 Y (계속)

폴리펩티드/구조물(1)	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
2 가/ C- 말단 연장부(2)	[c-Met]- L_1-[c-Met] -X(n)	적어도 한 개의 [c-Met] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 (4) L_1 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조)
2 가/ 반감기 연장(2)	[c-Met]- L_1-[c-Met]- L_2-[SA] [c-Met]- L_1-[SA]- L_2-[c-Met] [SA]- L_1-[c-Met]- L_2-[c-Met]	존재하는 적어도 한 개의 [c-Met]= 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 (4) [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조)
2 가/ 반감기 연장/ C- 말단 연장부(2)	[c-Met]- L_1-[c-Met]- L_2-[SA] -X(n) [c-Met]- L_1-[SA]- L_2-[c-Met] -X(n) [SA]- L_1-[c-Met]- L_2-[c-Met] -X(n)	존재하는 적어도 한 개의 [c-Met]= 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 (4) [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조)

[0798]

표 Y (계속)

폴리펩티드/ 구조물([1])	**일반식**	**ISV 빌딩 블록 및 링커**
이중 특이적 ([3])	[c-Met]- L_1-[Nb] [Nb]- L_1-[c-Met] [c-Met]- L_1- [c-Met]- L_2-[Nb] [c-Met]- L_1- [Nb]- L_2-[c-Met] [Nb]- L_1- [c-Met]- L_2-[c-Met]	존재하는 적어도 한 개의 [c-Met] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)
이중 특이적/ C-말단 연장부 (3)	[c-Met]- L_1-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[c-Met] -X(n) [c-Met]- L_1- [c-Met]- L_2-[Nb] -X(n) [c-Met]- L_1- [Nb]- L_2-[c-Met] -X(n) [Nb]- L_1- [c-Met]- L_2-[c-Met] -X(n)	존재하는 적어도 한 개의 [c-Met] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)
이중 특이적/ 반감기 연장 ([3])	[c-Met]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] [c-Met]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[c-Met] [Nb]- L_1-[c-Met] - L_2-[SA] [SA]- L_1-[c-Met] - L_2-[Nb] [SA]- L_1-[Nb] - L_2-[c-Met]	존재하는 적어도 한 개의 [c-Met] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1, L_2, L_3(하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)

등록특허 10-2827683

표 Y (계속)

폴리펩티드/ 구조물([1])	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
이중 특이적/ 반감기 연장 ([3])	[c-Met]- L_1- [c-Met]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] [Nb]- L_1- [c-Met]- L_2-[c-Met] - L_3-[SA] [SA]-L_1-[c-Met]- L_2- [c-Met]- L_3-[Nb] [SA]-L_1-[c-Met]- L_2- [Nb]- L_3-[c-Met] [c-Met]- L_1- [Nb]- L_2-[c-Met]-L_3-[SA]	존재하는 적어도 한 개의 [c-Met] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1, L_2, L_3(하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)
이중 특이적/ 반감기 연장/ C-말단 연장부 ([3])	[c-Met]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] -X(n) [c-Met]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[c-Met] -X(n) [Nb]- L_1-[c-Met] - L_2-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[c-Met] - L_2-[Nb] -X(n) [SA]- L_1- [Nb] - L_2-[c-Met] -X(n) [c-Met]- L_1- [c-Met]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] -X(n) [Nb]- L_1- [c-Met]- L_2-[c-Met] - L_3-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[c-Met]- L_2- [c-Met]- L_3-[Nb] -X(n) [SA]- L_1-[c-Met]- L_2- [Nb]- L_3-[c-Met]-X(n) [c-Met]- L_1- [Nb]- L_2-[c-Met] -L_3 -[SA]-X(n)	존재하는 적어도 한 개의 [c-Met] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1, L_2, L_3(하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)

등록특허 10-2827683

[0799]

표 Y (계속)

범례: - [SA] 는 (인간) 혈청 알부민에 대한 ISV, 바람직하게는 (인간) 혈청 알부민에 대한 본 발명의 ISV, 더 바람직하게는 서열 번호 46 또는 61 중 하나 또는 더욱더 바람직하게는 서열 번호 47, 54, 62, 69, 78, 86, 109, 116, 123, 130 또는 496 내지 513 의 본 발명의 ISVD 중 하나이다. - L_1, L_2 및 L_3 각각은 (독립적으로) 적합한 링커이다. L_1, L_2 및 L_3 각각은 (독립적으로) 존재하거나 존재하지 않을 수 있다. 적합한 링커의 비제한적인 예는 본원에 언급된 gly-ser 링커, 예를 들어 9GS, 30GS 또는 35GS 링커이다. - X(n) = 본원 및/또는 WO 12/175741 호에 기재된 C-말단 연장부와 같은 C-말단 연장부 - -[Nb]는 또 다른 치료 표적에 대한 ISV 이다.
비고: (1) 상기 표에서, - *"1 가"* 는 일반적으로 c-Met 에 대한 단일 ISV 를 포함하는 폴리펩티드/구조물을 언급한다. 또한, 이들은 반감기 연장 ISV(예를 들어 혈청 알부민에 대한 ISV)를 포함할 수 있다. - *"2 가"* 는 일반적으로 c-Met 에 대한 두 개의 (동일하거나 상이할 수 있는) ISV 를 포함하는 폴리펩티드/구조물을 언급한다. 또한, 이들은 반감기 연장 ISV(예를 들어 혈청 알부민에 대한 ISV)를 포함할 수 있다. - *"이중 특이적"* 는 일반적으로 c-Met 에 대한 적어도 한 개(예를 들어 1 또는 2 개)의 ISV 및 치료 표적에 대한 적어도 한 개(예를 들어 1 또는 2 개)의 기타 ISV 를 포함하는 폴리펩티드/구조물을 언급한다. 또한, 이들은 반감기 연장 ISV(예를 들어 혈청 알부민에 대한 ISV)를 포함할 수 있다. - 상기 표에 기재된 폴리펩티드/구조물에서, 존재하는 c-Met 에 대한 적어도 한 개의 ISV 는 본 발명의 ISV 이고, 바람직하게는 상기 폴리펩티드/구조물에 존재하는 c-Met 에 대한 모든 ISV 는 본 발명의 ISV 이다. 또한, 반감기 연장 ISV 및/또는 또 다른 치료 표적에 대한 ISV 가 상기 폴리펩티드/구조물에 존재할 때, 또한, 상기 각각(바람직하게는 상기 모두)은 본 발명의 ISV 일 수 있다(바람직하게는 본 발명의 ISV 이다). (2): 상기 표에 모든 *"2 가"* 구조물은 또한 c-Met 에 대한 적어도 두 개(예를 들어 두 개)의 ISV 를 포함하는 것을 의미하는 이중 파라토프일 수 있으며, 이는 c-Met 상에 상이한 에피토프에 대한 것이다. (3): 숙련자에 자명하듯이 열거된 것 이외/또 다른 이중 특이적 구조물은 언급된 빌딩 블록 및 링커를 이용하여 제조될 수 있다. (4) 바람직하게는, 존재하는 각 [c-Met]는 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 로부터 독립적으로 선택된다. 또한, 존재하는 [c-Met]는 동일하거나 상이할 수 있으며, 이중 파라토프 폴리펩티드/구조물에서 c-Met 상에 상이한 에피토프에 대한 것일 것이다. (5) 서열 번호를 참고하여 본 열에서 언급된 각 폴리펩티드/구조물은 본 발명의 각각의 특정 측면을 형성한다.

[0800] 실시예 16: RANK-L에 대한 VH 도메인(구체적으로 나노바디) 및 상기를 포함하는 본 발명의 화합물

[0801] 한 특정 측면에서, 본 발명의 VH 도메인(구체적으로 본 발명의 ISVD, 더 구체적으로 본 발명의 나노바디) 및 본 발명의 화합물은 RANK-L에 대한 것일 수 있다.

[0802] RANK-L에 대한 본 발명의 상기 VH 도메인은 일반적으로 (i) 적합하게는 본원에 기재된 본 발명의 아미노산 잔기/돌연변이를 포함하는 적합한 골격 서열; 및 (ii) 본 발명의 VH 도메인이 RANK-L에 특이적으로 결합하도록 하는 CDR 서열을 포함할 것이다. 게다가, LANK-L에 대한 본 발명의 상기 VH 도메인은 또한, 특히 상기 VH 도메인이 1 가이거나 (또한, 본원에서 추가로 기재된 바와 같이) 상기 VH 도메인이 존재하는 본 발명의 화합물의 C-말단부를 형성할 때, 적합하게는 본원에 기재된 C-말단 연장부를 포함할 수 있다. RANK-L에 대한 본 발명의 상기 VH 도메인은 또한 본원에 추가로 기재된 바와 같을 수 있으며, 특히 ISVD일 수 있다.

[0803] 또한, 본원에 기재된 본 발명의 기타 측면 및 실시양태에서와 같이, 특정 ISVD(예를 들어 본 실시예에 기재된 RANK-L에 대한 ISVD) 또는 상기를 포함하는 화합물을 "본 발명에 따른다" 또는 "본원에 추가로 기재된 바와 같다"라고 말할 때, 달리 명백하게 명시되지 않거나 구체적인 기술적 문맥에서 달리 요구하지 않는다면, 본 발명의 ISVD 또는 화합물에 대해 본원에서 일반적으로 기재된 바람직한 측면/실시양태 및 바람직한 것들은 또한 상

기 특정 ISVD 또는 화합물에 각각 구체적으로 적용된다.

[0804] 따라서, 특정 측면에서, 본 발명은 RANK-L에 대한 VH 도메인(특히 ISVD)으로서, (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의 임의의 적합한 조합인 VH 도메인에 관한 것이다. 구체적으로, RANK-L에 대한 상기 VH 도메인에서,

[0805] - 위치 11의 아미노산 잔기가 바람직하게는 L, V 또는 K로부터 선택되고(가장 바람직하게는 V이고);

[0806] - 위치 14의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0807] - 위치 41의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0808] - 위치 89의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, V 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0809] - 위치 108의 아미노산 잔기가 바람직하게는 Q 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0810] - 위치 110의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되고;

[0811] - 위치 112의 아미노산 잔기가 바람직하게는 S, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되어서,

[0812] (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의 임의의 적합한 조합이다.

[0813] 또한, RANK-L에 대한 본 발명의 VH 도메인은 본원에서 기재된 바와 같을 수 있고, 또한, 특히 RNAK-L에 대한 ISVD (더 구체적으로 나노바디) 또는 적어도 한 개의 상기 ISVD를 포함하는 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물일 수 있다. 상기 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물은 또한 본원에서 추가로 기재된 바와 같을 수 있고, 예를 들어 증가된 반감기(즉, 본원에 기재된 바와 같이, 예를 들어, 인간 피험체에서 적어도 1일, 바람직하게는 적어도 3일, 더 바람직하게는 적어도 7일, 예를 들어 적어도 10일의 - t1/2 베타로 나타내는- 반감기)를 가질 수 있고, 상기 목적을 위해 예를 들어 혈청 알부민 결합 나노바디를 포함할 수 있고, 이것은 또한 본 발명의 (또한, 본원에 기재된) 혈청 알부민 결합 나노바디일 수 있다.

[0814] 또한, 상기 ISVD는 특히 상기 ISVD가 (또한, 본원에서 추가로 기재된 바와 같이) 상기를 포함하는 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물의 C-말단부를 형성할 때 적합하게는 (본원 및 WO 12/175741호에 추가로 기재된) C-말단 연장부를 가질 수 있다.

[0815] 한 바람직한 측면에서, RNAK-L에 대한 본 발명의 VH 도메인은 (i) (바람직한) 서열 번호 389의 서열이거나 서열 번호 389의 서열과 단지 한 개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR1 서열; (ii) (바람직한) 서열 번호 390의 서열이거나 서열 번호 390의 서열과 단지 1 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR2 서열; 및 (iii) (바람직한) 서열 번호 391의 서열이거나 서열 번호 391의 서열과 단지 1 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR3 서열을 포함한다.

[0816] 더 바람직하게는, 상기 측면에 따른 RNAK-L에 대한 본 발명의 VH 도메인에서, (i) CDR1은 서열 번호 389이고; (ii) CDR2는 서열 번호 390이고; (iii) CDR3은 서열 번호 391이다.

[0817] 한 특정 측면에서, RANK-L에 대한 본 발명의 나노바디는 서열 번호 388의 나노바디의 (서열 번호 388과 적어도 90% 서열 동일성, 예를 들어 적어도 95% 서열 동일성을 갖는) 변이체로서,

[0818] - 위치 11의 아미노산 잔기가 바람직하게는 L, V 또는 K로부터 선택되고(가장 바람직하게는 V이고);

[0819] - 위치 14의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0820] - 위치 41의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0821] - 위치 89의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, V 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0822] - 위치 108의 아미노산 잔기가 바람직하게는 Q 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0823] - 위치 110의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되고;

[0824] - 위치 112의 아미노산 잔기가 바람직하게는 S, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되어서,

[0825] (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나;

(iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의 임의의 적합한 조합인 변이체이다. 상기 ISV의 CDR은 바람직하게는 앞선 두 문단에 정의된 바와 같다.

[0826] RANK-L에 대한 본 발명의 나노바디의 일부 특히 바람직하지만 비제한적인 예는 서열 번호 392 내지 405로서 [도 19]에 열거되어 있으며, 이들 나노바디 각각은 본 발명의 추가적인 측면을 형성한다.

[0827] 또한, 본 발명은 서열 번호 392 내지 405의 본 발명의 나노바디의 적어도 한 개(예를 들어 1, 2, 또는 3개)를 포함하는 RNAK-L에 대한 본 발명의 화합물에 관한 것이다. RANK-L에 대한 본 발명의 상기 화합물은 또한 본원에서 추가로 기재된 바와 같을 수 있고, 따라서, 예를 들어 적합한 링커를 포함할 수 있고, 본원에 기재된 C-말단 연장부를 포함할 수 있고, (예를 들어 그들이 인간 혈청 알부민에 대한 나노바디, 예를 들어 (바람직하게는) 인간 혈청 알부민에 대한 본 발명의 나노바디를 포함하기 때문에) 반감기가 연장될 수 있다. 하기 표 Z를 참고한다.

[0828] RANK-L에 대한 본 발명의 화합물의 일부 특별하게 바람직한 예는 서열 번호 694 내지 729로서 [도 29]에 제시되며, 상기 화합물의 각각은 본 발명의 추가적인 측면을 형성한다. 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은 RANK-L에 대한 폴리펩티드이며 서열 번호 694 내지 729로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드에 관한 것이다.

[0829] 더 일반적으로, RANK-L에 대한 본 발명의 화합물은 본 발명의 ISV를 포함하는 것을 제외하고는 WO 2008/142164호에 기재된 바와 같을 수 있다. 또한, 그들은 WO 2008/142164호에 기재된 목적에 사용될 수 있다.

[0830] <표 Z>

RANK-L 에 대한 본 발명의 화합물의 예

폴리펩티드/구조물[1]	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
1 가	[RANK-L]	[RANK-L] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열
1 가/ C-말단 연장부	[RANK-L]-X(n)	[RANK-L] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열
1 가/ 반감기 연장	[RANK-L]- L_1 –[SA] [SA]- L_1 –[RANK-L]	[RANK-L] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조)
1 가/ 반감기 연장/C-말단 연장부	[RANK-L] - L_1 - [SA]-X(n) [SA]- L_1-[RANK-L] -X(n)	[RANK-L] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조)
2 가[2]	[RANK-L]- L_1-[RANK-L]	존재하는 적어도 한 개의 [RANK-L] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 [4] L_1 = (하기 범례 참조)

[0831]

표 Z (계속)

폴리펩티드/ 구조물([1])	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
2 가/ C-말단 연장부([2])	[RANK-L]- L_1-[RANK-L] -X(n)	적어도 한 개의 [RANK-L] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) L_1 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조)
2 가/ 반감기 연장([2])	[RANK-L]- L_1-[RANK-L]- L_2-[SA] [RANK-L]- L_1-[SA]- L_2-[RANK-L] [SA]- L_1-[RANK-L]- L_2-[RANK-L]	존재하는 적어도 한 개의 [RANK-L] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조)
2 가/ 반감기 연장/ C-말단 연장부([2])	[RANK-L]- L_1-[RANK-L]- L_2-[SA] -X(n) [RANK-L]- L_1-[SA]- L_2-[RANK-L] -X(n) [SA]- L_1-[RANK-L]- L_2-[RANK-L] -X(n)	존재하는 적어도 한 개의 [RANK-L] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조)

표 Z (계속)

폴리펩티드/ 구조물([1])	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
이중 특이적 ([3])	[RANK-L]- L_1-[Nb] [Nb]- L_1-[RANK-L] [RANK-L]- L_1- [RANK-L]- L_2-[Nb] [RANK-L]- L_1- [Nb]- L_2-[RANK-L] [Nb]- L_1- [RANK-L]- L_2-[RANK-L]	존재하는 적어도 한 개의 [RANK-L] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)
이중 특이적/ C-말단 연장부 (3)	[RANK-L]- L_1-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[RANK-L] -X(n) [RANK-L]- L_1- [RANK-L]- L_2-[Nb] -X(n) [RANK-L]- L_1- [Nb]- L_2-[RANK-L] -X(n) [Nb]- L_1- [RANK-L]- L_2-[RANK-L] -X(n)	존재하는 적어도 한 개의 [RANK-L] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)
이중 특이적/ 반감기 연장 ([3])	[RANK-L]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] [RANK-L]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[RANK-L] [Nb]- L_1-[RANK-L] - L_2-[SA] [SA]- L_1-[RANK-L] - L_2-[Nb] [SA]- L_1-[Nb] - L_2-[RANK-L]	존재하는 적어도 한 개의 [RANK-L] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1, L_2, L_3(하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)

표 Z (계속)

폴리펩티드/ 구조물([1])	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
이중 특이적/ 반감기 연장 ([3])	[RANK-L]- L_1- [RANK-L]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] [Nb]- L_1- [RANK-L]- L_2-[RANK-L] - L_3-[SA] [SA]-L_1-[RANK-L]- L_2- [RANK-L]- L_3-[Nb] [SA]-L_1-[RANK-L]- L_2- [Nb]- L_3-[RANK-L] [RANK-L]- L_1- [Nb]- L_2-[RANK-L]-L_3-[SA]	존재하는 적어도 한 개의 [RANK-L] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1, L_2, L_3(하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)
이중 특이적/ 반감기 연장/ C-말단 연장부 ([3])	[RANK-L]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] -X(n) [RANK-L]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[RANK-L] -X(n) [Nb]- L_1-[RANK-L] - L_2-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[RANK-L] - L_2-[Nb] -X(n) [SA]- L_1- [Nb] - L_2-[RANK-L] -X(n) [RANK-L]- L_1- [RANK-L]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] -X(n) [Nb]- L_1- [RANK-L]- L_2-[RANK-L] - L_3-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[RANK-L]- L_2- [RANK-L]- L_3-[Nb] -X(n) [SA]- L_1-[RANK-L]- L_2- [Nb]- L_3-[RANK-L]-X(n) [RANK-L]- L_1- [Nb]- L_2-[RANK-L] -L_3 -[SA]-X(n)	존재하는 적어도 한 개의 [RANK-L] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1, L_2, L_3(하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)

등록특허 10-2827683

표 Z (계속)

범례:

- [SA] 는 (인간) 혈청 알부민에 대한 ISV, 바람직하게는 (인간) 혈청 알부민에 대한 본 발명의 ISV, 더 바람직하게는 서열 번호 46 또는 61 중 하나 또는 더욱더 바람직하게는 서열 번호 47, 54, 62, 69, 78, 86, 109, 116, 123, 130 또는 496 내지 513 의 본 발명의 ISVD 중 하나이다.
- L_1, L_2 및 L_3 각각은 (독립적으로) 적합한 링커이다. L_1, L_2 및 L_3 각각은 (독립적으로) 존재하거나 존재하지 않을 수 있다. 적합한 링커의 비제한적인 예는 본원에 언급된 gly-ser 링커, 예를 들어 9GS, 30GS 또는 35GS 링커이다.
- X(n) = 본원 및/또는 WO 12/175741 호에 기재된 C-말단 연장부와 같은 C-말단 연장부
- -[Nb]는 또 다른 치료 표적에 대한 ISV 이다.

비고:

(1) 상기 표에서,

- *"1 가"* 는 일반적으로 RANK-L 에 대한 단일 ISV 를 포함하는 폴리펩티드/구조물을 언급한다. 또한, 이들은 반감기 연장 ISV(예를 들어 혈청 알부민에 대한 ISV)를 포함할 수 있다.
- *"2 가"* 는 일반적으로 RANK-L 에 대한 두 개의 (동일하거나 상이할 수 있는) ISV 를 포함하는 폴리펩티드/구조물을 언급한다. 또한, 이들은 반감기 연장 ISV(예를 들어 혈청 알부민에 대한 ISV)를 포함할 수 있다.
- *"이중 특이적"* 는 일반적으로 RANK-L 에 대한 적어도 한 개(예를 들어 1 또는 2 개)의 기타 ISV 를 포함하는 폴리펩티드/구조물을 언급한다. 또한, 이들은 반감기 연장 ISV(예를 들어 혈청 알부민에 대한 ISV)를 포함할 수 있다.
- 상기 표에 기재된 폴리펩티드/구조물에서, 존재하는 RANK-L 에 대한 적어도 한 개의 ISV 는 본 발명의 ISV 이고, 바람직하게는 상기 폴리펩티드/구조물에 존재하는 RANK-L 에 대한 모든 ISV 는 본 발명의 ISV 이다. 또한, 반감기 연장 ISV 및/또는 또 다른 치료 표적에 대한 ISV 가 상기 폴리펩티드/구조물에 존재할 때, 또한, 상기 각각(바람직하게는 상기 모두)은 본 발명의 ISV 일 수 있다(바람직하게는 본 발명의 ISV 이다).

(2): 상기 표에 모든 "2 가" 구조물은 또한 RANK-L 에 대한 적어도 두 개(예를 들어 두 개)의 ISV 를 포함하는 것을 의미하는 이중 파라토프일 수 있으며, 이는 RANK-L 상에 상이한 에피토프에 대한 것이다.

(3): 숙련자에 자명하듯이 열거된 것 이외/또 다른 이중 특이적 구조물은 언급된 빌딩 블록 및 링커를 이용하여 제조될 수 있다.

(4) 바람직하게는, 존재하는 각 [RANK-L]는 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 로부터 독립적으로 선택된다. 또한, 존재하는 [RANK-L]는 동일하거나 상이할 수 있으며, 이중 파라토프 폴리펩티드/구조물에서 RANK-L 상에 상이한 에피토프에 대한 것일 것이다.

(5) 서열 번호를 참고하여 본 열에서 언급된 각 폴리펩티드/구조물은 본 발명의 각각의 특정 측면을 형성한다.

[0832]

[0833] 실시예 17: CXCR-7에 대한 VH 도메인(구체적으로 나노바디) 및 상기를 포함하는 본 발명의 화합물

[0834] 한 특정 측면에서, 본 발명의 VH 도메인(구체적으로 본 발명의 ISVD, 더 구체적으로 본 발명의 나노바디) 및 본 발명의 화합물은 CXCR-7에 대한 것일 수 있다.

[0835] CXCR-7에 대한 본 발명의 상기 VH 도메인은 일반적으로 (i) 적합하게는 본원에 기재된 본 발명의 아미노산 잔기/돌연변이를 포함하는 적합한 골격 서열; 및 (ii) 본 발명의 VH 도메인이 CXCR-7에 특이적으로 결합하도록 하는 CDR 서열을 포함할 것이다. 게다가, CXCR-7에 대한 본 발명의 상기 VH 도메인은 또한, 특히 상기 VH 도메인이 1 가이거나 (또한, 본원에서 추가로 기재된 바와 같이) 상기 VH 도메인이 존재하는 본 발명의 화합물의 C-말단부를 형성할 때, 적합하게는 본원에 기재된 C-말단 연장부를 포함할 수 있다. CXCR-7에 대한 본 발명의 상기 VH 도메인은 또한 본원에 추가로 기재된 바와 같을 수 있으며, 특히 ISVD일 수 있다.

[0836] 또한, 본원에 기재된 본 발명의 기타 측면 및 실시양태에서와 같이, 특정 ISVD(예를 들어 본 실시예에 기재된 ICXCR-7에 대한 ISVD) 또는 상기를 포함하는 화합물을 "본 발명에 따른다" 또는 "본원에 추가로 기재된 바와 같다"라고 말할 때, 달리 명백하게 명시되지 않거나 구체적인 기술적 문맥에서 달리 요구하지 않는다면, 본 발명의 ISVD 또는 화합물에 대해 본원에서 일반적으로 기재된 바람직한 측면/실시양태 및 바람직한 것들은 또한 상기 특정 ISVD 또는 화합물에 각각 구체적으로 적용된다.

[0837] 따라서, 특정 측면에서, 본 발명은 CXCR-7에 대한 VH 도메인(특히 ISVD)으로서, (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의 임의의 적합한 조합인 VH 도메인에 관한 것이다. 구체적으로, CXCR-7에 대한 상기 VH 도메인에서,

[0838] - 위치 11의 아미노산 잔기가 바람직하게는 L, V 또는 K로부터 선택되고(가장 바람직하게는 V이고);

[0839] - 위치 14의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0840] - 위치 41의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0841] - 위치 89의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, V 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0842] - 위치 108의 아미노산 잔기가 바람직하게는 Q 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0843] - 위치 110의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되고;

[0844] - 위치 112의 아미노산 잔기가 바람직하게는 S, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되어서,

[0845] (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의 임의의 적합한 조합이다.

[0846] 또한, CXCR-7에 대한 본 발명의 VH 도메인은 본원에서 기재된 바와 같을 수 있고, 또한, 특히 CXCR-7에 대한 ISVD (더 구체적으로 나노바디) 또는 적어도 한 개의 상기 ISVD를 포함하는 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물일 수 있다. 상기 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물은 또한 본원에서 추가로 기재된 바와 같을 수 있고, 예를 들어 증가된 반감기(즉, 본원에 기재된 바와 같이, 예를 들어, 인간 피험체에서 적어도 1일, 바람직하게는 적어도 3일, 더 바람직하게는 적어도 7일, 예를 들어 적어도 10일의 - t1/2 베타로 나타내는- 반감기)를 가질 수 있고, 상기 목적을 위해 예를 들어 혈청 알부민 결합 나노바디를 포함할 수 있고, 이것은 또한 본 발명의 (또한, 본원에 기재된) 혈청 알부민 결합 나노바디일 수 있다.

[0847] 또한, 상기 ISVD는 특히 상기 ISVD가 (또한, 본원에서 추가로 기재된 바와 같이) 상기를 포함하는 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물의 C-말단부를 형성할 때 적합하게는 (본원 및 WO 12/175741호에 추가로 기재된) C-말단 연장부를 가질 수 있다.

[0848] 한 바람직한 측면에서, CXCR-7에 대한 본 발명의 VH 도메인은 (i) (바람직한) 서열 번호 407의 서열이거나 서열 번호 407의 서열과 단지 한 개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR1 서열; (ii) (바람직한) 서열 번호 408의 서열이거나 서열 번호 408의 서열과 단지 1 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR2 서열; 및 (iii) (바람직한) 서열 번호 409의 서열이거나 서열 번호 409의 서열과 단지 1 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR3 서열을 포함한다.

[0849] 더 바람직하게는, 상기 측면에 따른 CXCR-7에 대한 본 발명의 VH 도메인에서, (i) CDR1은 서열 번호 407이고; (ii) CDR2는 서열 번호 408이고; (iii) CDR3은 서열 번호 409이다.

[0850] 한 특정 측면에서, CXCR-7에 대한 본 발명의 나노바디는 서열 번호 406의 나노바디의 (서열 번호 406과 적어도 90% 서열 동일성, 예를 들어 적어도 95% 서열 동일성을 갖는) 변이체로서,

[0851] - 위치 11의 아미노산 잔기가 바람직하게는 L, V 또는 K로부터 선택되고(가장 바람직하게는 V이고);

[0852] - 위치 14의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0853] - 위치 41의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0854] - 위치 89의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, V 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0855] - 위치 108의 아미노산 잔기가 바람직하게는 Q 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0856] - 위치 110의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되고;

[0857] - 위치 112의 아미노산 잔기가 바람직하게는 S, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되어서,

[0858] (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의

임의의 적합한 조합인 변이체이다. 상기 ISV의 CDR은 바람직하게는 앞선 두 문단에 정의된 바와 같다.

[0859] 한 바람직한 측면에서, CXCR-7에 대한 본 발명의 VH 도메인은 (i) (바람직한) 서열 번호 425의 서열이거나 서열 번호 425의 서열과 단지 한 개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR1 서열; (ii) (바람직한) 서열 번호 426의 서열이거나 서열 번호 426의 서열과 단지 1 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR2 서열; 및 (iii) (바람직한) 서열 번호 427의 서열이거나 서열 번호 427의 서열과 단지 1 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR3 서열을 포함한다.

[0860] 더 바람직하게는, 상기 측면에 따른 CXCR-7에 대한 본 발명의 VH 도메인에서, (i) CDR1은 서열 번호 425이고; (ii) CDR2는 서열 번호 426이고; (iii) CDR3은 서열 번호 427이다.

[0861] 한 특정 측면에서, CXCR-7에 대한 본 발명의 나노바디는 서열 번호 424의 나노바디의 (서열 번호 424와 적어도 90% 서열 동일성, 예를 들어 적어도 95% 서열 동일성을 갖는) 변이체로서,

[0862] - 위치 11의 아미노산 잔기가 바람직하게는 L, V 또는 K로부터 선택되고(가장 바람직하게는 V이고);

[0863] - 위치 14의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0864] - 위치 41의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0865] - 위치 89의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, V 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0866] - 위치 108의 아미노산 잔기가 바람직하게는 Q 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0867] - 위치 110의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되고;

[0868] - 위치 112의 아미노산 잔기가 바람직하게는 S, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되어서,

[0869] (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의 임의의 적합한 조합인 변이체이다. 또한, 상기 ISV의 CDR은 바람직하게는 앞선 두 문단에 정의된 바와 같다.

[0870] CXCR-7에 대한 본 발명의 나노바디의 일부 특히 바람직하지만 비제한적인 예는 서열 번호 410 내지 423으로서 [도 20a] 및 서열 번호 428 내지 441로서 [도 20b]에 열거되어 있으며, 이들 나노바디 각각은 본 발명의 추가적인 측면을 형성한다.

[0871] 또한, 본 발명은 서열 번호 410 내지 423 및/또는 428 내지 441의 본 발명의 나노바디의 적어도 한 개(예를 들어 1, 2, 또는 3개)를 포함하는 CXCR-7에 대한 본 발명의 화합물에 관한 것이다. CXCR-7에 대한 본 발명의 상기 화합물은 또한 본원에서 추가로 기재된 바와 같을 수 있고, 따라서, 예를 들어 적합한 링커를 포함할 수 있고, 본원에 기재된 C-말단 연장부를 포함할 수 있고, (예를 들어 그들이 인간 혈청 알부민에 대한 나노바디, 예를 들어 (바람직하게는) 인간 혈청 알부민에 대한 본 발명의 나노바디를 포함하기 때문에) 반감기가 연장될 수 있다. 하기 표 AA를 참고한다.

[0872] 예를 들어 WO2012/130874호에 기재된 바와 같이, CXCR-7에 대한 나노바디 기반 화합물의 특히 바람직한 부류는 이중 파라토프 화합물이다. 따라서, 본 발명의 한 측면에서, CXCR-7에 대한 본 발명의 화합물은 서열 번호 406이거나 (바람직하게는) 서열 번호 406으로부터 유래한 본 발명의 (본 실시예 17에 기재된) ISV인 한 개의 ISV, 및 서열 번호 424이거나 (바람직하게는) 서열 번호 424로부터 유래한 본 발명의 (본 실시예 17에 기재된) ISV인 한 개의 ISV를 포함하는 이중 파라토프 구조물이며, 단, 상기 ISV 중 적어도 한 개 (바람직하게는 둘 다)는 본 발명의 ISV이다. 또한, 상기 이중 파라토프 구조물은 (즉, 혈청 알부민 결합 ISV에 의해) 반감기가 연장될 수 있다.

[0873] 더 일반적으로, CXCR-7에 대한 본 발명의 화합물은 본 발명의 ISV를 포함하는 것을 제외하고는 WO 2012/130874호에 기재된 바와 같을 수 있다. 또한, 그들은 WO 2012/130874호에 기재된 목적에 사용될 수 있다.

[0874] <표 AA>

CXCR-7에 대한 본 발명의 화합물의 예

폴리펩티드/구조물[1]	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
1가	[CXCR-7]	[CXCR-7] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열
1가/ C-말단 연장부	[CXCR-7]-X(n)	[CXCR-7] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열
1가/ 반감기 연장	[CXCR-7]- L_1 –[SA] [SA]- L_1 –[CXCR-7]	[CXCR-7] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조)
1가/ 반감기 연장/C-말단 연장부	[CXCR-7] - L_1 - [SA]-X(n) [SA]- L_1-[CXCR-7] -X(n)	[CXCR-7] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조)
2가[2]	[CXCR-7]- L_1-[CXCR-7]	존재하는 적어도 한 개의 [CXCR-7] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열[4] L_1 = (하기 범례 참조)

[0875]

표 AA (계속)

폴리펩티드/ 구조물([1])	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
2 가/ C-말단 연장부([2])	[CXCR-7]- L_1-[CXCR-7] -X(n)	적어도 한 개의 [CXCR-7] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) L_1 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조)
2 가/ 반감기 연장([2])	[CXCR-7]- L_1-[CXCR-7]- L_2-[SA] [CXCR-7]- L_1-[SA]- L_2-[CXCR-7] [SA]- L_1-[CXCR-7]- L_2-[CXCR-7]	존재하는 적어도 한 개의 [CXCR-7] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조)
2 가/ 반감기 연장/ C-말단 연장부([2])	[CXCR-7]- L_1-[CXCR-7]- L_2-[SA] -X(n) [CXCR-7]- L_1-[SA]- L_2-[CXCR-7] -X(n) [SA]- L_1-[CXCR-7]- L_2-[CXCR-7] -X(n)	존재하는 적어도 한 개의 [CXCR-7] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조)

등록특허 10-2827683

표 AA (계속)

폴리펩티드/ 구조물([1])	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
이중 특이적 ([3])	[CXCR-7]- L_1-[Nb] [Nb]- L_1-[CXCR-7] [CXCR-7]- L_1- [CXCR-7]- L_2-[Nb] [CXCR-7]- L_1- [Nb]- L_2-[CXCR-7] [Nb]- L_1- [CXCR-7]- L_2-[CXCR-7]	존재하는 적어도 한 개의 [CXCR-7] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)
이중 특이적/ C-말단 연장부 (3)	[CXCR-7]- L_1-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[CXCR-7] -X(n) [CXCR-7]- L_1- [CXCR-7]- L_2-[Nb] -X(n) [CXCR-7]- L_1- [Nb]- L_2-[CXCR-7] -X(n) [Nb]- L_1- [CXCR-7]- L_2-[CXCR-7] -X(n)	존재하는 적어도 한 개의 [CXCR-7] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)
이중 특이적/ 반감기 연장 ([3])	[CXCR-7]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] [CXCR-7]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[CXCR-7] [Nb]- L_1-[CXCR-7] - L_2-[SA] [SA]- L_1-[CXCR-7] - L_2-[Nb] [SA]- L_1-[Nb] - L_2-[CXCR-7]	존재하는 적어도 한 개의 [CXCR-7] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1, L_2, L_3(하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)

표 AA (계속)

폴리펩티드/ 구조물([1])	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
이중 특이적/ 반감기 연장 ([3])	[CXCR-7]- L_1- [CXCR-7]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] [Nb]- L_1- [CXCR-7]- L_2-[CXCR-7] - L_3-[SA] [SA]-L_1-[CXCR-7]- L_2- [CXCR-7]- L_3-[Nb] [SA]-L_1-[CXCR-7]- L_2- [Nb]- L_3-[CXCR-7] [CXCR-7]- L_1- [Nb]- L_2-[CXCR-7]-L_3-[SA]	존재하는 적어도 한 개의 [CXCR-7] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1, L_2, L_3(하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)
이중 특이적/ 반감기 연장/ C-말단 연장부 ([3])	[CXCR-7]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] -X(n) [CXCR-7]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[CXCR-7] -X(n) [Nb]- L_1-[CXCR-7] - L_2-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[CXCR-7] - L_2-[Nb] -X(n) [SA]- L_1- [Nb] - L_2-[CXCR-7] -X(n) [CXCR-7]- L_1- [CXCR-7]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] -X(n) [Nb]- L_1- [CXCR-7]- L_2-[CXCR-7] - L_3-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[CXCR-7]- L_2- [CXCR-7]- L_3-[Nb] -X(n) [SA]- L_1-[CXCR-7]- L_2- [Nb]- L_3-[CXCR-7]-X(n) [CXCR-7]- L_1- [Nb]- L_2-[CXCR-7] -L_3 -[SA]-X(n)	존재하는 적어도 한 개의 [CXCR-7] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1, L_2, L_3(하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)

표 AA (계속)

범례: - [SA] 는 (인간) 혈청 알부민에 대한 ISV, 바람직하게는 (인간) 혈청 알부민에 대한 본 발명의 ISV, 더 바람직하게는 서열 번호 46 또는 61 중 하나 또는 더욱더 바람직하게는 서열 번호 47, 54, 62, 69, 78, 86, 109, 116, 123, 130 또는 496 내지 513 의 본 발명의 ISVD 중 하나이다. - L_1, L_2 및 L_3 각각은 (독립적으로) 적합한 링커이다. L_1, L_2 및 L_3 각각은 (독립적으로) 존재하거나 존재하지 않을 수 있다. 적합한 링커의 비제한적인 예는 본원에 언급된 gly-ser 링커, 예를 들어 9GS, 30GS 또는 35GS 링커이다. - X(n) = 본원 및/또는 WO 12/175741 호에 기재된 C-말단 연장부와 같은 C-말단 연장부 - -[Nb]는 또 다른 치료 표적에 대한 ISV 이다.
비고: (1) 상기 표에서, - "*1 가*" 는 일반적으로 CXCR-7 에 대한 단일 ISV 를 포함하는 폴리펩티드/구조물을 언급한다. 또한, 이들은 반감기 연장 ISV(예를 들어 혈청 알부민에 대한 ISV)를 포함할 수 있다. - "*2 가*" 는 일반적으로 CXCR-7 에 대한 두 개의 (동일하거나 상이할 수 있는) ISV 를 포함하는 폴리펩티드/구조물을 언급한다. 또한, 이들은 반감기 연장 ISV(예를 들어 혈청 알부민에 대한 ISV)를 포함할 수 있다. - "*이중 특이성*" 는 일반적으로 CXCR-7 에 대한 적어도 한 개(예를 들어 1 또는 2 개)의 ISV 및 치료 표적에 대한 적어도 한 개(예를 들어 1 또는 2 개)의 기타 ISV 를 포함하는 폴리펩티드/구조물을 언급한다. 또한, 이들은 반감기 연장 ISV(예를 들어 혈청 알부민에 대한 ISV)를 포함할 수 있다. - 상기 표에 기재된 폴리펩티드/구조물에서, 존재하는 CXCR-7 에 대한 적어도 한 개의 ISV 는 본 발명의 ISV 이고, 바람직하게는 상기 폴리펩티드/구조물에 존재하는 CXCR-7 에 대한 모든 ISV 는 본 발명의 ISV 이다. 또한, 반감기 연장 ISV 및/또는 또 다른 치료 표적에 대한 ISV 가 상기 폴리펩티드/구조물에 존재할 때, 또한, 상기 각각(바람직하게는 상기 모두)은 본 발명의 ISV 일 수 있다(바람직하게는 본 발명의 ISV 이다). (2): 상기 표에 모든 "*2 가*" 구조물은 또한 CXCR-7 에 대한 적어도 두 개(예를 들어 두 개)의 ISV 를 포함하는 것을 의미하는 이중 파라토프일 수 있으며, 이는 CXCR-7 상에 상이한 에피토프에 대한 것이다. (3): 숙련자에 자명하듯이 열거된 것 이외/또 다른 이중 특이적 구조물은 언급된 빌딩 블록 및 링커를 이용하여 제조될 수 있다. (4) 바람직하게는, 존재하는 각 [CXCR-7]은 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 로부터 독립적으로 선택된다. 또한, 존재하는 [CXCR-7]은 동일하거나 상이할 수 있으며, 이중 파라토프 폴리펩티드/구조물에서 CXCR-7 상에 상이한 에피토프에 대한 것일 것이다. (5) 서열 번호를 참고하여 본 열에서 언급된 각 폴리펩티드/구조물은 본 발명의 각각의 특정 측면을 형성한다.

[0876]

[0877] 실시예 18: A-베타에 대한 VH(구체적으로 나노바디), 및 상기를 포함하는 본 발명의 화합물

[0878] 한 특정 측면에서, 본 발명의 VH 도메인(구체적으로 본 발명의 ISVD, 더 구체적으로 본 발명의 나노바디) 및 본 발명의 화합물은 A-베타에 대한 것일 수 있다.

[0879] A-베타에 대한 본 발명의 상기 VH 도메인은 일반적으로 (i) 적합하게는 본원에 기재된 본 발명의 아미노산 잔기/돌연변이를 포함하는 적합한 골격 서열; 및 (ii) 본 발명의 VH 도메인이 A-베타에 특이적으로 결합하도록 하는 CDR 서열을 포함할 것이다. 게다가, A-베타에 대한 본 발명의 상기 VH 도메인은 또한, 특히 상기 VH 도메인이 1 가이거나 (또한, 본원에서 추가로 기재된 바와 같이) 상기 VH 도메인이 존재하는 본 발명의 화합물의 C-말단부를 형성할 때, 적합하게는 본원에 기재된 C-말단 연장부를 포함할 수 있다. A-베타에 대한 본 발명의 상기 VH 도메인은 또한 본원에 추가로 기재된 바와 같을 수 있으며, 특히 ISVD일 수 있다.

[0880] 또한, 본원에 기재된 본 발명의 기타 측면 및 실시양태에서와 같이, 특정 ISVD(예를 들어 본 실시예에 기재된 A-베타에 대한 ISVD) 또는 상기를 포함하는 화합물을 "본 발명에 따른다" 또는 "본원에 추가로 기재된 바와 같다"라고 말할 때, 달리 명백하게 명시되지 않거나 구체적인 기술적 문맥에서 달리 요구하지 않는다면, 본 발명의 ISVD 또는 화합물에 대해 본원에서 일반적으로 기재된 바람직한 측면/실시양태 및 바람직한 것들은 또한 상기 특정 ISVD 또는 화합물에 각각 구체적으로 적용된다.

[0881] 따라서, 특정 측면에서, 본 발명은 A-베타에 대한 VH 도메인(특히 ISVD)으로서, (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의 임의의 적합한 조합인 VH 도메인에 관한 것이다. 구체적으로, A-베타에 대한 상기 VH 도메인에서,

[0882] - 위치 11의 아미노산 잔기가 바람직하게는 L, V 또는 K로부터 선택되고(가장 바람직하게는 V이고);

[0883] - 위치 14의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0884] - 위치 41의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0885] - 위치 89의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, V 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0886] - 위치 108의 아미노산 잔기가 바람직하게는 Q 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0887] - 위치 110의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되고;

[0888] - 위치 112의 아미노산 잔기가 바람직하게는 S, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되어서

[0889] (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의 임의의 적합한 조합이다.

[0890] 또한, A-베타에 대한 본 발명의 VH 도메인은 본원에서 기재된 바와 같을 수 있고, 또한, 특히 A-베타에 대한 ISVD (더 구체적으로 나노바디) 또는 적어도 한 개의 상기 ISVD를 포함하는 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물일 수 있다. 상기 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물은 또한 본원에서 추가로 기재된 바와 같을 수 있고, 예를 들어 증가된 반감기(즉, 본원에 기재된 바와 같이, 예를 들어, 인간 피험체에서 적어도 1일, 바람직하게는 적어도 3일, 더 바람직하게는 적어도 7일, 예를 들어 적어도 10일의 - t1/2 베타로 나타내는- 반감기)를 가질 수 있고, 상기 목적을 위해 예를 들어 혈청 알부민 결합 나노바디를 포함할 수 있고, 이것은 또한 본 발명의 (또한, 본원에 기재된) 혈청 알부민 결합 나노바디일 수 있다.

[0891] 또한, 상기 ISVD는 특히 상기 ISVD가 (또한, 본원에서 추가로 기재된 바와 같이) 상기를 포함하는 단백질, 폴리펩티드 또는 기타 화합물 또는 구조물의 C-말단부를 형성할 때 적합하게는 (본원 및 WO 12/175741호에 추가로 기재된) C-말단 연장부를 가질 수 있다.

[0892] 한 바람직한 측면에서, A-베타에 대한 본 발명의 VH 도메인은 (i) (바람직한) 서열 번호 461의 서열이거나 서열 번호 461의 서열과 단지 한 개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR1 서열; (ii) (바람직한) 서열 번호 462의 서열이거나 서열 번호 462의 서열과 단지 1 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR2 서열; 및 (iii) (바람직한) 서열 번호 463의 서열이거나 서열 번호 463의 서열과 단지 1 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR3 서열을 포함한다.

[0893] 더 바람직하게는, 상기 측면에 따른 A-베타에 대한 본 발명의 VH 도메인에서, (i) CDR1은 서열 번호 461이고; (ii) CDR2는 서열 번호 462이고; (iii) CDR3은 서열 번호 463이다.

[0894] 한 특정 측면에서, A-베타에 대한 본 발명의 나노바디는 서열 번호 460의 나노바디의 (서열 번호 460과 적어도 90% 서열 동일성, 예를 들어 적어도 95% 서열 동일성을 갖는) 변이체로서,

[0895] - 위치 11의 아미노산 잔기가 바람직하게는 L, V 또는 K로부터 선택되고(가장 바람직하게는 V이고);

[0896] - 위치 14의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0897] - 위치 41의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0898] - 위치 89의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, V 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0899] - 위치 108의 아미노산 잔기가 바람직하게는 Q 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0900] - 위치 110의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되고;

[0901] - 위치 112의 아미노산 잔기가 바람직하게는 S, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되어서,

[0902] (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의

임의의 적합한 조합인 변이체이다. 상기 ISV의 CDR은 바람직하게는 앞선 두 문단에 정의된 바와 같다.

[0903] 또 다른 바람직한 측면에서, A-베타에 대한 본 발명의 VH 도메인은 (i) (바람직한) 서열 번호 479의 서열이거나 서열 번호 479의 서열과 단지 한 개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR1 서열; (ii) (바람직한) 서열 번호 480의 서열이거나 서열 번호 480의 서열과 단지 1 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR2 서열; 및 (iii) (바람직한) 서열 번호 481의 서열이거나 서열 번호 481의 서열과 단지 1 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열인 CDR3 서열을 포함한다.

[0904] 더 바람직하게는, 상기 측면에 따른 A-베타에 대한 본 발명의 VH 도메인에서, (i) CDR1은 서열 번호 479이고; (ii) CDR2는 서열 번호 480이고; (iii) CDR3은 서열 번호 481이다.

[0905] 한 특정 측면에서, A-베타에 대한 본 발명의 나노바디는 서열 번호 478의 나노바디의 (서열 번호 478과 적어도 90% 서열 동일성, 예를 들어 적어도 95% 서열 동일성을 갖는) 변이체로서,

[0906] - 위치 11의 아미노산 잔기가 바람직하게는 L, V 또는 K로부터 선택되고(가장 바람직하게는 V이고);

[0907] - 위치 14의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0908] - 위치 41의 아미노산 잔기가 바람직하게는 A 또는 P로부터 적합하게 선택되고;

[0909] - 위치 89의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, V 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0910] - 위치 108의 아미노산 잔기가 바람직하게는 Q 또는 L로부터 적합하게 선택되고;

[0911] - 위치 110의 아미노산 잔기가 바람직하게는 T, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되고;

[0912] - 위치 112의 아미노산 잔기가 바람직하게는 S, K 또는 Q로부터 적합하게 선택되어서,

[0913] (i) 위치 112가 K 또는 Q이거나; (ii) 위치 110이 K 또는 Q이고 위치 11이 V이거나; (iii) 위치 89가 T이거나; (iv) 위치 89가 L이고 위치 110이 K 또는 Q이거나; (v) 위치 11이 V이고 위치 89가 L이거나; (i) 내지 (v)의 임의의 적합한 조합인 변이체이다. 또한, 상기 ISV의 CDR은 바람직하게는 앞선 두 문단에 정의된 바와 같다.

[0914] A-베타에 대한 본 발명의 나노바디의 일부 특히 바람직하지만 비제한적인 예는 서열 번호 464 내지 477로서 [도 21a] 및 서열 번호 482 내지 495로서 [도 21b]에 열거되어 있으며, 이들 나노바디 각각은 본 발명의 추가적인 측면을 형성한다.

[0915] 또한, 본 발명은 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495의 본 발명의 나노바디의 적어도 한 개(예를 들어 1, 2, 또는 3개)를 포함하는 A-베타에 대한 본 발명의 화합물에 관한 것이다. A-베타에 대한 본 발명의 상기 화합물은 또한 본원에서 추가로 기재된 바와 같을 수 있고, 따라서, 예를 들어 적합한 링커를 포함할 수 있고, 본원에 기재된 C-말단 연장부를 포함할 수 있고, (예를 들어 그들이 인간 혈청 알부민에 대한 나노바디, 예를 들어 (바람직하게는) 인간 혈청 알부민에 대한 본 발명의 나노바디를 포함하기 때문에) 반감기가 연장될 수 있다. 하기 표 BB를 참고한다.

[0916] 예를 들어 WO 2006/040153호, 특히 EP2542579호에 기재된 바와 같이, A-베타에 대한 나노바디 기반 화합물의 특히 바람직한 부류는 이중 파라토프 화합물이다. 따라서, 본 발명의 한 측면에서, A-베타에 대한 본 발명의 화합물은 서열 번호 460이거나 (바람직하게는) 서열 번호 460으로부터 유래한 본 발명의 (본 실시예 18에 기재된) ISV인 한 개의 ISV 및 서열 번호 478이거나 (바람직하게는) 서열 번호 478로부터 유래한 본 발명의 (본 실시예 18에 기재된) ISV인 한 개의 ISV를 포함하는 이중 파라토프 구조물이다. 단, 상기 ISV 중 적어도 한 개 (바람직하게는 둘 다)는 본 발명의 ISV이다. 또한, 상기 이중 파라토프 구조물은 (즉, 혈청 알부민 결합 ISV에 의해) 반감기가 연장될 수 있다. 상기 이중 파라토프 구조물의 일부 구체적인 예는 서열 번호 730 내지 776에 제시된다.

[0917] A-베타에 대한 본 발명의 화합물의 일부 특별하게 바람직한 예는 서열 번호 730 내지 766으로서 [도 30]에 제시되며, 상기 화합물의 각각은 본 발명의 추가적인 측면을 형성한다. 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은 A-베타에 대한 폴리펩티드이며 서열 번호 730 내지 766으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드에 관한 것이다. 더 일반적으로, A-베타에 대한 본 발명의 화합물은 본 발명의 ISV를 포함하는 것을 제외하고는 WO 2006/040153호 특히 EP2542579호에 기재된 바와 같을 수 있다. 또한, 그들은 WO 2006/040153호, 특히 EP2542579호에 기재된 목적에 사용될 수 있다.

[0918] <표 BB>

A-베타에 대한 본 발명의 화합물의 예.

폴리펩티드/구조물[1]	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
1 가	[A-beta]	[A-beta] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열
1 가/ C-말단 연장부	[A-beta]-X(n)	[A-beta] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열
1 가/ 반감기 연장	[A-beta]- L_1 –[SA] [SA]- L_1 –[A-beta]	[A-beta] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조)
1 가/ 반감기 연장/C-말단 연장부	[A-beta] - L_1 - [SA]-X(n) [SA]- L_1-[A-beta] -X(n)	[A-beta] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조)
2 가[2]	[A-beta]- L_1-[A-beta]	존재하는 적어도 한 개의 [A-beta] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 [4] L_1 = (하기 범례 참조)

[0919]

[0920]

표 BB (계속)

폴리펩티드/구조물[1]	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
2가/ C-말단 연장부[2]	[A-beta]-L_1-[A-beta] -X(n)	적어도 한 개의 [A-beta] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) L_1 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조)
2가/ 반감기 연장[2]	[A-beta]-L_1-[A-beta]-L_2-[SA] [A-beta]-L_1-[SA]-L_2-[A-beta] [SA]-L_1-[A-beta]-L_2-[A-beta]	존재하는 적어도 한 개의 [A-beta] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조)
2가/ 반감기 연장/ C-말단 연장부[2]	[A-beta]-L_1-[A-beta]-L_2-[SA] -X(n) [A-beta]-L_1-[SA]-L_2-[A-beta] -X(n) [SA]-L_1-[A-beta]-L_2-[A-beta] -X(n)	존재하는 적어도 한 개의 [A-beta] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조)

[0921]

표 BB (계속)

폴리펩티드/ 구조물(1)	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
이중 특이적 (3)	[A-beta]- L_1-[Nb] [Nb]- L_1-[A-beta] [A-beta]- L_1- [A-beta]- L_2-[Nb] [A-beta]- L_1- [Nb]- L_2-[A-beta] [Nb]- L_1- [A-beta]- L_2-[A-beta]	존재하는 적어도 한 개의 [A-beta] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 (4) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)
이중 특이적/ C-말단 연장부 (3)	[A-beta]- L_1-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[A-beta] -X(n) [A-beta]- L_1- [A-beta]- L_2-[Nb] -X(n) [A-beta]- L_1- [Nb]- L_2-[A-beta] -X(n) [Nb]- L_1- [A-beta]- L_2-[A-beta] -X(n)	존재하는 적어도 한 개의 [A-beta] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 (4) L_1 = (하기 범례 참조) L_2 = (하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)
이중 특이적/ 반감기 연장 (3)	[A-beta]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] [A-beta]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[A-beta] [Nb]- L_1-[A-beta] - L_2-[SA] [SA]- L_1-[A-beta] - L_2-[Nb] [SA]- L_1-[Nb] - L_2-[A-beta]	존재하는 적어도 한 개의 [A-beta] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 (4) [SA] = (하기 범례 참조) L_1, L_2, L_3(하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)

[0922]

표 BB (계속)

폴리펩티드/ 구조물([1])	일반식	ISV 빌딩 블록 및 링커
이중 특이적/ 반감기 연장 ([3])	[A-beta]- L_1- [A-beta]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] [Nb]- L_1- [A-beta]- L_2-[A-beta] - L_3-[SA] [SA]-L_1-[A-beta]- L_2- [A-beta]- L_3-[Nb] [SA]-L_1-[A-beta]- L_2- [Nb]- L_3-[A-beta] [A-beta]- L_1- [Nb]- L_2-[A-beta]-L_3-[SA]	존재하는 적어도 한 개의 [A-beta] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1, L_2, L_3(하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)
이중 특이적/ 반감기 연장/ C-말단 연장부 ([3])	[A-beta]- L_1-[Nb] -L_2-[SA] -X(n) [A-beta]- L_1-[SA] - L_2-[Nb] -X(n) [Nb]- L_1-[SA] - L_2-[A-beta] -X(n) [Nb]- L_1-[A-beta] - L_2-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[A-beta] - L_2-[Nb] -X(n) [SA]- L_1- [Nb] - L_2-[12345] -X(n) [A-beta]- L_1- [A-beta]- L_2-[Nb] - L_3- [SA] -X(n) [Nb]- L_1- [A-beta]- L_2-[A-beta] - L_3-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[A-beta]- L_2- [A-beta]- L_3-[Nb] -X(n) [SA]- L_1-[A-beta]- L_2- [Nb]- L_3-[A-beta]-X(n) [A-beta]- L_1- [Nb]- L_2-[A-beta] -L_3 -[SA]-X(n)	존재하는 적어도 한 개의 [A-beta] = 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 중 한 서열 ([4]) [SA] = (하기 범례 참조) L_1, L_2, L_3(하기 범례 참조) X(n) = (하기 범례 참조) [Nb] = (하기 범례 참조)

등록특허 10-2827683

표 BB (계속)

범례: - [SA] 는 (인간) 혈청 알부민에 대한 ISV, 바람직하게는 (인간) 혈청 알부민에 대한 본 발명의 ISV, 더 바람직하게는 서열 번호 46 또는 61 중 하나 또는 더욱더 바람직하게는 서열 번호 47, 54, 62, 69, 78, 86, 109, 116, 123, 130 또는 496 내지 513 의 본 발명의 ISVD 중 하나이다. - L_1, L_2 및 L_3 각각은 (독립적으로) 적합한 링커이다. L_1, L_2 및 L_3 각각은 (독립적으로) 존재하거나 존재하지 않을 수 있다. 적합한 링커의 비제한적인 예는 본원에 언급된 gly-ser 링커, 예를 들어 9GS, 30GS 또는 35GS 링커이다. - X(n) = 본원 및/또는 WO 12/175741 호에 기재된 C-말단 연장부와 같은 C-말단 연장부 - -[Nb]는 또 다른 치료 표적에 대한 ISV 이다.
비고: (1) 상기 표에서, - *"1 가"* 는 일반적으로 A-베타에 대한 단일 ISV 를 포함하는 폴리펩티드/구조물을 언급한다. 또한, 이들은 반감기 연장 ISV(예를 들어 혈청 알부민에 대한 ISV)를 포함할 수 있다. - *"2 가"* 는 일반적으로 A-베타에 대한 두 개의 (동일하거나 상이할 수 있는) ISV 를 포함하는 폴리펩티드/구조물을 언급한다. 또한, 이들은 반감기 연장 ISV(예를 들어 혈청 알부민에 대한 ISV)를 포함할 수 있다. - *"이중 특이적"* 는 일반적으로 A-베타에 대한 적어도 한 개(예를 들어 1 또는 2 개)의 ISV 및 치료 표적에 대한 적어도 한 개(예를 들어 1 또는 2 개)의 기타 ISV 를 포함하는 폴리펩티드/구조물을 언급한다. 또한, 이들은 반감기 연장 ISV(예를 들어 혈청 알부민에 대한 ISV)를 포함할 수 있다. - 상기 표에 기재된 폴리펩티드/구조물에서, 존재하는 A-베타에 대한 적어도 한 개의 ISV 는 본 발명의 ISV 이고, 바람직하게는 상기 폴리펩티드/구조물에 존재하는 A-베타에 대한 모든 ISV 는 본 발명의 ISV 이다. 또한, 반감기 연장 ISV 및/또는 또 다른 치료 표적에 대한 ISV 가 상기 폴리펩티드/구조물에 존재할 때, 또한, 상기 각각(바람직하게는 상기 모두)은 본 발명의 ISV 일 수 있다(바람직하게는 본 발명의 ISV 이다). (2): 상기 표에 모든 "2 가" 구조물은 또한 A-베타에 대한 적어도 두 개(예를 들어 두 개)의 ISV 를 포함하는 것을 의미하는 이중 파라토프일 수 있으며, 이는 A-베타 상에 상이한 에피토프에 대한 것이다. (3): 숙련자에 자명하듯이 열거된 것 이외/또 다른 이중 특이적 구조물은 언급된 빌딩 블록 및 링커를 이용하여 제조될 수 있다. (4) 바람직하게는, 존재하는 각 [A-베타]는 서열 번호 464 내지 477 및/또는 482 내지 495 로부터 독립적으로 선택된다. 또한, 존재하는 [A-베타]는 동일하거나 상이할 수 있으며, 이중 파라토프 폴리펩티드/구조물에서 A-베타 상에 상이한 에피토프에 대한 것일 것이다. (5) 서열 번호를 참고하여 본 열에서 언급된 각 폴리펩티드/구조물은 본 발명의 각각의 특정 측면을 형성한다.

[0923]

[0924] 실시예 19: 기존의 항체에 의한 결합에 대해 항-A-베타 구조물의 시험

[0925] 반감기가 연장된 3가지 항-A-베타 구조물(일반식 *[A-베타-1]*-9GS-ALB8-9GS-*[A-베타-2]*-A)을 본원에 기재된 일반적인 프로토콜을 이용하여 기존의 항체 의한 결합에 대해 시험하고 비교하였다. 본 발명에 따른 두 가지 구조물은 3개의 모든 빌딩 블록(즉, 2개의 항-A-베타 나노바디에서 및 혈청 알부민 결합 나노바디에서)에 명시된 본 발명의 돌연변이를 가졌다. 참고 구조물(서열 번호 766)은 어떤 빌딩 블록에도 본 발명의 돌연변이를 갖지 않았다. 시험된 모든 구조물은 C-말단 알라닌을 갖는다. 결과는 표 CC-1 및 [도 31a]에 나타낸다.

[0926] <표 CC-1>

기존의 항체에 의한 결합에 대해 항-A-베타 구조물의 시험

92 개 시료 (건강한 피험체)에 시험된 나노바디	[도 30a] 에서 참고번호	125 초에서 결합 수준 <10 RU	125 초에서 결합 수준 <20 RU	125 초에서 결합 수준 >20 RU
서열 번호: 766 (참고)	(1)	0	1	91
서열 번호: 733 (발명: L11V + V89L)	(2)	11	41	51
서열 번호: 749 (발명: L11V + V89L + T110K)	(3)	16	56	36

[0927]

[0928] 또한, 구조물의 C-말단부에 존재하는 항-A-베타 나노바디를 (C-말단 알라닌을 갖는) 1가 구조물로서 별개로 시험하였다. 결과는 표 CC-2 및 [도 31a]에 나타낸다.

[0929] <표 CC-2>

기존의 항체에 의한 결합에 대해 1 가 항-A-베타 나노바디의 시험

145 개 시료에 시험된 나노바디(건강한 피험체)	**[도30A] 에서 참고 번호**	**125 초에서 결합 수준 <10 RU**	**125 초에서 결합 수준 <20 RU**	**125 초에서 결합 수준 >20 RU**
서열 번호 478 (참고) (*)	(1)	67	87	58
서열 번호 489 (발명: L11V + V89L) (*)	(2)	74	103	42
서열 번호 490 (발명: L11V + V89L + T110K) (*)	(3)	116	138	7
(*) 시험된 3 개 모든 1 가 나노바디는 C-말단 알라닌이 첨가되었다.				

[0930]

[0931] 실시예 20: 본 발명의 혈청 알부민 결합제의 개요

[0932] 하기 표 DD 및 EE는 Alb-8(표 DD) 및 Alb-23(표 EE) 각각을 기반으로 하는 본 발명의 혈청 알부민 결합 나노바디의 일부 바람직하지만 비제한적인 예를 나타낸다.

[0933] 언급한 바와 같이, 본 발명은 또한 하기 표 DD 또는 EE에 열거된 혈청 알부민 결합 나노바디 중 하나를 포함하는 폴리펩티드, 단백질, 화합물 또는 구조물(특히 본 발명의 화합물)에 관한 것이다. 상기 폴리펩티드, 단백질, 화합물 또는 구조물(특히, 본 발명의 화합물)은 적어도 한 가지의 치료 표적에 대한 적어도 한 개(예를 들어 1, 2, 3개)의 결합 도메인 또는 결합 단위(예를 들어 ISVD, 특히 본 발명의 ISV)를 더 포함할 수 있다. 또한, 상기 폴리펩티드, 단백질, 화합물 또는 구조물은 치료 표적(들)과 관련하여 적합하게는 단일특이적, 이중 특이적 또는 삼중 특이적일 수 있으며, 2가, 3가, 4가 이상일 수 있다. 또한, 적합한 링커를 포함할 수 있고, 본원에 기재된 C-말단 연장부를 포함할 수 있다.

[0934] 특히, 상기 폴리펩티드, 단백질, 화합물 또는 구조물은 (본원에 기재된) 본 발명의 화합물일 수 있고/거나 (본 발명의 화합물에 대한 바람직한 실시양태를 포함하여) 본 발명의 화합물에 대해 본원에서 추가로 기재된 바와 같을 수 있다(따라서, ISVD, 특히 나노바디를 포함하는 화합물이 특히 바람직하다). 따라서, 표 DD 또는 EE에 열거된 혈청 알부민 결합 나노바디중 한 가지를 포함하는 본 발명의 화합물은 본 발명의 추가적인 측면을 형성한다.

[0935] <표 DD>

본 발명에 따른 Alb-8 (참고) 및 Alb-8 변이체

서열 번호	변이체	서열
46	Alb-8 (WO 06/122787)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
496	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
497	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSS
498	110K	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
499	110Q	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSS
47	112K	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKS
54	112Q	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQS
78	89T	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS

[0936]

[0937]

표 DD (계속):

서열 번호	변이체	서열
109	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
123	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
500	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSS
501	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
502	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSS
503	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKS
504	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQS

[0938] <표 EE>

본 발명에 따른 Alb-23 (참고) 및 Alb-23 변이체

서열 번호	변이체	서열
61	Alb-23 (WO 12/175400)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
505	89L + 110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
506	89L + 110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSS
507	110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
508	110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSS
62	112K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKS
69	112Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQS
86	89T	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS

[0939]

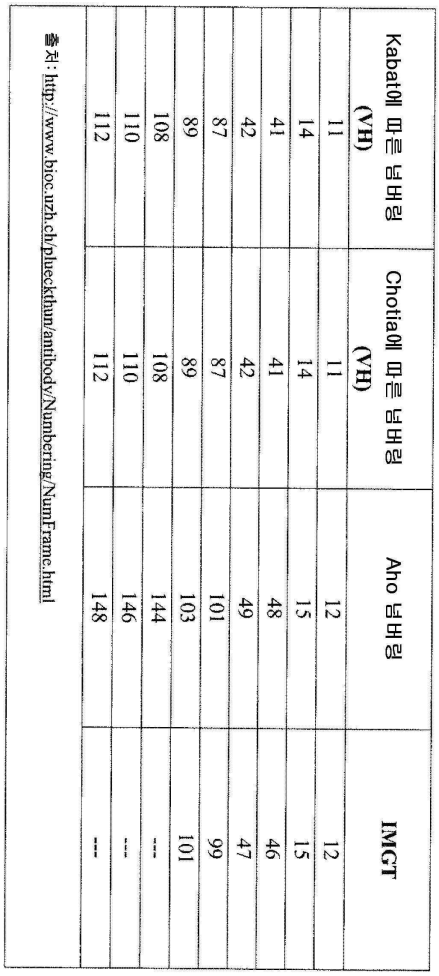
[0940]

표 EE (계속):

서열 번호	변이체	서열
116	11V + 89L	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
130	11V + 89L + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
509	11V + 89L + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSS
510	11V + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
511	11V + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSS
512	11V + 112K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKS
513	11V + 112Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQS

도면

도면1



Kabat에 따른 넘버링 (VH)	Chothia에 따른 넘버링 (VH)	Aho 넘버링	IMGT
11	11	12	12
14	14	15	15
41	41	48	46
42	42	49	47
87	87	101	99
89	89	103	101
108	108	144	---
110	110	146	---
112	112	148	---

출처: http://www.bioc.uzh.ch/plueckthun/antibody/Numbering/NumFrame.html

도면2a

서열 번호: 1	C-말단부	VTVKS
서열 번호: 2	C-말단부	VTVQS
서열 번호: 3	FR4 서열	WGQGTQVTVKS
서열 번호: 4	FR4 서열	WGKGTLVTVKS
서열 번호: 5	FR4 서열	RGQGTRVTVKS
서열 번호: 6	FR4 서열	WGLGTQVTISS
서열 번호: 7	FR4 서열	GSQGTQVTVKS
서열 번호: 8	FR4 서열	LRGGTQVTVKS
서열 번호: 9	FR4 서열	RGQGTLVTVKS
서열 번호: 10	FR4 서열	RSRGIQVTVKS
서열 번호: 11	FR4 서열	WGKGTQVTVKS
서열 번호: 12	FR4 서열	WGQGTQVTVQS
서열 번호: 13	FR4 서열	WGKGTLVTVQS
서열 번호: 14	FR4 서열	RGQGTRVTVQS
서열 번호: 15	FR4 서열	WGLGTQVTISS
서열 번호: 16	FR4 서열	GSQGTQVTVQS
서열 번호: 17	FR4 서열	LRGGTQVTVQS
서열 번호: 18	FR4 서열	RGQGTLVTVQS
서열 번호: 19	FR4 서열	RSRGIQVTVQS
서열 번호: 20	FR4 서열	WGKGTQVTVQS
서열 번호: 21	C-말단 연장부를 갖는 C-말단부	$VTVKS(X)_n$

도면2b

서열 번호: 22	C-말단 연장부를 갖는 C-말단부	VTVQS(X)$_n$
서열 번호: 23	C-말단 연장부를 갖는 FR4 서열	WGQGTQVTVKS(X)$_n$
서열 번호: 24	C-말단 연장부를 갖는 FR4 서열	WGKGTLVTVKS(X)$_n$
서열 번호: 25	C-말단 연장부를 갖는 FR4 서열	RGQGTRVTVKS(X)$_n$
서열 번호: 26	C-말단 연장부를 갖는 FR4 서열	WGLGTQVTISS(X)$_n$
서열 번호: 27	C-말단 연장부를 갖는 FR4 서열	GSQGTQVTVKS(X)$_n$
서열 번호: 28	C-말단 연장부를 갖는 FR4 서열	LRGGTQVTVKS(X)$_n$
서열 번호: 29	C-말단 연장부를 갖는 FR4 서열	RGQGTLVTVKS(X)$_n$
서열 번호: 30	C-말단 연장부를 갖는 FR4 서열	RSRGIQVTVKS(X)$_n$

도면2c

서열 번호: 31	C-말단 연장부를 갖는 FR4 서열	WGKGTQVTVKS$(X)_n$
서열 번호: 32	C-말단 연장부를 갖는 FR4 서열	WGQGTQVTVQS$(X)_n$
서열 번호: 33	C-말단 연장부를 갖는 FR4 서열	WGKGTLVTVQS$(X)_n$
서열 번호: 34	C-말단 연장부를 갖는 FR4 서열	RGQGTRVTVQS$(X)_n$
서열 번호: 35	C-말단 연장부를 갖는 FR4 서열	WGLGTQVTISS$(X)_n$
서열 번호: 36	C-말단 연장부를 갖는 FR4 서열	GSQGTQVTVQS$(X)_n$
서열 번호: 37	C-말단 연장부를 갖는 FR4 서열	LRGGTQVTVQS$(X)_n$
서열 번호: 38	C-말단 연장부를 갖는 FR4 서열	RGQGTLVTVQS$(X)_n$
서열 번호: 39	C-말단 연장부를 갖는 FR4 서열	RSRGIQVTVQS$(X)_n$

도면2d

서열 번호: 40	C-말단 연장부를 갖는 FR4 서열	WGKGTQVTVQS(X)$_n$
서열 번호: 41	CDR1 서열	SFGMS
서열 번호: 42	CDR2 서열	SISGSGSDTLYADSVKG
서열 번호: 43	CDR3 서열	GGSLSR
서열 번호: 44	참고 A.	HHHHHHEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSF GMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTI SRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGT LVTVSS
서열 번호: 45	참고 B. WO 12/175741의 서열 번호 37	HHHHHHEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSF GMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTI SRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGT LVTVSSA
서열 번호: 46	Alb-8 (WO 06/122787)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
서열 번호: 47	Alb-8 + 112K	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKS
서열 번호: 48	Alb-8 + 112K + A	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSA
서열 번호: 49	Alb-8 + 112K + AA	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSA A
서열 번호: 50	Alb-8 + 112K + AAA	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSA AA
서열 번호: 51	Alb-8 + 112K + G	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSG
서열 번호: 52	Alb-8 + 112K + GG	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSG G

도면2e

서열 번호: 53	Alb-8 + 112K + GGG	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSG GG
서열 번호: 54	Alb-8 + 112Q	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQS
서열 번호: 55	Alb-8 + 112Q + A	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSA
서열 번호: 56	Alb-8 + 112Q + AA	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSA A
서열 번호: 57	Alb-8 + 112Q + AAA	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSA AA
서열 번호: 58	Alb-8 + 112Q + G	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSG
서열 번호: 59	Alb-8 + 112Q + GG	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSG G
서열 번호: 60	Alb-8 + 112Q + GGG	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSG GG
서열 번호: 61	Alb-23 (WO 12/175400)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
서열 번호: 62	Alb-23 + 112K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKS
서열 번호: 63	Alb-23 + 112K +A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSA
서열 번호: 64	Alb-23 + 112K +AA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSA A
서열 번호: 65	Alb-23 + 112K +AAA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSA AA

도면2f

서열 번호: 66	Alb-23 + 112K +G	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSG
서열 번호: 67	Alb-23 + 112K +GG	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSG G
서열 번호: 68	Alb-23 + 112K +GGG	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSG GG
서열 번호: 69	Alb-23 + 112Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQS
서열 번호: 70	Alb-23 + 112Q +A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSA
서열 번호: 71	Alb-23 + 112Q +AA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSA A
서열 번호: 72	Alb-23 + 112Q +AAA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSA AA
서열 번호: 73	Alb-23 + 112Q +G	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSG
서열 번호: 74	Alb-23 + 112Q +GG	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSG G
서열 번호: 75	Alb-23 + 112Q +GGG	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSG GG
서열 번호: 76	C-말단부	VTVSS
서열 번호: 77	C-말단 연장부를 갖는 C-말단부	$VTVSS(X)_n$
서열 번호: 78	V89T 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS

도면2g

서열 번호: 79	V89T 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
서열 번호: 80	V89T 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA A
서열 번호: 81	V89T 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA AA
서열 번호: 82	V89T 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG
서열 번호: 83	V89T 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG G
서열 번호: NO:84	V89T 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GG
서열 번호: NO:85	V89T 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
서열 번호: NO:86	V89T 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA

도면2h

서열 번호: 87	V89T 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA A
서열 번호: 88	V89T 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA AA
서열 번호: 89	V89T 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG
서열 번호: 90	V89T 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG G
서열 번호: 91	V89T 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GG
서열 번호: 92	실시예 6에 사용된 나노바디 A	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWF RQAPGKEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISR DNAKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFE YDYSGQGTLVTVSS
서열 번호: 93	실시예 6에 사용된 나노바디 B	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
서열 번호: 94	실시예 6에 사용된 나노바디 C	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYR HRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTV YLQMNSLRPEDTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTV SS

도면2i

서열 번호: 95	C-말단부	VKVSS
서열 번호: 96	C-말단부	VQVSS
서열 번호: 97	C-말단부	VKVSS(X)n
서열 번호: 98	C-말단부	VQVSS(X)n
서열 번호: 99	FR4 서열	SSQGTLVTVKS
서열 번호: 100	FR4 서열	SSQGTLVTVQS
서열 번호: 101	FR4 서열	SSQGTLVKVSS
서열 번호: 102	FR4 서열	SSQGTLVQVSS
서열 번호: 103	C-말단 연장부를 갖는 FR4 서열	SSQGTLVTVKS(X)n
서열 번호: 104	C-말단 연장부를 갖는 FR4 서열	SSQGTLVTVQS(X)n
서열 번호: 105	C-말단 연장부를 갖는 FR4 서열	SSQGTLVKVSS(X)n
서열 번호: 106	C-말단 연장부를 갖는 FR4 서열	SSQGTLVQVSS(X)n
서열 번호: 107	C-말단 서열	VZVZS
서열 번호: 108	C-말단 서열	VZVZS(X)n
서열 번호: 109	L11V + V89L 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS

도면2j

서열 번호: 110	L11V + V89L 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
서열 번호: 111	L11V + V89L 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA A
서열 번호: 112	L11V + V89L 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA AA
서열 번호: 113	L11V + V89L 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG
서열 번호: 114	L11V + V89L 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG G
서열 번호: 115	L11V + V89L 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GG

도면2k

서열 번호: 116	L11V + V89L 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
서열 번호: 117	L11V + V89L 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
서열 번호: 118	L11V + V89L 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA A
서열 번호: 119	L11V + V89L 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA AA
서열 번호: 120	L11V + V89L 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG
서열 번호: 121	L11V + V89L 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG G

도면21

서열 번호: 122	L11V + V89L 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GG
서열 번호: 123	L11V + V89L+ T110K 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
서열 번호: 124	L11V + V89L+ T110K 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
서열 번호: 125	L11V + V89L+ T110K 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA A
서열 번호: 126	L11V + V89L+ T110K 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA AA
서열 번호: 127	L11V + V89L+ T110K 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG

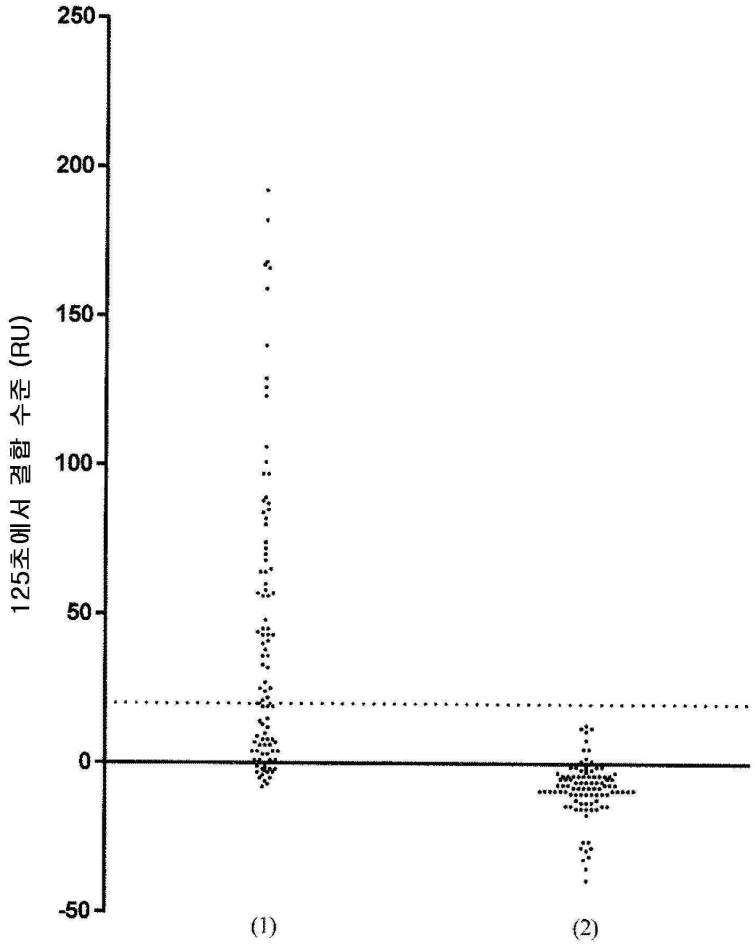
도면2m

서열 번호: 128	L11V + V89L+ T110K 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG G
서열 번호: 129	L11V + V89L+ T110K 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG GG
서열 번호: 130	L11V + V89L+ T110K 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
서열 번호: 131	L11V + V89L+ T110K 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
서열 번호: 132	L11V + V89L+ T110K 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA A
서열 번호: 133	L11V + V89L+ T110K 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA AA

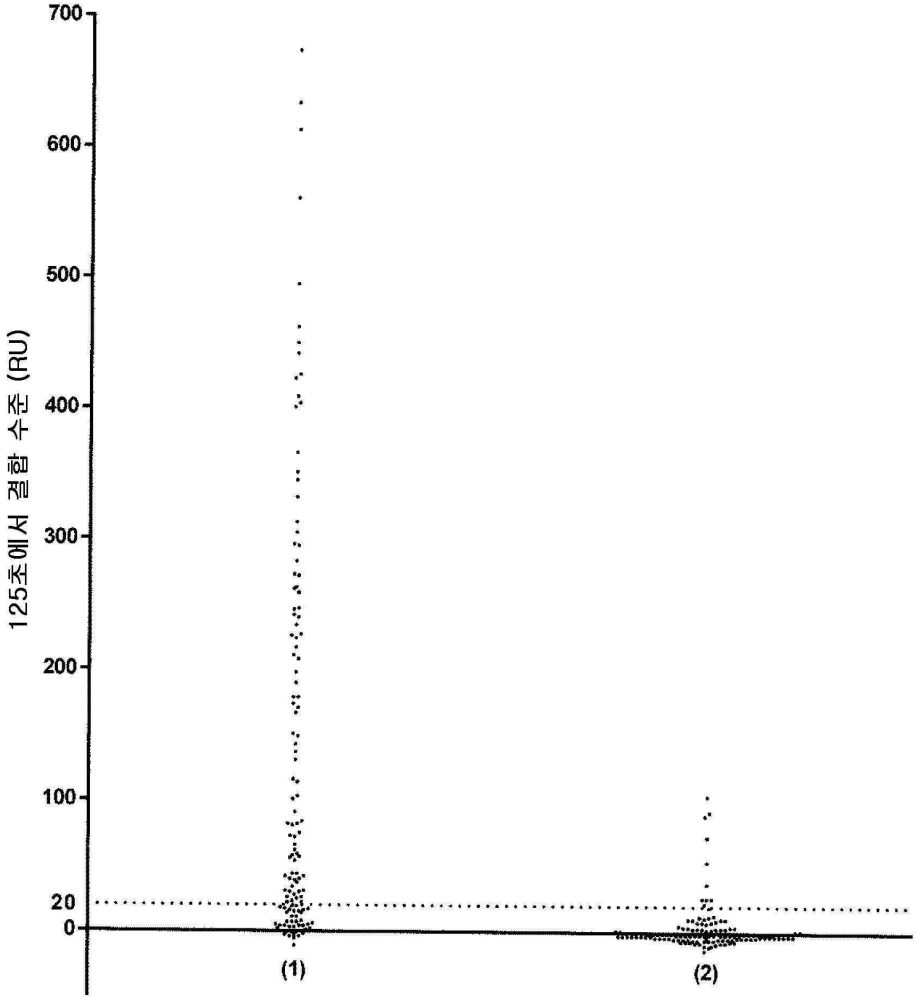
도면2n

서열 번호: 134	L11V + V89L+ T110K 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG
서열 번호: 135	L11V + V89L+ T110K 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG G
서열 번호: 136	L11V + V89L+ T110K 치환을 갖는 혈청 알부민 결합 나노바디	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG GG
비고: 상기 서열에서, (X)n이 존재할 때마다 C-말단 연장부를 나타내며, n = 1, 2, 3, 4 또는 5(바람직하게는 1, 2 또는 3, 더 바람직하게는 1 또는 2, 가장 바람직하게는 1)이고 각 X는 적합한 아미노산으로부터 (바람직하게는 천연 아미노산 잔기로부터, 더 바람직하게는 A, G, V, L 또는 I로 이루어진 군으로부터, A 및/또는 G가 특히 바람직하다) 독립적으로 선택된다.		
비고: 서열 번호 107(VZVZS) 및 108(VZVZS(X)n)의 서열에서, 각 Z는 독립적으로 K 또는 Q이다.		

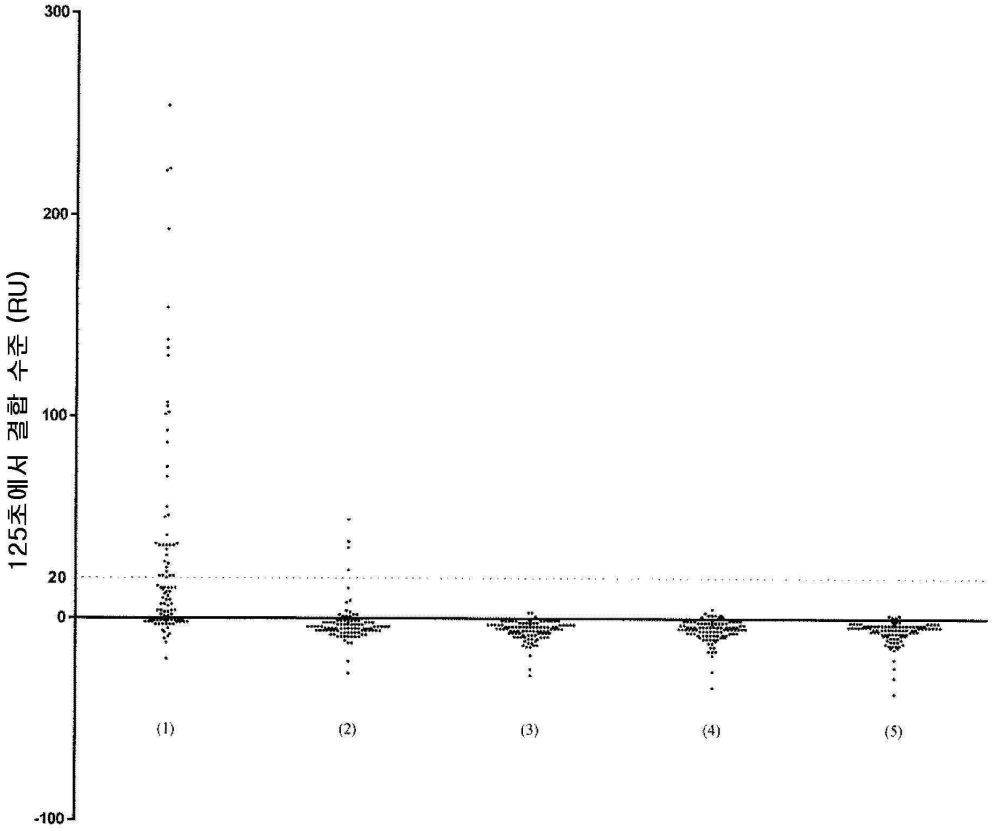
도면3



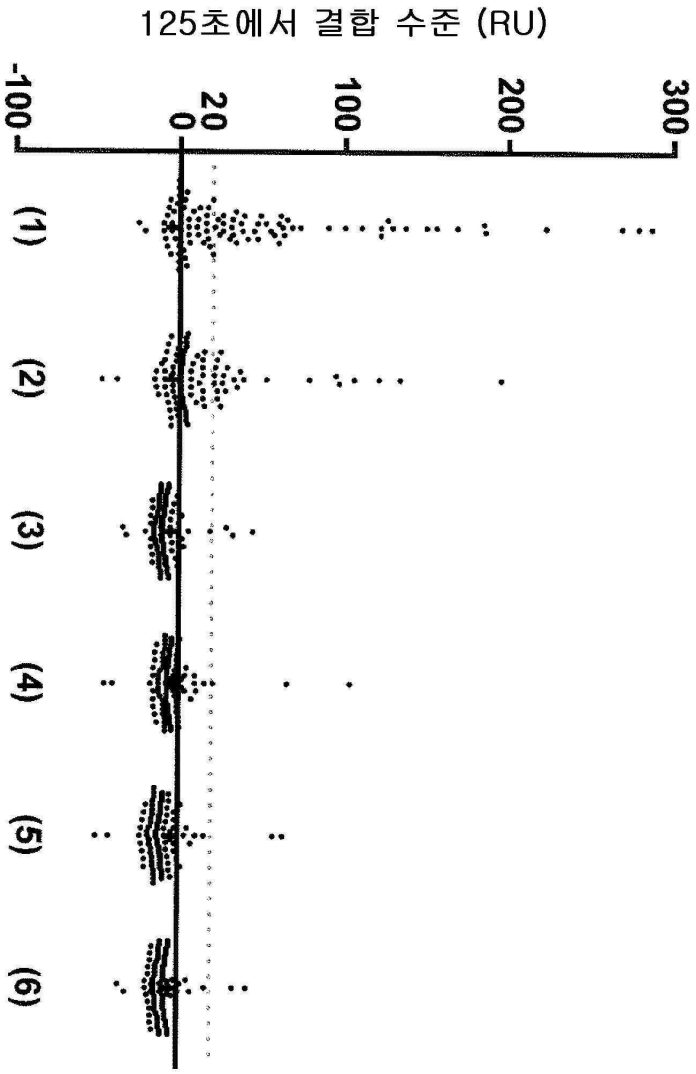
도면4



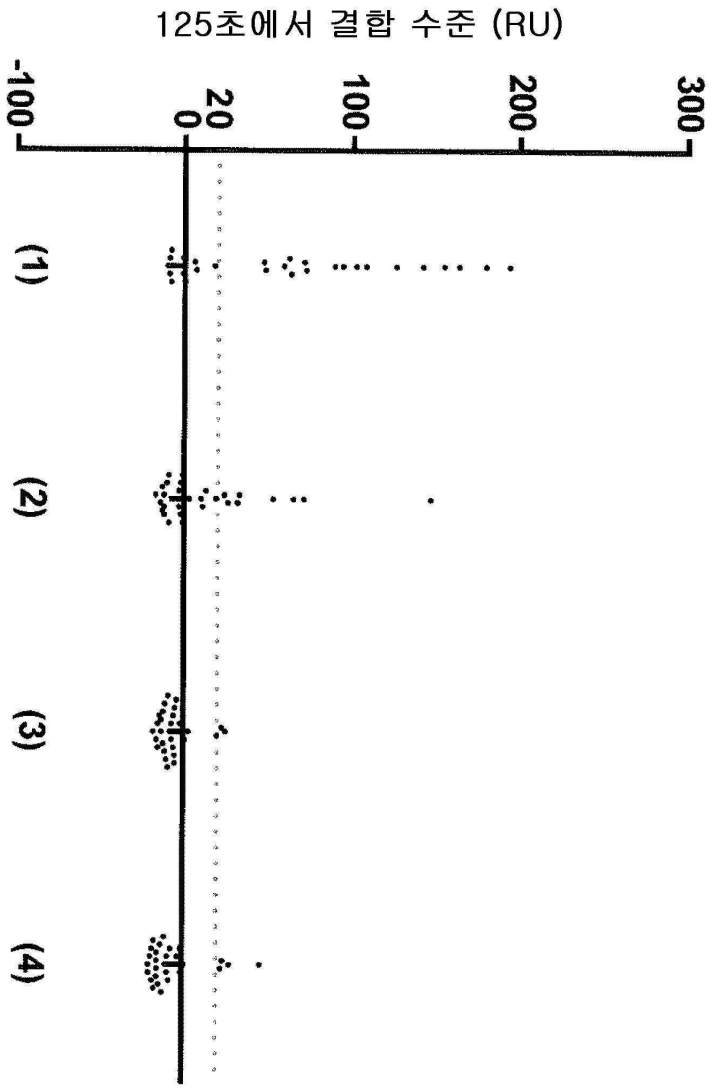
도면5



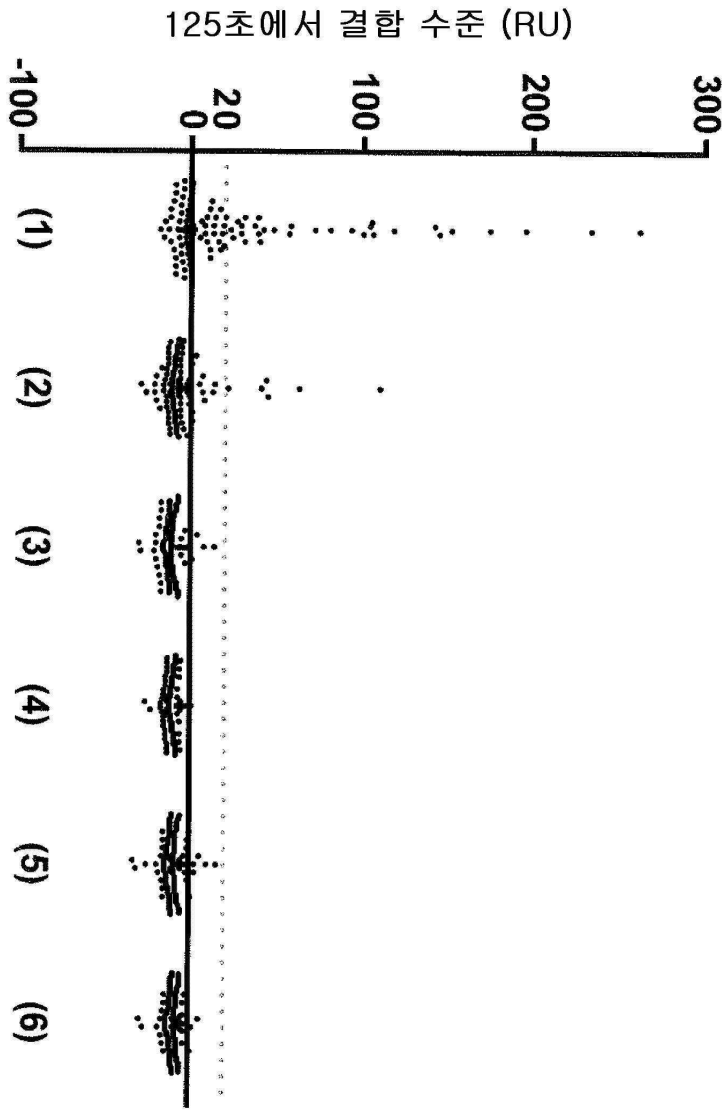
도면6



도면7



도면8



도면9a

클론	서열 번호:	서열
A0194009G09 (참고)	137 (495)(*)	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRMGGSINYADTVKG RFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G)	138 (523)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L,T97E)	139 (524)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G,T97E)	140 (525)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G)	141 (526)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSS

(*) [도 9a 및 9b]에서, 괄호 사이 숫자는 상기 서열이 "Kv1.3 결합 면역글로불린"이라는 명칭의 미국 동시 계속 가출원(출원일: 2015년 3월 16일; 양수인: Ablynx N.V.)에 열거된 서열 번호를 나타낸다.

도면9aa

클론	서열 번호:	서열
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L,T97E)	142 (527)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G,T97E)	143 (528)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G)	144 (529)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L,T97E)	145 (530)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G,T97E)	146 (531)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSS

도면9ab

클론	서열 번호:	서열
A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L, S94G)	147 (532)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L, T97E)	148 (533)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L, S94G,T97E)	149 (534)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L, S94G)	150 (535)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L, T97E)	151 (536)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L, S94G,T97E)	152 (537)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSS

도면9ac

클론	서열 번호:	서열
A0194009G09	153 (538)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKG
(L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L, S94G)		RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09	154 (539)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKG
(L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L, T97E)		RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09	155 (540)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKG
(L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L, S94G,T97E)		RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSS

도면9b

클론	서열 번호:	서열
A0194009G09	156 (514) (*)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSVKG
(E1D,L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G)-35GS-A0194009G09		RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG
(L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G)-35GS-ALB82-A (**)		GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPG
		KQREFVARIRQGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWG
		QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRL
		SCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL
		RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
A0194009G09	157 (515)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSVKG
(E1D,L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L,T97E)-35GS-A0194009G09		RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG
(L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L,T97E)-35GS-ALB82-A		GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPG
		KQREFVARIRQGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWG
		QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRL
		SCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL
		RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA

(*) [도 9a 및 9b]에서, 괄호 사이 숫자는 상기 서열이 "Kv1.3 결합 면역글로불린"이라는 명칭의 미국 동시 계속 가출원(출원일: 2015년 3월 16일; 양수인: Ablynx N.V.)에 열거된 서열 번호를 나타낸다.

(**) "ALB82"는 서열 번호 109의 서열을 나타낸다.

도면9ba

클론	서열 번호:	서열
A0194009G09	158 (516)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKG
(E1D,L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G)-35GS-ALB82-A		RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGG
A0194009G09	159 (517)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKG
(E1D,L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L,T97E)-35GS-ALB82-A		RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGG
A0194009G09	160 (518)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKG
(E1D,L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G,T97E)-35GS-ALB82-A		RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGG

도면9bb

클론	서열 번호:	서열
A0194009G09	161 (519)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKG
(E1D,L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G)-35GS-ALB82-A		RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGG
		GSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPG
		KQREFVARIRYGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWG
		QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRL
		SCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL
		RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
A0194009G09	162 (520)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKG
(E1D,L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L,T97E)-35GS-ALB82-A		RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG
		GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPG
		KQREFVARIRYGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWG
		QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRL
		SCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL
		RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
A0194009G09	163 (521)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKG
(E1D,L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G,T97E)-35GS-ALB82-A		RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG
		GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPG
		KQREFVARIRYGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWG
		QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRL
		SCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL
		RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA

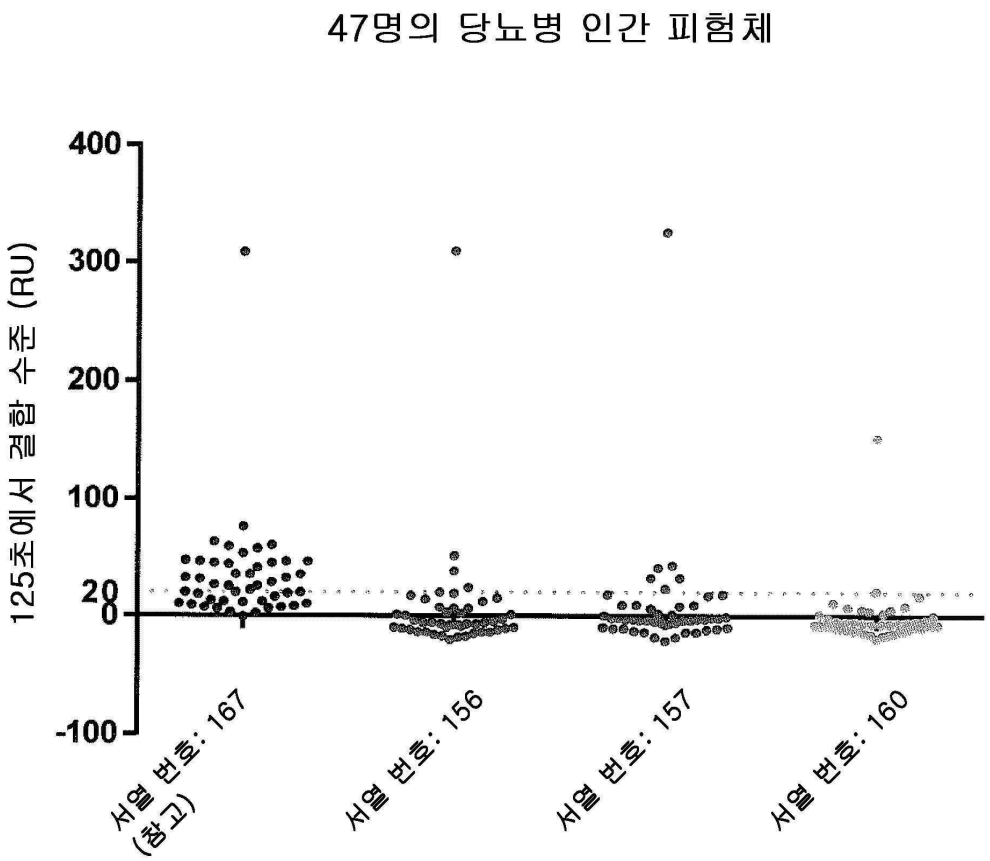
도면9bc

클론	서열 번호:	서열
A0194009G09	164 (522)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSVKG
(E1D,L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G,T97E)-35GS-0194009G09		RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG
(L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G,T97E)-35GS-ALB82-A		GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPG
		KQREFVARIRQGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWG
		QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRL
		SCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL
		RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
A0194009G09(E1D)-35GS-A0194009G09-35GS-ALB8-A (참고)	165 (497)	DVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRMGGSINYADTVKG
		RFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG
		GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPG
		KQREFVARIRMGGSINYADTVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWRTGFYEYW
		GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR
		LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNS
		LRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA

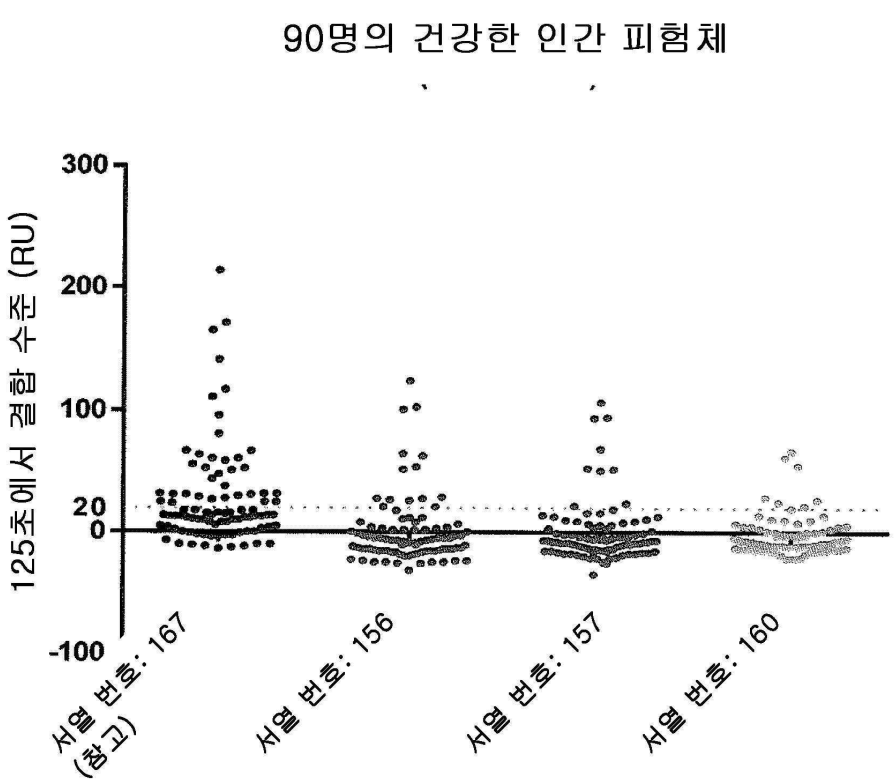
도면9c

클론	서열 번호:	서열
CDR1 (Kabat)	166	RNSAG
CDR2 (Kabat)	167	RIRMGGSINYADTVKG
CDR3 (Kabat)	168	WRTGFYEY
CDR1 (Abm)	169	GLLFSRNSAG
CDR2 (Abm)	170	RIRMGGSIN
CDR3 (Abm)	171	WRTGFYEY

도면10


47명의 당뇨병 인간 피험체
125초에서 결합 수준 (RU)
400
300
200
100
20
0
-100
서열 번호: 167 (참고)
서열 번호: 156
서열 번호: 157
서열 번호: 160

도면11


90명의 건강한 인간 피험체
125초에서 결합 수준 (RU)
300
200
100
20
0
-100
서열 번호: 167 (참고)
서열 번호: 156
서열 번호: 157
서열 번호: 160

도면12a

서열 번호	돌연변이(들)	서열
172	없음 (참고)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVTVSS
173	CDR1	LPASGNIFNLLTIA
174	CDR2	APGKGRELVATINSGSRTYYADSVKG
175	CDR3	SGSGSPNF
176	89L + 110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVKVSS
177	89L + 110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVQVSS
178	110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVKVSS
179	110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVQVSS
180	112K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVTVKS
181	112Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVTVQS
182	89T	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTATYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVTVSS
183	11V + 89L	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVTVSS
184	11V + 89L + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVKVSS
185	11V + 89L + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVQVSS
186	11V + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVKVSS
187	11V + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVQVSS
188	11V + 112K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVTVKS
189	11V + 112Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVTVQS

도면12b

서열 번호	돌연변이(들)	서열
190	없음 (참고)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSS
191	CDR1	SYAMG
192	CDR2	RISQGGTAIYYADSVKG
193	CDR3	DPSPYYRGSAYLLSGSYDS
194	89L + 110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSS
195	89L + 110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSS
196	110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSS
197	110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSS
198	112K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVKS
199	112Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVQS
200	89T	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTATYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSS
201	11V + 89L	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSS
202	11V + 89L + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSS
203	11V + 89L + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSS
204	11V + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSS

도면12bb

서열 번호	돌연변이(들)	서열
205	11V + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSS
206	11V + 112K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVKS
207	11V + 112Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVQS

도면13a

서열 번호	돌연변이(들)	서열
208	없음 (참고)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSS
209	CDR1	LDRMG
210	CDR2	TITGGSSINYGDSVKG
211	CDR3	NKYVTSRDT
212	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSS
213	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSS
214	110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSS
215	110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSS
216	112K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVKS
217	112Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVQS
218	89T	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTATYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSS
219	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSS
220	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSS
221	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSS
222	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSS

도면13b

서열 번호	돌연변이(들)	서열
223	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSS
224	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVKS
225	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVQS

도면14a

서열 번호	돌연변이(들)	서열
226	없음 (참고)	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVTVSS
227	CDR1	NYDMA
228	CDR2	SIDTGGDITHYADSVKG
229	CDR3	DEEYALGPNEFDY
230	89L + 110K	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVKVSS
231	89L + 110Q	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVQVSS
232	110K	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVKVSS
233	110Q	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVQVSS
234	112K	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVTVKS
235	112Q	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVTVQS
236	89T	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTATYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVTVSS
237	11V + 89L	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVTVSS
238	11V + 89L + 110K	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVKVSS
239	11V + 89L + 110Q	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVQVSS

도면14b

서열 번호	돌연변이(들)	서열
240	11V + 110K	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVKVSS
241	11V + 110Q	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVQVSS
242	11V + 112K	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVTVKS
243	11V + 112Q	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVTVQS

도면15a

서열 번호	돌연변이(들)	서열
244	없음 (참고)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVTVSS
245	CDR1	SYAMS
246	CDR2	GIKSSGDSTRYAGSVKG
247	CDR3	SRVSRTGLYTYDN
248	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVKVSS
249	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVQVSS
250	110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVKVSS
251	110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVQVSS
252	112K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVTVKS
253	112Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVTVQS
254	89T	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTATYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVTVSS
255	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVTVSS
256	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVKVSS
257	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVQVSS

도면15aa

서열 번호	돌연변이(들)	서열
258	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVKVSS
259	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVQVSS
260	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVTVKS
261	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVTVQS

도면15b

서열 번호	돌연변이(들)	서열
262	없음 (참고)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVTVSS
263	CDR1	NYAMG
264	CDR2	AITRSGVRSGVSAIYGDSVKD
265	CDR3	SAIGSGALRRFEYDY
266	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVKVSS
267	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVQVSS
268	110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVKVSS
269	110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVQVSS
270	112K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVTVKS
271	112Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVTVQS
272	89T	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTATYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVTVSS
273	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVTVSS
274	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVKVSS
275	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVQVSS

도면15bb

서열 번호	돌연변이(들)	서열
276	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVKVSS
277	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVQVSS
278	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVTVKS
279	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVTVQS

도면16a

서열 번호	돌연변이(들)	서열
280	없음 (참고)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVTVSS
281	CDR1	LNAMA
282	CDR2	GIFGVGSTRYADSVKG
283	CDR3	SSVTRGSSDY
284	89L + 110K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVKVSS
285	89L + 110Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVQVSS
286	110K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVKVSS
287	110Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVQVSS
288	112K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVTVKS
289	112Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVTVQS
290	89T	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTATYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVTVSS
291	11V + 89L	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVTVSS
292	11V + 89L + 110K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVKVSS
293	11V + 89L + 110Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVQVSS

도면16aa

서열 번호	돌연변이(들)	서열
294	11V + 110K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVKVSS
295	11V + 110Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVQVSS
296	11V + 112K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVTVKS
297	11V + 112Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVTVQS

도면16b

서열 번호	돌연변이(들)	서열
298	없음 (참고)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSS
299	CDR1	LNAMG
300	CDR2	AIDWSEGNKDYADSVKG
301	CDR3	DTPPWGPLIYIESYDS
302	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSS
303	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSS
304	110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSS
305	110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSS
306	112K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVKS
307	112Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVQS
308	89T	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTATYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSS
309	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSS
310	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSS
311	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSS

도면16bb

서열 번호	돌연변이(들)	서열
312	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSS
313	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSS
314	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVKS
315	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVQS

도면17a

서열 번호	돌연변이(들)	서열
316	없음 (참고)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSS
317	CDR1	DYWMY
318	CDR2	EINTNGLITKYPDSVKG
319	CDR3	SPSGFN
320	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSS
321	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSS
322	110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSS
323	110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSS
324	112K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVTVKS
325	112Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVTVQS
326	89T	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTATYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSS
327	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSS
328	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSS
329	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSS

도면17aa

서열 번호	돌연변이(들)	서열
330	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSS
331	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSS
332	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVTVKS
333	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVTVQS

도면17b

서열 번호	돌연변이(들)	서열
334	없음 (참고)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVTVSS
335	CDR1	TADMG
336	CDR2	RISGIDGTTYYDEPVKG
337	CDR3	PRYADQWSAYDY
338	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTALYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVKVSS
339	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTALYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVQVSS
340	110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVKVSS
341	110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVQVSS
342	112K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVTVKS
343	112Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVTVQS
344	89T	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTATYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVTVSS
345	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTALYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVTVSS
346	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTALYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVKVSS
347	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTALYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVQVSS

도면17bb

서열 번호	돌연변이(들)	서열
348	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVKVSS
349	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVQVSS
350	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVTVKS
351	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVTVQS

도면18a

서열 번호	돌연변이(들)	서열
352	없음 (참고)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKE REGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVTVSS
353	CDR1	YYAIG
354	CDR2	CIDASDDITYYADSVKG
355	CDR3	PIGLSSSCLLEYDYDY
356	89L + 110K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKE REGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVKVSS
357	89L + 110Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKE REGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVQVSS
358	110K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKE REGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVKVSS
359	110Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKE REGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVQVSS
360	112K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKE REGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVTVKS
361	112Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKE REGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVTVQS
362	89T	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKE REGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTATYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVTVSS
363	11V + 89L	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGK EREGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTALYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVTVSS
364	11V + 89L + 110K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGK EREGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTALYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVKVSS
365	11V + 89L + 110Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGK EREGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTALYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVQVSS

도면18aa

서열 번호	돌연변이(들)	서열
366	11V + 110K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGK EREGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVKVSS
367	11V + 110Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGK EREGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVQVSS
368	11V + 112K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGK EREGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVTVKS
369	11V + 112Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGK EREGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVTVQS

도면18b

서열 번호	돌연변이(들)	서열
370	없음 (참고)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVTVSS
371	CDR1	DDYAIG
372	CDR2	SISSTYGLTYYADSVKG
373	CDR3	TPIGLIGLDAYEYDY
374	89L + 110K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVKVSS
375	89L + 110Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVQVSS
376	110K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVKVSS
377	110Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVQVSS
378	112K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVTVKS
379	112Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVTVQS
380	89T	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTATYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVTVSS
381	11V + 89L	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVTVSS
382	11V + 89L + 110K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVKVSS
383	11V + 89L + 110Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVQVSS

도면18bb

서열 번호	돌연변이(들)	서열
384	11V + 110K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVKVSS
385	11V + 110Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVQVSS
386	11V + 112K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVTVKS
387	11V + 112Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVTVQS

도면19a

서열 번호	돌연변이(들)	서열
388	없음 (참고)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSS
389	CDR1	SYPMG
390	CDR2	SITGSGGSTYYADSVKG
391	CDR3	YIRPDTYLSRDYRKYDY
392	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSS
393	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSS
394	110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSS
395	110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSS
396	112K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVKS
397	112Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVQS
398	89T	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTATYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSS
399	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSS
400	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSS
401	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSS

도면19b

서열 번호	돌연변이(들)	서열
402	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSS
403	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSS
404	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVKS
405	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVQS

도면20a

서열 번호	돌연변이(들)	서열
406	없음 (참고)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGKQ RELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVTVSS
407	CDR1	INYMG
408	CDR2	TLTSGGSTNYAGSVKG
409	CDR3	GGTLYDRRRFES
410	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGKQ RELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTALYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVKVSS
411	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGKQ RELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTALYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVQVSS
412	110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGKQ RELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVKVSS
413	110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGKQ RELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVQVSS
414	112K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGKQ RELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVTVKS
415	112Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGKQ RELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVTVQS
416	89T	EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGKQ RELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTATYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVTVSS
417	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGK QRELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLK PEDTALYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVTVSS
418	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGK QRELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLK PEDTALYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVKVSS
419	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGK QRELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLK PEDTALYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVQVSS

도면20aa

서열 번호	돌연변이(들)	서열
420	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGK QRELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLK PEDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVKVSS
421	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGK QRELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLK PEDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVQVSS
422	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGK QRELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLK PEDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVTVKS
423	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGK QRELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLK PEDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVQVSS

도면20b

서열 번호	돌연변이(들)	서열
424	없음 (참고)	EVQLVESGGGLVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGK ERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSLK PEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVTVSS
425	CDR1	NYAMG
426	CDR2	AITPRAFTTYYADSVKG
427	CDR3	QLVGSGSNLGRQESYAY
428	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGK ERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSLK PEDTALYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVKVSS
429	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGK ERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSLK PEDTALYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVQVSS
430	110K	EVQLVESGGGLVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGK ERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSLK PEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVKVSS
431	110Q	EVQLVESGGGLVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGK ERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSLK PEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVQVSS
432	112K	EVQLVESGGGLVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGK ERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSLK PEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVTVKS
433	112Q	EVQLVESGGGLVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGK ERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSLK PEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVTVQS
434	89T	EVQLVESGGGLVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGK ERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSLK PEDTATYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVTVSS
435	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPG KERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSL KPEDTALYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVTVSS
436	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPG KERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSL KPEDTALYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVKVSS
437	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPG KERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSL KPEDTALYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVQVSS

도면20bb

서열 번호	돌연변이(들)	서열
438	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPG KERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSL KPEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVKVSS
439	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPG KERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSL KPEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVQVSS
440	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPG KERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSL KPEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVTVKS
441	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPG KERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSL KPEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVTVQS

도면20c

서열 번호	돌연변이(들)	서열
442	없음 (참고)	EVQLVESGGGLVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVTVSS
443	CDR1	AYIMG
444	CDR2	GIWSGGYTHLADSAKG
445	CDR3	GIWSGGYTHLADSAKG
446	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTALYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVKVSS
447	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTALYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVQVSS
448	110K	EVQLVESGGGLVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVKVSS
449	110Q	EVQLVESGGGLVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVQVSS
450	112K	EVQLVESGGGLVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVTVKS
451	112Q	EVQLVESGGGLVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVTVKS
452	89T	EVQLVESGGGLVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTATYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVTVSS
453	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTALYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVTVSS
454	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTALYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVKVSS
455	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTALYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVQVSS

도면20cc

서열 번호	돌연변이(들)	서열
456	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVKVSS
457	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVQVSS
458	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVTVKS
459	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVTVQS

도면21a

서열 번호	돌연변이(들)	서열
460	lead	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVTVSS
461	CDR1	TDTMG
462	CDR2	AVTWNSGRINYADSVKG
463	CDR3	HRFVVGGNRVEDWRY
464	89L + 110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVKVSS
465	89L + 110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVQVSS
466	110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVKVSS
467	110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVQVSS
468	112K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVTVKS
469	112Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVTVQS
470	89T	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTATLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVTVSS
471	11V + 89L	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVTVSS
472	11V + 89L + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVKVSS
473	11V + 89L + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVQVSS

도면21aa

서열 번호	돌연변이(들)	서열
474	11V + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVKVSS
475	11V + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVQVSS
476	11V + 112K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVTVKS
477	11V + 112Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVTVQS

도면21b

서열 번호	돌연변이(들)	서열
478	lead	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPGK GREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSL RPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSS
479	CDR1	NYNMG
480	CDR2	AVSRSGVSTYYADSVKG
481	CDR3	AYRGTAINVRRSYSS
482	89L + 110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPGK GREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSL RPEDTALYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSS
483	89L + 110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPGK GREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSL RPEDTALYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVQVSS
484	110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPGK GREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSL RPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSS
485	110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPGK GREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSL RPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVQVSS
486	112K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPGK GREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSL RPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVKS
487	112Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPGK GREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSL RPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVQS
488	89T	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPGK GREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSL RPEDTATYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSS
489	11V + 89L	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSS
490	11V + 89L + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSS
491	11V + 89L + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSS

도면21bb

서열 번호	돌연변이(들)	서열
492	11V + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSS
493	11V + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVQVSS
494	11V + 112K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVKS
495	11V + 112Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVQS

도면22a

서열 번호	서열
514	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
515	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
516	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA
517	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
518	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
519	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA

도면22b

서열 번호	서열
520	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
521	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
522	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA
523	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
524	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
525	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA

도면22c

서열 번호	서열
526	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
527	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
528	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA
529	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
530	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
531	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA

도면22d

서열 번호	서열
532	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
533	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
534	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA
535	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
536	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
537	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA

도면22e

서열 번호	서열
538	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
539	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
540	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA
541	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
542	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
543	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA

도면22f

서열 번호	서열
544	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
545	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
546	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA
547	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
548	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
549	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA

도면23a

서열 번호	서열
550	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA
551	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA
552	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA
553	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA
554	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA

도면23b

서열 번호	서열
555	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA
556	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA
557	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA
558	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA
559	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA

도면23c

서열 번호	서열
560	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA
561	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA
562	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA
563	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA
564	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA

도면23d

서열 번호	서열
565	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA
566	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA
567	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA
568	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA
569	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA

도면23e

서열 번호	서열
570	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA
571	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA
572	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA
573	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA
574	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA

도면23f

서열 번호	서열
575	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA
576	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA
577	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA
578	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA
579	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA

도면23g

서열 번호	서열
580	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA
581	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA
582	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA
583	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA
584	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA
585	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA

도면24

서열 번호	서열
586	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
587	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
588	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSA
589	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
590	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
591	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSA
592	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
593	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
594	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLVQVSSGGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSA

도면25

서열 번호	서열
595	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYD NRGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRD NAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVTVSSA
596	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYD NRGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRD NAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVKVSSA
597	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYD NRGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRD NAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVQVSSA
598	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYD NRGQGTLVKVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRD NAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVTVSSA
599	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYD NRGQGTLVKVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRD NAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVKVSSA
600	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYD NRGQGTLVKVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRD NAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVQVSSA
601	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYD NRGQGTLVQVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRD NAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVTVSSA
602	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYD NRGQGTLVQVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRD NAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVKVSSA
603	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYD NRGQGTLVQVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRD NAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVQVSSA

도면26a

서열 번호	서열
604	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
605	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
606	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA
607	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
608	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
609	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA

도면26b

서열 번호	서열
610	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
611	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
612	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA
613	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
614	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
615	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA

도면26c

서열 번호	서열
616	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
617	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
618	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA
619	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
620	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
621	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA

도면26d

서열 번호	서열
622	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
623	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
624	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA
625	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
626	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
627	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA

도면26e

서열 번호	서열
628	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
629	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
630	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA
631	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
632	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
633	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA

도면26f

서열 번호	서열
634	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
635	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
636	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA
637	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
638	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
639	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA

도면27a

서열 번호	서열
640	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
641	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
642	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA
643	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
644	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
645	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA

도면27b

서열 번호	서열
646	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
647	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
648	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA
649	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
650	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
651	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA

도면27c

서열 번호	서열
652	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
653	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
654	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA
655	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
656	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
657	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA

도면27d

서열 번호	서열
658	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
659	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
660	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA
661	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
662	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
663	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA

도면27e

서열 번호	서열
664	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
665	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
666	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA
667	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
668	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
669	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA

도면27f

서열 번호	서열
670	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
671	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
672	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA
673	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
674	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
675	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA

도면28a

서열 번호	서열
676	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKEREGVLCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
677	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKEREGVLCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
678	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKEREGVLCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSA
679	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKEREGVLCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
680	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKEREGVLCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
681	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKEREGVLCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSA
682	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKEREGVLCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
683	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKEREGVLCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
684	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKEREGVLCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSA

도면28b

서열 번호	서열
685	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
686	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
687	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSA
688	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
689	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
690	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSA
691	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
692	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
693	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSA

도면29a

서열 번호	서열
694	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
695	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
696	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA
697	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
698	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
699	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA

도면29b

서열 번호	서열
700	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
701	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
702	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA
703	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
704	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
705	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA

도면29c

서열 번호	서열
706	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
707	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
708	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA
709	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
710	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
711	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA

도면29d

서열 번호	서열
712	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
713	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
714	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA
715	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
716	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
717	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA

도면29e

서열 번호	서열
718	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
719	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
720	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA
721	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
722	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
723	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA

도면29f

서열 번호	서열
724	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
725	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
726	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA
727	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
728	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
729	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA

도면30a

서열 번호	서열
730	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
731	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA
732	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
733	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
734	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA

도면30b

서열 번호	서열
735	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
736	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
737	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA
738	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
739	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA

도면30c

서열 번호	서열
740	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA
741	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
742	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
743	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA
744	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA

도면30d

서열 번호	서열
745	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
746	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA
747	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
748	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
749	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA

도면30e

서열 번호	서열
750	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
751	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
752	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA
753	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
754	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA

도면30f

서열 번호	서열
755	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA
756	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
757	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
758	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA
759	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA

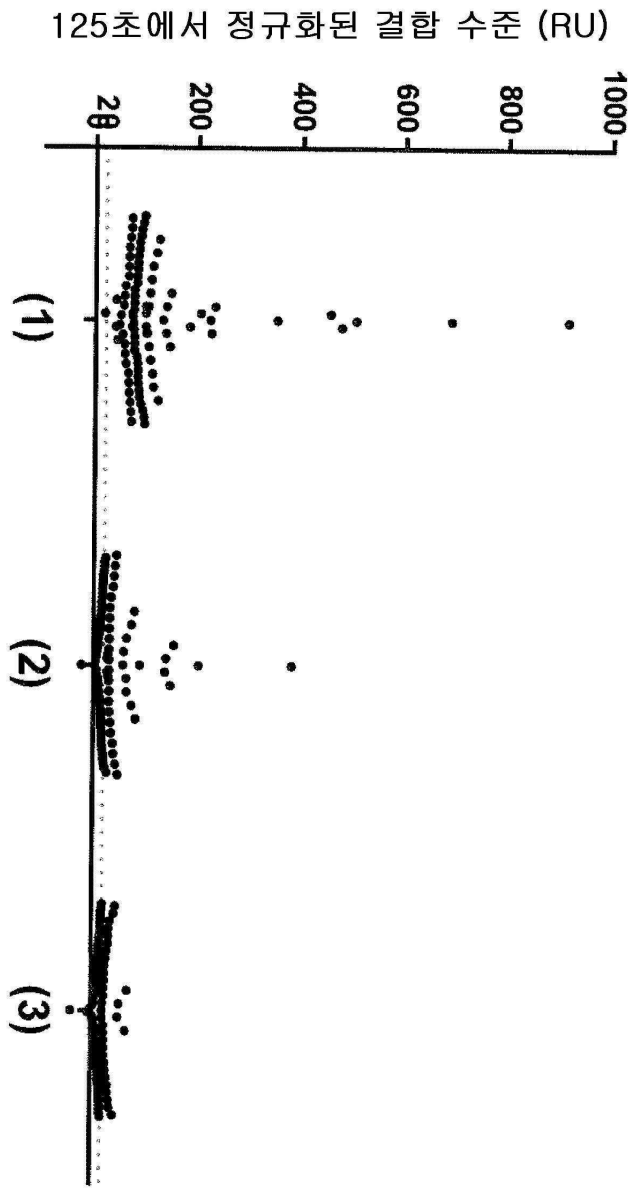
도면30g

서열 번호	서열
760	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
761	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA
762	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
763	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
764	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA

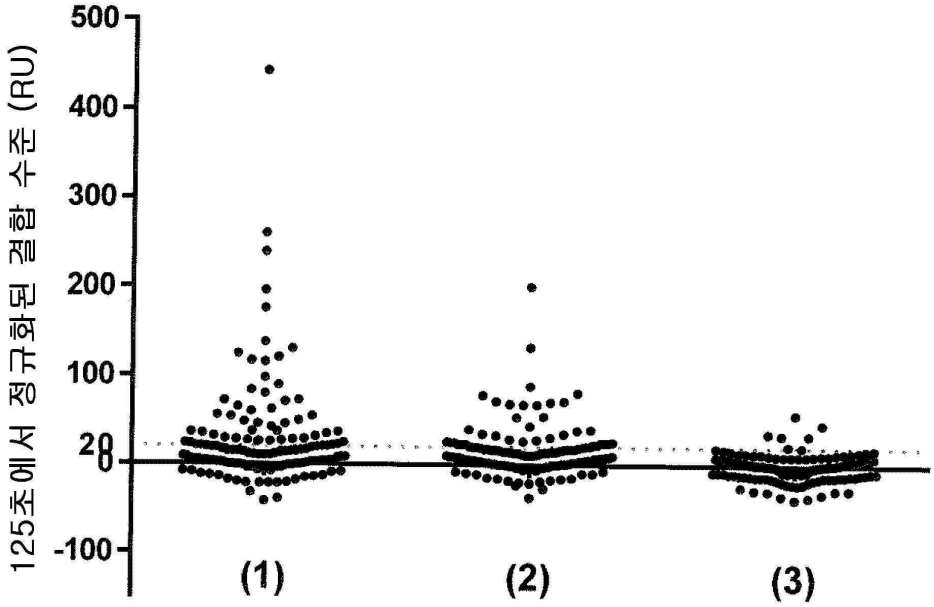
도면30h

서열 번호	서열
765	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
766	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTAYLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVV GGNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSL RLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKG RFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS GGGGSGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAP GKGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAV YYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA

도면31a



도면31b



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Ablynx NV

<120> Improved Immunoglobulin Variable Domains

<130> 180970

<140> PCT/EP2015/060643

<141> 2015-05-13

<150> US 61/994552

<151> 2014-05-16

<150> US 61/014015

<151> 2014-06-18

<150> US 62/040167

<151> 2014-08-21

<150> US 62/047560

<151> 2014-09-08

<150> US 62/133600

<151> 2015-03-16

<160> 766

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C-terminal amino acid sequence

<400> 1

Val Thr Val Lys Ser

1 5

<210> 2

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C-terminal amino acid sequence

<400> 2

Val Thr Val Gln Ser

1 5

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<400> 3

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Lys Ser

1 5 10

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<400

> 4

Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser

1 5 10

<210> 5

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<400> 5

Arg Gly Gln Gly Thr Arg Val Thr Val Lys Ser

1 5 10

<210> 6

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<400> 6

Trp Gly Leu Gly Thr Gln Val Thr Ile Ser Ser

1 5 10

<210> 7

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<400> 7

Gly Ser Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Lys Ser

1 5 10

<210> 8

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<400> 8

Leu Arg Gly Gly Thr Gln Val Thr Val Lys Ser

1 5 10

<210> 9

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<400> 9

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser

1 5 10

<210> 10

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<400> 10

Arg Ser Arg Gly Ile Gln Val Thr Val Lys Ser

1 5 10

<210> 11

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<400> 11

Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Lys Ser

1 5 10

<210> 12

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> FR4 sequence

<400> 12

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Gln Ser

1 5 10

<210> 13

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<400> 13

Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser

1 5 10

<210> 14

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<400> 14

Arg Gly Gln Gly Thr Arg Val Thr Val Gln Ser

1 5 10

<210> 15

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<400> 15

Trp Gly Leu Gly Thr Gln Val Thr Ile Ser Ser

1 5 10

<210> 16

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<400> 16

Gly Ser Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Gln Ser

1 5 10

<210> 17

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<400> 17

Leu Arg Gly Gly Thr Gln Val Thr Val Gln Ser

1 5 10

<210> 18

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<400> 18

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser

1 5 10

<210> 19

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<400> 19

Arg Ser Arg Gly Ile Gln Val Thr Val Gln Ser

1 5 10

<210> 20

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> FR4 sequence

<400> 20

Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Gln Ser

1 5 10

<210> 21

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C-terminal amino acid sequence

<220><221> SITE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa stands for (X)n which means C-terminal extension with n amino acids, wherein each position is chosen independently from any amino acids

<400> 21

Val Thr Val Lys Ser Xaa

1 5

<210> 22

<211> 6

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C-terminal amino acid sequence

<220><221> SITE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa stands for (X)n which means C-terminal extension with n amino acids, wherein each position is chosen independently from any amino acids

<400> 22

Val Thr Val Gln Ser Xaa

1 5

<210> 23

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<220><221> SITE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa stands for (X)n which means C-terminal extension with n amino acids, wherein each position is chosen independently from any amino acids

<400> 23

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Lys Ser Xaa

1 5 10

<210> 24

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<220><221> SITE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa stands for (X)n which means C-terminal extension with n amino acids, wherein each position

is chosen independently from any amino acids

<400> 24

Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser Xaa

1 5 10

<210> 25

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<220><221> SITE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa stands for (X)n which means C-terminal extension with n amino acids, wherein each position is chosen independently from any amino acids

<400> 25

Arg Gly Gln Gly Thr Arg Val Thr Val Lys Ser Xaa

1 5 10

<210> 26

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<220><221> SITE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa stands for (X)n which means C-terminal extension with n amino acids, wherein each position is chosen independently from any amino acids

<400> 26

Trp Gly Leu Gly Thr Gln Val Thr Ile Ser Ser Xaa

1 5 10

<210> 27

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<220><221> SITE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa stands for (X)n which means C-terminal extension with n amino acids, wherein each position is chosen independently from any amino acids

<400> 27

Gly Ser Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Lys Ser Xaa

1 5 10

<210> 28

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<220><221> SITE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa stands for (X)n which means C-terminal extension with n amino acids, wherein each position is chosen independently from any amino acids

<400> 28

Leu Arg Gly Gly Thr Gln Val Thr Val Lys Ser Xaa

1 5 10

<210> 29

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<220><221> SITE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa stands for (X)n which means C-terminal extension with n amino acids, wherein each position is chosen independently from any amino acids

<400> 29

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser Xaa

1 5 10

<210> 30

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<220><221> SITE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa stands for (X)n which means C-terminal extension with n amino acids, wherein each position is chosen independently from any amino acids

<400> 30

Arg Ser Arg Gly Ile Gln Val Thr Val Lys Ser Xaa

1 5 10

<210> 31

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<220><221> SITE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa stands for (X)n which means C-terminal extension with n amino acids, wherein each position is chosen independently from any amino acids

<400> 31

Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Lys Ser Xaa

1 5 10

<210> 32

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<220><221> SITE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa stands for (X)n which means C-terminal extension with n amino acids, wherein each position is chosen independently from any amino acids

<400> 32

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Gln Ser Xaa

1 5 10

<210> 33

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<220><221> SITE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa stands for (X)n which means C-terminal extension with n amino acids, wherein each position is chosen independently from any amino acids

<400> 33

Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser Xaa

1 5 10

<210> 34

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<220><221> SITE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa stands for (X)n which means C-terminal extension with n amino acids, wherein each position is chosen independently from any amino acids

<400> 34

Arg Gly Gln Gly Thr Arg Val Thr Val Gln Ser Xaa

1 5 10

<210> 35

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<220><221> SITE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa stands for (X)n which means C-terminal extension with n amino acids, wherein each position is chosen independently from any amino acids

<400> 35

Trp Gly Leu Gly Thr Gln Val Thr Ile Ser Ser Xaa

1 5 10

<210> 36

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<220><221> SITE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa stands for (X)n which means C-terminal extension with n amino acids, wherein each position is chosen independently from any amino acids

<400> 36

Gly Ser Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Gln Ser Xaa

1 5 10

<210> 37

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<220><221> SITE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa stands for (X)n which means C-terminal extension with n amino acids, wherein each position is chosen independently from any amino acids

<400> 37

Leu Arg Gly Gly Thr Gln Val Thr Val Gln Ser Xaa

1 5 10

<210> 38

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<220><221> SITE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa stands for (X)n which means C-terminal extension with n amino acids, wherein each position is chosen independently from any amino acids

<400> 38

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser Xaa

1 5 10

<210> 39

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<220><221> SITE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa stands for (X)n which means C-terminal extension with n amino acids, wherein each position is chosen independently from any amino acids

<400> 39

Arg Ser Arg Gly Ile Gln Val Thr Val Gln Ser Xaa

1 5 10

<210> 40

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<220><221> SITE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa stands for (X)n which means C-terminal extension with n amino acids, wherein each position is chosen independently from any amino acids

<400> 40

Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Gln Ser Xaa

1 5 10

<210> 41

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 41

Ser Phe Gly Met Ser

1 5

<210> 42

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 42

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 43

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 43

Gly Gly Ser Leu Ser Arg

1 5

<210> 44

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 44

His His His His His His Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

1 5 10 15

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

20 25 30

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

35 40 45

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

50 55 60

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 45

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 45

His His His His His His Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

1 5 10 15

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

20 25 30

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

35 40 45

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

50 55 60

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120

<210> 46

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 46

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 47

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 47

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Lys Ser
115

<210> 48
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 48

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

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

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Lys Ser Ala
115

<210> 49

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 49

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

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

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

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

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

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

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

Val Lys Ser Ala Ala
115

<210> 50

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 50

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

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

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

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Lys Ser Ala Ala Ala
115

<210> 51
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 51

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

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

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

Val Lys Ser Gly

115

<210> 52

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 52

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Lys Ser Gly Gly

115

<210> 53

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 53

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

20 25 30

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

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Lys Ser Gly Gly Gly
115

<210> 54
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 54
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

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

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

Val Gln Ser
115

<210> 55

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 55

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

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

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

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

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

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

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

Val Gln Ser Ala
115

<210> 56

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 56

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Gln Ser Ala Ala

115

<210> 57

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 57

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Gln Ser Ala Ala Ala
115

<210> 58
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 58

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

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

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Gln Ser Gly
115

<210> 59
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence

<400> 59

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

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

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Gln Ser Gly Gly
115

<210> 60
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 60

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Gln Ser Gly Gly Gly

115

<210> 61

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 61

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 62

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 62

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

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

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

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

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

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

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

Val Lys Ser
115

<210> 63

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 63

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Lys Ser Ala
115

<210> 64
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 64

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

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

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Lys Ser Ala Ala
115

<210> 65

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 65

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

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

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

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

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

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

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

Val Lys Ser Ala Ala Ala
115

<210> 66

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 66

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

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

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Lys Ser Gly

115

<210> 67

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 67

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Lys Ser Gly Gly

115

<210> 68

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 68

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

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

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

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

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

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

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

Val Lys Ser Gly Gly Gly
115

<210> 69

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 69

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe

20 25 30

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

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Gln Ser
115

<210> 70
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 70

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

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

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Gln Ser Ala
115

<210> 71
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 71

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

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

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Gln Ser Ala Ala
115

<210> 72
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 72

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Gln Ser Ala Ala Ala

115

<210> 73

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 73

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Gln Ser Gly
115

<210> 74
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 74

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

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

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Gln Ser Gly Gly
115

<210> 75
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence

<400> 75

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

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

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

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

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

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

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

Val Gln Ser Gly Gly Gly
115

<210> 76

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C-terminal sequence

<400> 76

Val Thr Val Ser Ser
1 5

<210> 77

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C-terminal sequence

<220><221> SITE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa stands for (X)n which means C-terminal extension with n amino acids, wherein each position

is chosen independently from any amino acids

<400> 77

Val Thr Val Ser Ser Xaa
1 5

<210> 78

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 78

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 79

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 79

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 80
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 80

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala
115

<210> 81
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 81
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala
115

<210> 82
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 82

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Gly
115

<210> 83

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 83

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly
115

<210> 84
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 84
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly
115

<210> 85
<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 85

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 86

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 86

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 87
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 87
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala
115

<210> 88

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 88

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala Ala Ala
115

<210> 89

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 89

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

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

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly
115

<210> 90
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 90

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly

115

<210> 91

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 91

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly

115

<210> 92

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 92

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr

50 55 60

Gly Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg

100 105 110

Phe Glu Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 93

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 93

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 94

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 94

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp

20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 95

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C-terminal amino acid sequence

<400> 95

Val Lys Val Ser Ser

1 5

<210> 96

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C-terminal amino acid sequence

<400> 96

Val Gln Val Ser Ser

1 5

<210> 97

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> C-terminal amino acid sequence

<220><221> SITE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa stands for (X)n which means C-terminal extension with n amino acids, wherein each position is chosen independently from any amino acids

<400> 97

Val Lys Val Ser Ser Xaa

1 5

<210> 98

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C-terminal amino acid sequence

<220><221> SITE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa stands for (X)n which means C-terminal extension with n amino acids, wherein each position is chosen independently from any amino acids

<400> 98

Val Gln Val Ser Ser Xaa

1 5

<210> 99

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<400> 99

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser

1 5 10

<210> 100

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<400> 100

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser

1 5 10

<210> 101

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<400> 101

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser

1 5 10

<210> 102

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<400> 102

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

1 5 10

<210> 103

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<220><221> SITE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa stands for (X)n which means C-terminal extension with n amino acids, wherein each position is chosen independently from any amino acids

<400> 103

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser Xaa

1 5 10

<210> 104

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<220><221> SITE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa stands for (X)n which means C-terminal extension with n amino acids, wherein each position is chosen independently from any amino acids

<400> 104

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser Xaa

1 5 10

<210

> 105

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<220><221> SITE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa stands for (X)n which means C-terminal extension with n amino acids, wherein each position is chosen independently from any amino acids

<400> 105

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Xaa

1 5 10

<210> 106

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR4 sequence

<220><221> SITE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa stands for (X)n which means C-terminal extension with n amino acids, wherein each position is chosen independently from any amino acids

<400> 106

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Xaa

1 5 10

<210> 107

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C-terminal amino acid sequence

<220><221> SITE

<222> (2)..(2)

<223> X is independently K or Q

<220><221> SITE

<222> (4)..(4)

<223> X is independently K or Q

<400> 107

Val Xaa Val Xaa Ser

1 5

<210> 108

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C-terminal amino acid sequence

<220><221> SITE

<222> (2)..(2)

<223> X is independently K or Q

<220><221> SITE

<222> (4)..(4)

<223> X is independently K or Q

<220><221> SITE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa stands for (X)n which means C-terminal extension with n amino acids, wherein each position is chosen independently from any amino acids

<400> 108

Val Xaa Val Xaa Ser Xaa

1 5

<210> 109

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 109

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser

115

<210> 110

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 110

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 111

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 111

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala
115

<210> 112
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 112
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala
115

<210> 113
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 113

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly
115

<210> 114
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 114

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly

115

<210> 115

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 115

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly

115

<210> 116

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 116

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 117

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 117

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala
115

<210> 118

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 118

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala

115

<210> 119

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 119

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala

115

<210> 120

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 120

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Gly
115

<210> 121

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 121

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

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

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

Val Ser Ser Gly Gly
115

<210> 122

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 122

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Gly Gly Gly
115

<210> 123

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 123

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 124

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 124

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

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

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 125
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 125

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala

115

<210> 126

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 126

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala

115

<210> 127

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 127

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser Gly

115

<210> 128

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 128

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly

115

<210> 129

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 129

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly

115

<210> 130

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 130

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 131

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 131

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser Ala

115

<210> 132

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 132

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala

115

<210> 133

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 133

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala Ala Ala
115

<210> 134

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 134

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser Gly

115

<210> 135

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 135

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly

115

<210> 136

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 136

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Gly Gly Gly
115

<210> 137

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 137

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95
Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 138
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 138
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30
Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95
Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 139

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 139

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 140

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 140

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

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

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95
Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 141
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 141

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30
Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95
Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 142

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 142

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 143

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 143

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 144

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 144

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 145
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 145

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30
Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95
Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 146
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 146

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 147

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 147

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 148

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 148

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 149

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 149

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 150

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 150

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 151

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 151

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 152

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 152

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 153

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 153

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95
Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 154
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 154
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30
Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95
Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 155

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 155

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 156

<211> 418

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 156

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

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

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95
Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
145 150 155 160
Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser
165 170 175

Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
180 185 190
Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile
195 200 205
Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
210 215 220
Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
225 230 235 240

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr
245 250 255
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
260 265 270
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
275 280 285

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
290 295 300

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
305 310 315 320
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
325 330 335
Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
340 345 350
Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
355 360 365

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
370 375 380
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
385 390 395 400
Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
405 410 415
Ser Ala

<210> 157
<211> 418
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct

<400> 157
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30
Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95
Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
145 150 155 160
Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser
165 170 175
Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
180 185 190

Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile
195 200 205
Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
210 215 220
Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
225 230 235 240
Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
260 265 270
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
275 280 285
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
290 295 300

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
305 310 315 320

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
325 330 335
Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
340 345 350
Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
355 360 365
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
370 375 380

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
385 390 395 400
Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
405 410 415
Ser Ala

<210> 158
<211> 418
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 158
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30
Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95
Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
145 150 155 160
Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser
165 170 175
Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
180 185 190
Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile
195 200 205

Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
210 215 220
Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
225 230 235 240
Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr
245 250 255
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
275 280 285
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
290 295 300
Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
305 310 315 320

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
325 330 335

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
340 345 350
Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
355 360 365
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
370 375 380
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
385 390 395 400

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
405 410 415
Ser Ala

<210> 159
<211> 418
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 159
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30

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

85 90 95

Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser
165 170 175
Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
180 185 190
Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile
195 200 205
Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
210 215 220

Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
225 230 235 240
Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr
245 250 255
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
260 265 270
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
275 280 285

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
290 295 300
Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
305 310 315 320
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
325 330 335

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
340 345 350

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
355 360 365
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
370 375 380
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
385 390 395 400
Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
405 410 415

Ser Ala

<210> 160
<211> 418
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 160
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30
Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
145 150 155 160
Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser
165 170 175

Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
180 185 190
Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile
195 200 205
Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
210 215 220
Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
225 230 235 240

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr
245 250 255
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
260 265 270
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
275 280 285
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
290 295 300

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
305 310 315 320
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
325 330 335
Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
340 345 350

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
355 360 365

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
370 375 380
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
385 390 395 400
Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
405 410 415
Ser Ala

<210> 161
<211> 418
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct

<400> 161
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30
Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95
Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
145 150 155 160
Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser
165 170 175
Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
180 185 190

Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile
195 200 205
Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
210 215 220
Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
225 230 235 240
Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
260 265 270
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
275 280 285
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
290 295 300
Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
305 310 315 320

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
325 330 335
Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
340 345 350
Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
355 360 365

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
370 375 380

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
385 390 395 400
Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
405 410 415
Ser Ala

<210> 162
<211> 418
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 162
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30
Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95
Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
145 150 155 160
Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser
165 170 175
Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
180 185 190
Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile
195 200 205

Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
210 215 220
Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
225 230 235 240
Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr
245 250 255
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
275 280 285
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
290 295 300
Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
305 310 315 320
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
325 330 335

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
340 345 350
Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
355 360 365
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
370 375 380

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
385 390 395 400

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
405 410 415
Ser Ala

<210> 163
<211> 418
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 163
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30

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

Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

145 150 155 160

Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser
165 170 175
Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
180 185 190
Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile
195 200 205
Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
210 215 220

Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
225 230 235 240
Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr
245 250 255
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
260 265 270
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
275 280 285

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
290 295 300
Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
305 310 315 320
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
325 330 335
Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
340 345 350

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
355 360 365
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
370 375 380
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
385 390 395 400

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
405 410 415

Ser Ala

<210> 164
<211> 418
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 164
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30
Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95
Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
145 150 155 160
Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser

165 170 175

Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
180 185 190
Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile
195 200 205
Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
210 215 220
Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
225 230 235 240

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr
245 250 255
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
260 265 270
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
275 280 285
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
290 295 300

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
305 310 315 320
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
325 330 335
Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
340 345 350
Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
355 360 365

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
370 375 380
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
385 390 395 400
Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
405 410 415

Ser Ala

<210> 165

<211> 418

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 165

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys
50 55 60

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

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

Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser
165 170 175

Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro

180 185 190

Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile
195 200 205
Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
210 215 220
Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp
225 230 235 240
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
260 265 270
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
275 280 285
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
290 295 300
Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
305 310 315 320

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
325 330 335
Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
340 345 350
Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
355 360 365
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
370 375 380

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile
385 390 395 400
Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
405 410 415
Ser Ala

<210> 166

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 166

Arg Asn Ser Ala Gly

1 5

<210> 167

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> CDR sequence

<400> 167

Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 168

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 168

Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr

1 5

<210> 169

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 169

Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly

1 5 10

<210> 170

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 170

Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn

1 5

<210> 171

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 171

Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr

1 5

<210> 172

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 172

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro

100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 173

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR sequence

<400> 173

Leu Pro Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala

1 5 10

<210> 174

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 174

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

1 5 10 15

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

20 25

<210> 175

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 175

Ser Gly Ser Gly Ser Pro Asn Phe

1 5

<210> 176

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 176

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

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

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110
Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 177

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 177

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30
Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45
Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro

100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

115 120 125

<210> 178

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 178

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro

100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser

115 120 125

<210> 179

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 179

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro

100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

115 120 125

<210> 180

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Nanobody sequence

<400> 180

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro

100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser

115 120 125

<210> 181

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 181

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro

100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser

115 120 125

<210> 182

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 182

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro

100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 183

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 183

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro

100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 184

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 184

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110
Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 185
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 185

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

85 90 95
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110
Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 186
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence

<400> 186

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro

100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser

115 120 125

<210> 187

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 187

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro

100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

115 120 125

<210> 188

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Nanobody sequence

<400> 188

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro

100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser

115 120 125

<210> 189

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 189

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser

115 120 125

<210> 190

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 190

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

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

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu Leu Ser
100 105 110

Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 191
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CDR sequence
<400> 191
Ser Tyr Ala Met Gly
1 5

<210> 192
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CDR sequence
<400> 192
Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 193
<211> 19
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 193

Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Gly Ser
1 5 10 15

Tyr Asp Ser

<210> 194

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 194

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

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

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

Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu Leu Ser
100 105 110

Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 195

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 195

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu Leu Ser

100 105 110

Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

115 120 125

<210> 196

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 196

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu Leu Ser
100 105 110
Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 197
<211> 128
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 197
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu Leu Ser
100 105 110
Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

115 120 125

<210> 198

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 198

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

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

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

Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu Leu Ser
100 105 110

Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120 125

<210> 199

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 199

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

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

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu Leu Ser

100 105 110

Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser

115 120 125

<210> 200

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 200

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu Leu Ser

100 105 110

Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 201

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 201

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu Leu Ser

100 105 110

Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 202

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 202

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu Leu Ser
100 105 110
Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 203
<211> 128
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 203

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu Leu Ser
100 105 110
Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 204
<211> 128
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence
<400> 204
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu Leu Ser
100 105 110
Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 205
<211> 128
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 205

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

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

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

Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu Leu Ser
100 105 110

Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 206

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 206

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

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

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

Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu Leu Ser
100 105 110

Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120 125

<210> 207
<211> 128
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 207
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

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

100 105 110
Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120 125
<210> 208
<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 208

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 209

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 209

Leu Asp Arg Met Gly
1 5

<210> 210

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 210

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

<210> 211

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 211

Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr
1 5

<210> 212

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 212

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Lys Val Ser Ser

115

<210> 213

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 213

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Gln Val Ser Ser
115

<210> 214

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 214

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp

20 25 30

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

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Lys Val Ser Ser
115

<210> 215
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 215

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

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

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Gln Val Ser Ser
115

<210> 216
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 216

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

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

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Ser
115

<210> 217
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 217

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp

20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Gln Ser

115

<210> 218

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 218

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp

20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 219
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 219

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

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

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 220
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence

<400> 220

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Lys Val Ser Ser
115

<210> 221

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 221

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Gln Val Ser Ser

115

<210> 222

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 222

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp

20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Lys Val Ser Ser

115

<210> 223

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 223

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Gln Val Ser Ser
115

<210> 224

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 224

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Lys Ser
115

<210> 225
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 225
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

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

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Gln Ser
115

<210> 226

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 226

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

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

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

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

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

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

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 227

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 227

Asn Tyr Asp Met Ala
1 5

<210> 228

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 228

Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 229

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 229

Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 230

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 230

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr

20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser

115 120

<210> 231

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 231

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr

20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

115 120

<210> 232

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 232

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30
Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Trp Cys
85 90 95
Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 233
<211> 122
<212
> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 233

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

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

<210> 234
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 234
Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30
Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

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

<210> 235
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 235

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

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

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

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

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

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120

<210> 236

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 236

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

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

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

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Trp Cys
85 90 95
Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 237
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 237
Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30
Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

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

<210> 238
<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 238

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

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

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

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

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

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

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 239

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 239

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

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

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

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Trp Cys
85 90 95
Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 240
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 240
Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30
Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Trp Cys
85 90 95
Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser

115 120

<210> 241

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 241

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr

20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

115 120

<210> 242

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 242

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr

20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser

115 120

<210> 243

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 243

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr

20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser

115 120

<210> 244

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 244

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 245

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 245

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 246

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 246

Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 247

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 247

Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn

1 5 10

<210> 248

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 248

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 249
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 249
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

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

100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120
<210> 250
<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 250

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

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

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

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 251

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 251

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 252
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 252
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120

<210> 253

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 253

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser

115 120

<210> 254

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 254

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 255

<211> 122

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 255

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

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 256
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 256
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val

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

<210> 257
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 257
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

115 120

<210> 258

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 258

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 259
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 259
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val

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

<210> 260
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 260

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

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

<210> 261
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 261
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120

<210> 262
<211> 128
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 262
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr

50 55 60
Gly Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
65 70 75 80
Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
85 90 95
Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg
100 105 110
Phe Glu Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125
<210> 263
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 263

Asn Tyr Ala Met Gly

1 5

<210> 264

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 264

Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr Gly

1 5 10 15

Asp Ser Val Lys Asp

20

<210> 265

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 265

Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg Phe Glu Tyr Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 266

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 266

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr

50 55 60

Gly Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg

100 105 110

Phe Glu Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser

115 120 125

<210> 267

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 267

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr

50 55 60

Gly Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg

100 105 110

Phe Glu Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

115 120 125

<210> 268

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 268

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr

50 55 60

Gly Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg

100 105 110

Phe Glu Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser

115 120 125

<210> 269

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 269

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr

50 55 60

Gly Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg

100 105 110

Phe Glu Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

115 120 125

<210> 270

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 270

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr

50 55 60

Gly Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg

100 105 110

Phe Glu Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser

115 120 125

<210> 271

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 271

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr

50 55 60

Gly Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg

100 105 110

Phe Glu Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser

115 120 125

<210> 272

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 272

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr

50 55 60

Gly Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg

100 105 110

Phe Glu Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 273

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 273

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr

50 55 60

Gly Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg
100 105 110
Phe Glu Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 274
<211> 128
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 274

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

<210> 275
<211> 128
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence

<400> 275

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

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

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

Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr
50 55 60

Gly Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
65 70 75 80

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

Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg
100 105 110

Phe Glu Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 276

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 276

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

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

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

Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr
50 55 60

Gly Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg

100 105 110

Phe Glu Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser

115 120 125

<210> 277

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 277

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr

50 55 60

Gly Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg

100 105 110

Phe Glu Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

115 120 125

<210> 278

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 278

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr

50 55 60

Gly Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg

100 105 110

Phe Glu Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser

115 120 125

<210> 279

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 279

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr
50 55 60
Gly Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
65 70 75 80
Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
85 90 95
Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg
100 105 110

Phe Glu Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120 125

<210> 280
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 280

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

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

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 281

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 281

Leu Asn Ala Met Ala

1 5

<210> 282

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 282

Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210

> 283

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 283

Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr

1 5 10

<210> 284

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 284

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

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

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Lys Val Ser Ser
115
<210> 285
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 285
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

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

85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Gln Val Ser Ser
115

<210> 286
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 286

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

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

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Lys Val Ser Ser
115

<210> 287
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence

<400> 287

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

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

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Gln Val Ser Ser
115

<210> 288

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 288

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

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

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Lys Ser

115

<210> 289

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 289

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn

20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Gln Ser

115

<210> 290

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 290

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

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

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 291

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 291

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

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

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 292
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 292
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

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

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Lys Val Ser Ser
115

<210> 293

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 293

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

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

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Gln Val Ser Ser
115

<210> 294

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 294

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Lys Val Ser Ser

115

<210> 295

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 295

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn

20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Gln Val Ser Ser

115

<210> 296

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 296

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

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

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Lys Ser
115

<210> 297

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 297

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn

20 25 30

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

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Gln Ser
115

<210> 298
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 298

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn
20 25 30

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

Ala Ala Asp Thr Pro Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr

100 105 110

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 299

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 299

Leu Asn Ala Met Gly

1 5

<210> 300

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 300

Ala Ile Asp Trp Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 301

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 301

Asp Thr Pro Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser

1 5 10 15

<210> 302

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 302

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn
20 25 30

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

Ala Ala Ile Asp Trp Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Asp Thr Pro Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr
100 105 110

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 303

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 303

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn
20 25 30

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

Ala Ala Ile Asp Trp Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Asp Thr Pro Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr

100 105 110

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

115 120 125

<210> 304

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Nanobody sequence

<400> 304

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Asp Trp Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Asp Thr Pro Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr

100 105 110

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser

115 120 125

<210> 305

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 305

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Asp Trp Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Asp Thr Pro Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr

100 105 110

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

115 120 125

<210> 306

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 306

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Asp Trp Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Asp Thr Pro Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr
100 105 110

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120 125

<210> 307
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 307

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

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

100 105 110

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120 125

<210> 308

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 308

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn
20 25 30

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

Ala Ala Ile Asp Trp Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Asp Thr Pro Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr
100 105 110

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 309

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 309

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Asp Trp Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Asp Thr Pro Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr

100 105 110

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 310

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 310

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Asp Trp Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Asp Thr Pro Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr

100 105 110

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser

115 120 125

<210> 311

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 311

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Asp Trp Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Asp Thr Pro Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr

100 105 110

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

115 120 125

<210> 312

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Nanobody sequence

<400> 312

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn
20 25 30

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

Ala Ala Ile Asp Trp Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Asp Thr Pro Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr
100 105 110

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 313

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 313

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn
20 25 30

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

Ala Ala Ile Asp Trp Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Asp Thr Pro Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr

100 105 110

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

115 120 125

<210> 314

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 314

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Asp Trp Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Asp Thr Pro Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr

100 105 110

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser

115 120 125

<210> 315

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 315

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn
20 25 30

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

Ala Ala Ile Asp Trp Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Asp Thr Pro Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr
100 105 110

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120 125

<210> 316

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 316

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 317
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CDR sequence
<400> 317
Asp Tyr Trp Met Tyr
1 5

<210> 318
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CDR sequence
<400> 318
Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 319
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CDR sequence
<400> 319

Ser Pro Ser Gly Phe Asn

1 5

<210> 320

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 320

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 321

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 321

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

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

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 322
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 322

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

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

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 323

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 323

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 324

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 324

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Lys Ser

115

<210> 325

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 325

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Gln Ser
115

<210> 326
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 326

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

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

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 327
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence

<400> 327

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 328

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 328

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 329

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 329

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 330

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 330

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 331

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 331

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 332
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 332
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Lys Ser
115

<210> 333

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 333

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

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

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

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Gln Ser
115

<210> 334

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 334

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

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

Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Arg Ile Ser Gly Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Asp Glu Pro Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ser Pro Arg Tyr Ala Asp Gln Trp Ser Ala Tyr Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 335

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 335

Thr Ala Asp Met Gly

1 5

<210> 336

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 336

Arg Ile Ser Gly Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Asp Glu Pro Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 337

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 337

Pro Arg Tyr Ala Asp Gln Trp Ser Ala Tyr Asp Tyr

1 5 10

<210> 338

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 338

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ala

20 25 30

Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Arg Ile Ser Gly Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Asp Glu Pro Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ser Pro Arg Tyr Ala Asp Gln Trp Ser Ala Tyr Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser

115 120

<210> 339

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 339

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ala

20 25 30

Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Arg Ile Ser Gly Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Asp Glu Pro Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ser Pro Arg Tyr Ala Asp Gln Trp Ser Ala Tyr Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

115 120

<210> 340

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400

> 340

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ala

20 25 30

Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Arg Ile Ser Gly Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Asp Glu Pro Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ser Pro Arg Tyr Ala Asp Gln Trp Ser Ala Tyr Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser

115 120

<210> 341

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 341

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ala

20 25 30

Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Arg Ile Ser Gly Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Asp Glu Pro Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ser Pro Arg Tyr Ala Asp Gln Trp Ser Ala Tyr Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

115 120

<210> 342

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 342

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

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

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

Ser Arg Ile Ser Gly Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Asp Glu Pro Val
50 55 60

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

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

Arg Ser Pro Arg Tyr Ala Asp Gln Trp Ser Ala Tyr Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120

<210> 343

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 343

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

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

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

Ser Arg Ile Ser Gly Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Asp Glu Pro Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Arg Ser Pro Arg Tyr Ala Asp Gln Trp Ser Ala Tyr Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120

<210> 344
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 344
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ala
20 25 30
Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ser Arg Ile Ser Gly Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Asp Glu Pro Val

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

<210> 345

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 345

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

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

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

Ser Arg Ile Ser Gly Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Asp Glu Pro Val

50 55 60

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

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

Arg Ser Pro Arg Tyr Ala Asp Gln Trp Ser Ala Tyr Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 346

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 346

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

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

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

Ser Arg Ile Ser Gly Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Asp Glu Pro Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ser Pro Arg Tyr Ala Asp Gln Trp Ser Ala Tyr Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser

115 120

<210> 347

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 347

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ala

20 25 30

Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Arg Ile Ser Gly Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Asp Glu Pro Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ser Pro Arg Tyr Ala Asp Gln Trp Ser Ala Tyr Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

115 120

<210> 348

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 348

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ala

20 25 30

Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Arg Ile Ser Gly Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Asp Glu Pro Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ser Pro Arg Tyr Ala Asp Gln Trp Ser Ala Tyr Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser

115 120

<210> 349

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 349

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ala

20 25 30

Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Arg Ile Ser Gly Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Asp Glu Pro Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ser Pro Arg Tyr Ala Asp Gln Trp Ser Ala Tyr Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

115 120

<210> 350

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 350

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ala

20 25 30

Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Arg Ile Ser Gly Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Asp Glu Pro Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ser Pro Arg Tyr Ala Asp Gln Trp Ser Ala Tyr Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser

115 120

<210> 351

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 351

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ala

20 25 30

Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Arg Ile Ser Gly Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Asp Glu Pro Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ser Pro Arg Tyr Ala Asp Gln Trp Ser Ala Tyr Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser

115 120

<210> 352

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 352

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ser Ser Ser Cys Leu Leu Glu Tyr Asp Tyr

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 353

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 353

Tyr Tyr Ala Ile Gly

1 5

<210> 354

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 354

Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 355

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 355

Pro Ile Gly Leu Ser Ser Ser Cys Leu Leu Glu Tyr Asp Tyr Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 356

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 356

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

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

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

Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ser Ser Ser Cys Leu Leu Glu Tyr Asp Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 357

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 357

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

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

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

85 90 95

Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ser Ser Ser Cys Leu Leu Glu Tyr Asp Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 358

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 358

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ser Ser Ser Cys Leu Leu Glu Tyr Asp Tyr
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 359
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 359
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30
Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45
Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ser Ser Ser Cys Leu Leu Glu Tyr Asp Tyr
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 360

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Nanobody sequence

<400> 360

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

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

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

Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ser Ser Ser Cys Leu Leu Glu Tyr Asp Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120 125

<210> 361

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 361

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ser Ser Ser Cys Leu Leu Glu Tyr Asp Tyr

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser

115 120 125

<210> 362

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 362

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ser Ser Ser Cys Leu Leu Glu Tyr Asp Tyr

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 363
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 363

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30
Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

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

100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 364
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 364

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ser Ser Ser Cys Leu Leu Glu Tyr Asp Tyr

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser

115 120 125

<210> 365

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 365

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ser Ser Ser Cys Leu Leu Glu Tyr Asp Tyr

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

115 120 125

<210> 366

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 366

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ser Ser Ser Cys Leu Leu Glu Tyr Asp Tyr

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser

115 120 125

<210> 367

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 367

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ser Ser Ser Cys Leu Leu Glu Tyr Asp Tyr

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

115 120 125

<210> 368

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Nanobody sequence

<400> 368

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ser Ser Ser Cys Leu Leu Glu Tyr Asp Tyr
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120 125

<210> 369

<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 369

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30
Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45
Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ser Ser Ser Cys Leu Leu Glu Tyr Asp Tyr
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser

115 120 125

<210> 370

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 370

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

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

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

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

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

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 371

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 371

Asp Asp Tyr Ala Ile Gly
1 5

<210> 372

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 372

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

<210> 373

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 373

Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 374

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 374

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr

20 25 30
Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser

115 120

<210> 375

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 375

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

115 120

<210> 376

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 376

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser

115 120

<210> 377

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 377

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

115 120

<210> 378

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 378

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser

115 120

<210> 379

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 379

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

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

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

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

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

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120

<210> 380

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 380

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

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

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp

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

<210> 381
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 381
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

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

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 382

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 382

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

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

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

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

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

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 383

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 383

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

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

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

115 120

<210> 384

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 384

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser

115 120

<210> 385

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 385

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 386

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 386

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser

115 120

<210> 387

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 387

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser

115 120

<210> 388

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 388

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys

100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 389

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 389

Ser Tyr Pro Met Gly

1 5

<210> 390

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 390

Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 391

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 391

Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp

1 5 10 15

Tyr

<210> 392

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 392

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys
100 105 110
Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 393
<211> 126
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 393

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys
100 105 110
Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 394

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 394

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys

100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser

115 120 125

<210> 395

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 395

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys
100 105 110
Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 396
<211> 126
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 396
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys
100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser

115 120 125

<210> 397

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 397

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys

100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser

115 120 125

<210> 398

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 398

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys

100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 399

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 399

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys
100 105 110
Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 400
<211> 126
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 400

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

<210> 401
<211> 126
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence

<400> 401

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys

100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

115 120 125

<210> 402

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 402

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys

100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser

115 120 125

<210> 403

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 403

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys

100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

115 120 125

<210> 404

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 404

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys

100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser

115 120 125

<210> 405

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 405

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys
100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120 125

<210> 406
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 406

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Tyr Leu Ile Asn
20 25 30
Tyr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

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

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 407

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 407

Ile Asn Tyr Met Gly

1 5

<210> 408

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 408

Thr Leu Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 409

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 409

Gly Gly Thr Leu Tyr Asp Arg Arg Arg Phe Glu Ser

1 5 10

<210> 410

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 410

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Tyr Leu Ile Asn

20 25 30

Tyr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Leu Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ile Gly Gly Thr Leu Tyr Asp Arg Arg Arg Phe Glu Ser Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser

115 120

<210> 411

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 411

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Tyr Leu Ile Asn

20 25 30

Tyr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Leu Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ile Gly Gly Thr Leu Tyr Asp Arg Arg Arg Phe Glu Ser Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

115 120

<210> 412

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 412

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Tyr Leu Ile Asn

20 25 30

Tyr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Leu Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ile Gly Gly Thr Leu Tyr Asp Arg Arg Arg Phe Glu Ser Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser

115 120

<210> 413

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 413

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Tyr Leu Ile Asn
20 25 30
Tyr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45
Ala Thr Leu Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
Ile Gly Gly Thr Leu Tyr Asp Arg Arg Arg Phe Glu Ser Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 414
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 414

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Tyr Leu Ile Asn
20 25 30
Tyr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45
Ala Thr Leu Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
Ile Gly Gly Thr Leu Tyr Asp Arg Arg Arg Phe Glu Ser Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120

<210> 415
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence
<400> 415
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Tyr Leu Ile Asn
20 25 30
Tyr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45
Ala Thr Leu Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
Ile Gly Gly Thr Leu Tyr Asp Arg Arg Arg Phe Glu Ser Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120

<210> 416
<211> 120
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 416

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

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Tyr Leu Ile Asn
20 25 30

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

Ala Thr Leu Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ile Gly Gly Thr Leu Tyr Asp Arg Arg Arg Phe Glu Ser Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 417

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 417

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

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Tyr Leu Ile Asn
20 25 30

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

Ala Thr Leu Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
Ile Gly Gly Thr Leu Tyr Asp Arg Arg Arg Phe Glu Ser Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 418
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence
<400> 418
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Tyr Leu Ile Asn
20 25 30
Tyr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45
Ala Thr Leu Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
Ile Gly Gly Thr Leu Tyr Asp Arg Arg Arg Phe Glu Ser Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 419

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 419

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Tyr Leu Ile Asn
20 25 30
Tyr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45
Ala Thr Leu Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
Ile Gly Gly Thr Leu Tyr Asp Arg Arg Arg Phe Glu Ser Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 420

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 420

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Tyr Leu Ile Asn
20 25 30
Tyr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Leu Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ile Gly Gly Thr Leu Tyr Asp Arg Arg Arg Phe Glu Ser Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser

115 120

<210> 421

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 421

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Tyr Leu Ile Asn

20 25 30

Tyr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Leu Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ile Gly Gly Thr Leu Tyr Asp Arg Arg Arg Phe Glu Ser Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

115 120

<210> 422

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 422

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

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Tyr Leu Ile Asn
20 25 30

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

Ala Thr Leu Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ile Gly Gly Thr Leu Tyr Asp Arg Arg Arg Phe Glu Ser Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120

<210> 423

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 423

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

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Tyr Leu Ile Asn

20 25 30

Tyr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Leu Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ile Gly Gly Thr Leu Tyr Asp Arg Arg Arg Phe Glu Ser Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

115 120

<210> 424

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 424

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Ala

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Pro Arg Ala Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Gln Leu Val Gly Ser Gly Ser Asn Leu Gly Arg Gln Glu Ser

100 105 110

Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 425

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 425

Asn Tyr Ala Met Gly

1 5

<210> 426

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 426

Ala Ile Thr Pro Arg Ala Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 427

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 427

Gln Leu Val Gly Ser Gly Ser Asn Leu Gly Arg Gln Glu Ser Tyr Ala

1 5 10 15

Tyr

<210> 428

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 428

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Ala Ala Ile Thr Pro Arg Ala Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Gln Leu Val Gly Ser Gly Ser Asn Leu Gly Arg Gln Glu Ser
100 105 110

Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 429

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 429

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Ala Ala Ile Thr Pro Arg Ala Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Val Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Gln Leu Val Gly Ser Gly Ser Asn Leu Gly Arg Gln Glu Ser
100 105 110
Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 430
<211> 126
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 430

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Ala
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45
Ala Ala Ile Thr Pro Arg Ala Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Val Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Ala Gln Leu Val Gly Ser Gly Ser Asn Leu Gly Arg Gln Glu Ser
100 105 110
Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 431

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 431

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Ala Ala Ile Thr Pro Arg Ala Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Gln Leu Val Gly Ser Gly Ser Asn Leu Gly Arg Gln Glu Ser
100 105 110

Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 432

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 432

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Ala

1 5 10 15

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

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45
Ala Ala Ile Thr Pro Arg Ala Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Val Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Gln Leu Val Gly Ser Gly Ser Asn Leu Gly Arg Gln Glu Ser
100 105 110
Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120 125
<210> 433
<211> 126
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence
<400> 433
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Ala
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45
Ala Ala Ile Thr Pro Arg Ala Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Val Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Gln Leu Val Gly Ser Gly Ser Asn Leu Gly Arg Gln Glu Ser
100 105 110

Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120 125

<210> 434
<211> 126
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 434
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Ala
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45
Ala Ala Ile Thr Pro Arg Ala Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Val Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Gln Leu Val Gly Ser Gly Ser Asn Leu Gly Arg Gln Glu Ser
100 105 110
Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125
<210> 435
<211> 126
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 435
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Thr Gly Ala
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Pro Arg Ala Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Val Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Gln Leu Val Gly Ser Gly Ser Asn Leu Gly Arg Gln Glu Ser
100 105 110

Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 436
<211> 126
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 436
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Thr Gly Ala
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val

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

Ala Ala Gln Leu Val Gly Ser Gly Ser Asn Leu Gly Arg Gln Glu Ser

100 105 110

Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser

115 120 125

<210> 437

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 437

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Thr Gly Ala

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Pro Arg Ala Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Gln Leu Val Gly Ser Gly Ser Asn Leu Gly Arg Gln Glu Ser

100 105 110

Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

115 120 125

<210> 438

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 438

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Thr Gly Ala
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45
Ala Ala Ile Thr Pro Arg Ala Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Val Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Ala Gln Leu Val Gly Ser Gly Ser Asn Leu Gly Arg Gln Glu Ser
100 105 110
Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 439
<211> 126
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 439

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Thr Gly Ala
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45
Ala Ala Ile Thr Pro Arg Ala Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Val Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Gln Leu Val Gly Ser Gly Ser Asn Leu Gly Arg Gln Glu Ser
100 105 110
Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 440
<211> 126
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 440

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Thr Gly Ala

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45
Ala Ala Ile Thr Pro Arg Ala Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Val Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Gln Leu Val Gly Ser Gly Ser Asn Leu Gly Arg Gln Glu Ser
100 105 110
Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120 125

<210> 441
<211> 126
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 441

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Thr Gly Ala
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45
Ala Ala Ile Thr Pro Arg Ala Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Val Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Gln Leu Val Gly Ser Gly Ser Asn Leu Gly Arg Gln Glu Ser
100 105 110
Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120 125

<210> 442

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 442

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ala Tyr
20 25 30
Ile Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Gly Ile Trp Ser Gly Gly Tyr Thr His Leu Ala Asp Ser Ala Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Ala Gly Leu Arg Gly Arg Gln Tyr Ser Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210

> 443

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 443

Ala Tyr Ile Met Gly

1 5

<210> 444

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 444

Gly Ile Trp Ser Gly Gly Tyr Thr His Leu Ala Asp Ser Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 445

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 445

Gly Ile Trp Ser Gly Gly Tyr Thr His Leu Ala Asp Ser Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 446

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 446

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ala Tyr

20 25 30

Ile Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Gly Ile Trp Ser Gly Gly Tyr Thr His Leu Ala Asp Ser Ala Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Ala Gly Leu Arg Gly Arg Gln Tyr Ser Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Lys Val Ser Ser

115

<210> 447

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 447

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ala Tyr
20 25 30
Ile Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Gly Ile Trp Ser Gly Gly Tyr Thr His Leu Ala Asp Ser Ala Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Ala Gly Leu Arg Gly Arg Gln Tyr Ser Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Gln Val Ser Ser
115

<210> 448
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 448
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ala Tyr
20 25 30
Ile Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

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

Ala Gly Leu Arg Gly Arg Gln Tyr Ser Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Lys Val Ser Ser
115

<210> 449

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 449

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

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

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

Ala Gly Ile Trp Ser Gly Gly Tyr Thr His Leu Ala Asp Ser Ala Lys
50 55 60

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

Gln Met Asn Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Ala Gly Leu Arg Gly Arg Gln Tyr Ser Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Gln Val Ser Ser
115

<210> 450

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 450

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ala Tyr
20 25 30
Ile Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Gly Ile Trp Ser Gly Gly Tyr Thr His Leu Ala Asp Ser Ala Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Ala Gly Leu Arg Gly Arg Gln Tyr Ser Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Lys Ser
115

<210> 451
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 451
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ala Tyr
20 25 30
Ile Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Gly Ile Trp Ser Gly Gly Tyr Thr His Leu Ala Asp Ser Ala Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Ala Gly Leu Arg Gly Arg Gln Tyr Ser Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Lys Ser
115

<210> 452
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 452
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ala Tyr
20 25 30
Ile Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Gly Ile Trp Ser Gly Gly Tyr Thr His Leu Ala Asp Ser Ala Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Ala Gly Leu Arg Gly Arg Gln Tyr Ser Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 453
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 453

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

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

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

Ala Gly Ile Trp Ser Gly Gly Tyr Thr His Leu Ala Asp Ser Ala Lys
50 55 60

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

Gln Met Asn Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Ala Gly Leu Arg Gly Arg Gln Tyr Ser Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 454

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 454

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

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

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

Ala Gly Ile Trp Ser Gly Gly Tyr Thr His Leu Ala Asp Ser Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Ala Gly Leu Arg Gly Arg Gln Tyr Ser Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Lys Val Ser Ser
115

<210> 455
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 455
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ala Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ala Tyr
20 25 30
Ile Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Gly Ile Trp Ser Gly Gly Tyr Thr His Leu Ala Asp Ser Ala Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Ala Gly Leu Arg Gly Arg Gln Tyr Ser Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Gln Val Ser Ser
115

<210> 456
<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 456

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

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

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

Ala Gly Ile Trp Ser Gly Gly Tyr Thr His Leu Ala Asp Ser Ala Lys
50 55 60

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

Gln Met Asn Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Ala Gly Leu Arg Gly Arg Gln Tyr Ser Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Lys Val Ser Ser
115

<210> 457

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 457

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

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

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

Ala Gly Ile Trp Ser Gly Gly Tyr Thr His Leu Ala Asp Ser Ala Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Ala Gly Leu Arg Gly Arg Gln Tyr Ser Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Gln Val Ser Ser
115

<210> 458
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 458
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ala Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ala Tyr
20 25 30
Ile Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Gly Ile Trp Ser Gly Gly Tyr Thr His Leu Ala Asp Ser Ala Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Ala Gly Leu Arg Gly Arg Gln Tyr Ser Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Lys Ser
115

<210> 459

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 459

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

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

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

Ala Gly Ile Trp Ser Gly Gly Tyr Thr His Leu Ala Asp Ser Ala Lys
50 55 60

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

Gln Met Asn Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Ala Gly Leu Arg Gly Arg Gln Tyr Ser Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Gln Ser
115

<210> 460

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 460

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 461
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CDR sequence
<400> 461
Thr Asp Thr Met Gly
1 5

<210> 462
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CDR sequence
<400> 462
Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 463

<211> 15
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 463

His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg Tyr

1 5 10 15

<210> 464

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 464

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser

115 120

<210> 465

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 465

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

115 120

<210> 466

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 466

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser

115 120

<210> 467

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 467

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

115 120

<210> 468

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 468

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

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

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

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

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser

115 120

<210> 469

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 469

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

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

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser

115 120

<210> 470

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 470

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 471

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 471

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

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

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 472

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 472

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser

115 120

<210> 473

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 473

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

115 120

<210> 474

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 474

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser

115 120

<210> 475

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 475

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

115 120

<210> 476

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 476

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser

115 120

<210> 477

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 477

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser

115 120

<210> 478

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 478

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr

20 25 30

Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr Ser

100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 479

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 479

Asn Tyr Asn Met Gly

1 5

<210> 480

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 480

Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 481

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 481

Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr Ser Ser

1 5 10 15

<210> 482

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 482

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr

20 25 30

Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr Ser

100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser

115 120

<210> 483

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 483

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr

20 25 30

Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr Ser

100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser

115 120

<210> 484

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 484

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr

20 25 30

Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr Ser
100 105 110
Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 485

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 485

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30
Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr Ser
100 105 110
Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 486

<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 486

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

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr Ser
100 105 110
Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser

115 120

<210> 487
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 487

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr Ser
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120

<210> 488
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 488
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30
Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

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

100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 489

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 489

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr

20 25 30

Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr Ser

100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 490

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 490

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr

20 25 30

Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr Ser

100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser

115 120

<210> 491

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 491

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr

20 25 30

Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr Ser

100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 492

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 492

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr

20 25 30

Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr Ser

100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser

115 120

<210> 493

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 493

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

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

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

Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr Ser
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 494

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 494

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

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

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

Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr Ser

100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser

115 120

<210> 495

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 495

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr

20 25 30

Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr Ser

100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser

115 120

<210> 496

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 496

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

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

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

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

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

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

100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 497

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 497

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

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

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 498

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 498

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 499

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 499

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

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

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

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

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

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

100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 500

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 500

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

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

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 501

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 501

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 502

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 502

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 503

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 503

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

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

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Lys Ser

115

<210> 504

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 504

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Gln Ser

115

<210> 505

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 505

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 506

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 506

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 507

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 507

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 508

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 508

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 509

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 509

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 510

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 510

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 511
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody sequence
<400> 511
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

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

100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 512
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 512

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

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

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

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

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

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

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

100 105 110

Val Lys Ser
115

<210> 513

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody sequence

<400> 513

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

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

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110
Val Gln Ser
115

<210> 514
<211> 387
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 514
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30
Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

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

100 105 110
Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160
Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175
Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190
Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205
Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255
Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270
Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285
Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300
Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350
Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu

355 360 365
Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
370 375 380
Ser Ser Ala

385

<210> 515

<211> 387

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 515

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30
Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45
Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60
Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80
Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110
Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160
Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175
Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190
Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

195 200 205

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

210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser

275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp

305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

325 330 335

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

340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu

355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val

370 375 380

Ser Ser Ala

385

<210> 516

<211> 387

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 516

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro

100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

195 200 205

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

210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser

275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp

305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

325 330 335

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

340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu

355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val

370 375 380

Ser Ser Ala

385

<210> 517

<211>

387

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 517

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro

100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

195 200 205

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

210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser

275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp

305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

325 330 335

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

340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu

355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

370 375 380

Ser Ser Ala

385

<210> 518

<211> 387

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 518

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro

100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

195 200 205

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

210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser

275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp

305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

325 330 335

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

340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu

355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val

370 375 380

Ser Ser Ala

385

<210> 519

<211> 387

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 519

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro

100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

195 200 205

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

210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser

275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp

305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

325 330 335

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

340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu

355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val

370 375 380

Ser Ser Ala

385

<210> 520

<211> 387

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 520

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro

100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

195 200 205

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

210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser

275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp

305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

325 330 335

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

340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu

355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

370 375 380

Ser Ser Ala

385

<210> 521

<211>

387

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 521

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30
Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45
Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60
Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80
Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110
Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160
Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175
Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

180 185 190
Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205
Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220
Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser

275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp

305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

325 330 335

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

340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu

355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val

370 375 380

Ser Ser Ala

385

<210> 522

<211> 387

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 522

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

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

            100                 105                 110
Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140
Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145                 150                 155                 160
Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

                165                 170                 175
Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
            180                 185                 190
Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
        195                 200                 205
Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
    210                 215                 220
Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225                 230                 235                 240
Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
                245                 250                 255
Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
            260                 265                 270
Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
        275                 280                 285
```

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp

305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

325 330 335

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

340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu

355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val

370 375 380

Ser Ser Ala

385

<210> 523

<211> 387

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 523

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro

100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

195 200 205

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

210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser

275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp

305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

325 330 335

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

340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu

355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

370 375 380

Ser Ser Ala

385

<210> 524

<211> 387

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 524

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro

100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

195 200 205

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

210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser

275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp

305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

325 330 335

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

340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu

355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val

370 375 380

Ser Ser Ala

385

<210> 525

<211>

387

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 525

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

195 200 205

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

210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser

275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp

305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

325 330 335

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

340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu

355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val

370 375 380

Ser Ser Ala

385

<210> 526

<211> 387

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 526

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30
Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

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

100 105 110
Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160
Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175
Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190
Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205
Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser

275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp

305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

325 330 335

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

340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu

355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

370 375 380

Ser Ser Ala

385

<210> 527

<211> 387

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 527

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro

100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

195 200 205

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

210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser

275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr

340 345 350
Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365
Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val
370 375 380
Ser Ser Ala
385

<210> 528
<211> 387
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 528
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30
Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45
Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60
Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80
Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

195 200 205

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

210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser

275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp

305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

325 330 335

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

340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu

355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val

370 375 380

Ser Ser Ala

385

<210> 529

<211>

387

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 529

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro

100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

195 200 205

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

210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser

275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp

305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

325 330 335

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

340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu

355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

370 375 380

Ser Ser Ala

385

<210> 530

<211> 387

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 530

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser

275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp

305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

325 330 335

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

340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu

355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val

370 375 380

Ser Ser Ala

385

<210> 531

<211> 387

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 531

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro

100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp

210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser

275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp

305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr

340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu

355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val

370 375 380

Ser Ser Ala

385

<210> 532

<211> 387

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 532

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro

100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp

210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser

275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp

305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr

340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu

355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

370 375 380

Ser Ser Ala

385

<210> 533

<211>

387

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 533

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro

100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp

210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser

275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp

305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr

340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu

355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val

370 375 380

Ser Ser Ala

385

<210> 534

<211> 387

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 534

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro

100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp

210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser

275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp

305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr

340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu

355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val

370 375 380

Ser Ser Ala

385

<210> 535

<211> 387

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 535

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp

210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255
Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270
Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser

275 280 285
Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300
Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr

340 345 350
Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365
Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
370 375 380
Ser Ser Ala
385

<210> 536
<211> 387
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 536
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45
Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60
Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80
Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110
Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

130 135 140
Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160
Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175
Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190
Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

195 200 205
Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220
Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255
Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro

260 265 270
Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser

275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp

305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr

340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu

355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val

370 375 380

Ser Ser Ala

385

<210> 537

<211>

387

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 537

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro

100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp

210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser

275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp

305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350
Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365
Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val

370 375 380
Ser Ser Ala
385

<210> 538
<211> 387
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 538
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30
Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

35 40 45
Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60
Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80
Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro

100 105 110
Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160
Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175
Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190
Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205
Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255
Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270
Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285
Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300
Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350
Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu

355 360 365
Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
370 375 380
Ser Ser Ala

385

<210> 539

<211> 387

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 539

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30
Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45
Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60
Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80
Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110
Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160
Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175
Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190
Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp

210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser

275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp

305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr

340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu

355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val

370 375 380

Ser Ser Ala

385

<210> 540

<211> 387

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 540

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro

100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp

210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser

275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp

305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr

340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu

355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val

370 375 380

Ser Ser Ala

385

<210> 541

<211>

387

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 541

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro

100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp

210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser

275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp

305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr

340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu

355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

370 375 380

Ser Ser Ala

385

<210> 542

<211> 387

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 542

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro

100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp

210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser

275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp

305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr

340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu

355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val

370 375 380

Ser Ser Ala

385

<210> 543

<211> 387

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 543

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro

100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp

210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser

275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp

305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr

340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu

355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val

370 375 380

Ser Ser Ala

385

<210> 544

<211> 387

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 544

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro

100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp

210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser

275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp

305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr

340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu

355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

370 375 380

Ser Ser Ala

385

<210> 545

<211>

387

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 545

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser

275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp

305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr

340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu

355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val

370 375 380

Ser Ser Ala

385

<210> 546

<211> 387

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 546

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro

100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp

210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser

275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp

305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr

340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu

355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val

370 375 380

Ser Ser Ala

385

<210> 547

<211> 387

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 547

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro

100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp

210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser

275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp

305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr

340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu

355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

370 375 380

Ser Ser Ala

385

<210> 548

<211> 387

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 548

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro

100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp

210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser

275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp

305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr

340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu

355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val

370 375 380

Ser Ser Ala

385

<210> 549

<211>

387

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 549

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp

210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser

275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp

305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr

340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu

355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val

370 375 380

Ser Ser Ala

385

<210> 550

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 550

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30
Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45
Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125
Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160
Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175
Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220
Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

225 230 235 240
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu

245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg

275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

325 330 335

Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr

340 345 350

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

355 360 365

<210> 551

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 551

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp

20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met

145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln

195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile

210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu

245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg

275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

325 330 335

Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr
340 345 350
Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

355 360 365

<210> 552

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 552

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30
Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125
Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160
Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln

195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile

210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu

245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg

275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

325 330 335

Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr

340 345 350

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

355 360 365

<210> 553

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 553

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp

20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met

145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln

195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile

210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu

245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270
Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285
His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300
Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320
Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335
Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr
340 345 350
Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

355 360 365
<210> 554
<211> 368
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 554
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30
Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45
Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met

145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln

195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile

210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu

245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg

275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

325 330 335

Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr

340 345 350

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

355 360 365

<210> 555

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 555

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp

20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met

145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220
Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

225 230 235 240
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255
Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270
Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285
His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300
Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320
Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335
Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr
340 345 350
Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

355 360 365

<210> 556
<211> 368
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 556
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30
Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45
Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125
Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160
Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175
Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220
Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser

225 230 235 240
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255
Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg

275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

325 330 335

Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr

340 345 350

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

355 360 365

<210> 557

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 557

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp

20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met

145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln

195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile

210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser

225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu

245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg

275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

325 330 335

Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr

340 345 350

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

355 360 365

<210> 558

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 558

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp

20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met

145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220
Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser

225 230 235 240
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255
Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270
Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285
His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300
Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320
Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335
Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr
340 345 350
Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

355 360 365

<210> 559
<211> 368
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 559
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30
Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45
Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125
Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160
Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175
Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220
Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser

225 230 235 240
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255
Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg

275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

325 330 335

Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr

340 345 350

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

355 360 365

<210> 560

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 560

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp

20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met

145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln

195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile

210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser

225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu

245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg

275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

325 330 335

Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr

340 345 350

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

355 360 365

<210> 561

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 561

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp

20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met

145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220
Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser

225 230 235 240
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255
Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270
Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285
His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300
Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320
Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335
Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr
340 345 350
Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

355 360 365

<210> 562
<211> 368
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 562
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30
Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45
Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110
Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125
Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160
Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175
Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220
Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

225 230 235 240
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255
Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg

275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

325 330 335

Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr

340 345 350

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

355 360 365

<210> 563

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 563

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp

20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met

145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln

195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile

210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu

245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg

275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

325 330 335

Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr

340 345 350

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

355 360 365

<210> 564

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 564

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp

20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met

145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220
Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

225 230 235 240
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255
Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270
Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285
His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300
Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320
Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335
Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr
340 345 350
Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

355 360 365
<210> 565
<211> 368
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 565
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30
Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45
Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110
Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125
Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160
Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175
Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220
Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

225 230 235 240
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255
Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg

275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

325 330 335

Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr

340 345 350

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

355 360 365

<210> 566

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 566

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp

20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met

145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln

195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile

210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu

245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg

275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

325 330 335

Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr

340 345 350

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

355 360 365

<210> 567

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 567

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp

20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met

145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220
Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

225 230 235 240
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255
Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270
Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285
His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300
Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320
Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335
Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr
340 345 350
Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

355 360 365

<210> 568

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 568

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30
Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45
Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110
Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125
Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160
Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175
Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220
Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser

225 230 235 240
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255
Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg

275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

325 330 335

Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr

340 345 350

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

355 360 365

<210> 569

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 569

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp

20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met

145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln

195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile

210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser

225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu

245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg

275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

325 330 335

Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr

340 345 350

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

355 360 365

<210> 570

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 570

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp

20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met

145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220
Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser

225 230 235 240
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255
Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270
Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285
His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300
Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320
Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335
Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr
340 345 350
Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

355 360 365

<210> 571
<211> 368
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 571
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30
Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45
Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110
Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125
Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160
Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175
Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220
Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser

225 230 235 240
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255
Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg

275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

325 330 335

Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr

340 345 350

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

355 360 365

<210> 572

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 572

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp

20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met

145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln

195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile

210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser

225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu

245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg

275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

325 330 335

Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr

340 345 350

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

355 360 365

<210> 573

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 573

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp

20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met

145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220
Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser

225 230 235 240
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255
Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270
Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285
His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300
Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320
Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335
Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr
340 345 350
Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

355 360 365

<210> 574
<211> 368
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 574
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30
Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45
Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110
Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125
Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160
Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175
Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220
Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

225 230 235 240
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255
Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg

275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

325 330 335

Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr

340 345 350

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

355 360 365

<210> 575

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 575

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp

20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met

145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln

195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile

210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu

245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg

275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

325 330 335

Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr

340 345 350

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

355 360 365

<210> 576

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 576

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp

20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met

145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220
Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

225 230 235 240
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255
Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270
Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285
His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300
Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320
Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335
Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr
340 345 350
Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

355 360 365

<210> 577

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 577

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30
Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45
Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110
Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125
Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160
Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175
Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220
Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

225 230 235 240
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255
Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg

275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

325 330 335

Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr

340 345 350

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

355 360 365

<210> 578

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 578

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp

20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met

145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln

195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile

210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu

245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg

275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

325 330 335

Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr

340 345 350

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

355 360 365

<210> 579

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 579

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp

20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met

145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220
Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

225 230 235 240
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255
Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270
Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285
His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300
Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320
Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335
Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr
340 345 350
Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

355 360 365

<210> 580

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 580

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30
Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45
Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110
Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125
Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160
Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175
Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220
Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser

225 230 235 240
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255
Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg

275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

325 330 335

Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr

340 345 350

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

355 360 365

<210> 581

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 581

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp

20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met

145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln

195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile

210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser

225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu

245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg

275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

325 330 335

Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr

340 345 350

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

355 360 365

<210> 582

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 582

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp

20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met

145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220
Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser

225 230 235 240
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255
Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270
Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285
His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300
Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320
Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335
Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr
340 345 350
Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

355 360 365

<210> 583
<211> 368
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 583
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30
Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45
Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110
Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125
Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160
Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175
Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220
Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser

225 230 235 240
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255
Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg

275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

325 330 335

Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr

340 345 350

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

355 360 365

<210> 584

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 584

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp

20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met

145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln

195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile

210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser

225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu

245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg

275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

325 330 335

Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr

340 345 350

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

355 360 365

<210> 585

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 585

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp

20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met

145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220
Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser

225 230 235 240
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255
Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270
Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285
His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300
Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320
Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335
Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr
340 345 350
Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

355 360 365

<210> 586
<211> 247
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 586
Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30
Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val

35 40 45
Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Trp Cys
85 90 95
Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr

100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
130 135 140
Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
145 150 155 160
Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro

165 170 175
Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala
180 185 190
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
195 200 205
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu
210 215 220
Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr

225 230 235 240
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
245

<210> 587

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 587

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Trp Cys
85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
130 135 140

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
145 150 155 160

Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro
165 170 175

Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala
180 185 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
195 200 205

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu

210 215 220

Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr

225 230 235 240

Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

245

<210> 588

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 588

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr

20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Trp Cys

85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln

130 135 140

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe

145 150 155 160

Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro

165 170 175

Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala

180 185 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn

195 200 205

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu

210 215 220

Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr

225 230 235 240

Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

245

<210> 589

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 589

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr

20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Trp Cys

85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln

130 135 140

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe

145 150 155 160

Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro

165 170 175

Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala

180 185 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn

195 200 205

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu

210 215 220

Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr

225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

245

<210> 590

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 590

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr

20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Trp Cys
85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
130 135 140

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
145 150 155 160

Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro

165 170 175

Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala
180 185 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
195 200 205

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu
210 215 220

Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr

225 230 235 240

Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
245

<210> 591

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 591

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr

20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Trp Cys

85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln

130 135 140

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe

145 150 155 160

Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro

165 170 175

Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala

180 185 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn

195 200 205

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu

210 215 220

Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr

225 230 235 240

Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

245

<210> 592

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 592

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Trp Cys
85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
130 135 140

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
145 150 155 160

Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro
165 170 175

Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala
180 185 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
195 200 205

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu

210 215 220

Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr

225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

245

<210> 593

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 593

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr

20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Trp Cys

85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln

130 135 140

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe

145 150 155 160

Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro

165 170 175

Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala

180 185 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn

195 200 205

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu

210 215 220

Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr

225 230 235 240

Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

245

<210> 594

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 594

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr

20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Trp Cys

85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln

130 135 140

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe

145 150 155 160

Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro

165 170 175

Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala

180 185 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn

195 200 205

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu

210 215 220

Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr

225 230 235 240

Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

245

<210> 595

<211> 271

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 595

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg

100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
130 135 140
Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
145 150 155 160
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr Ala Met

165 170 175
Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
180 185 190
Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr Gly Asp
195 200 205
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr
210 215 220
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr

225 230 235 240
Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg Phe Glu
245 250 255
Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
260 265 270

<210> 596

<211> 271

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 596

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
130 135 140

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
145 150 155 160

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr Ala Met
165 170 175

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
180 185 190

Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr Gly Asp
195 200 205

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr
210 215 220

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
225 230 235 240

Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg Phe Glu
245 250 255
Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
260 265 270

<210> 597
<211> 271
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 597
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
130 135 140
Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
145 150 155 160
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr Ala Met

165 170 175

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
180 185 190
Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr Gly Asp
195 200 205
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr
210 215 220
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
225 230 235 240

Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg Phe Glu
245 250 255
Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
260 265 270

<210> 598
<211> 271
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 598

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
130 135 140
Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu

145 150 155 160
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr Ala Met
165 170 175
Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
180 185 190
Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr Gly Asp
195 200 205
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr

210 215 220
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
225 230 235 240
Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg Phe Glu
245 250 255
Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
260 265 270

<210> 599

<211> 271

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 599

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
130 135 140
Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
145 150 155 160
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr Ala Met
165 170 175
Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
180 185 190

Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr Gly Asp
195 200 205
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr
210 215 220
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
225 230 235 240
Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg Phe Glu
245 250 255

Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
260 265 270
<210> 600

<211> 271

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 600

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
130 135 140

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
145 150 155 160

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr Ala Met
165 170 175

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
180 185 190

Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr Gly Asp
195 200 205

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr

210 215 220

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr

225 230 235 240

Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg Phe Glu

245 250 255

Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

260 265 270

<210> 601

<211> 271

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 601

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val

130 135 140

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
145 150 155 160
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr Ala Met
165 170 175
Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
180 185 190
Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr Gly Asp
195 200 205

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr
210 215 220
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
225 230 235 240
Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg Phe Glu
245 250 255
Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
260 265 270

<210> 602
<211> 271
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 602
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
130 135 140
Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
145 150 155 160
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr Ala Met
165 170 175

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
180 185 190
Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr Gly Asp
195 200 205
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr
210 215 220
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
225 230 235 240

Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg Phe Glu
245 250 255
Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
260 265 270

<210> 603
<211> 271
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 603

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val

130 135 140

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu

145 150 155 160

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr Ala Met

165 170 175

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala

180 185 190

Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr Gly Asp

195 200 205

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr

210 215 220

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr

225 230 235 240

Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg Phe Glu

245 250 255

Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

260 265 270

<210> 604

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 604

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220
Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270
Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300
Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335
Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350
Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 605
<211> 377
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 605
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30
Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45
Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95
Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu

115 120 125
Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160
Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175
Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

180 185 190
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220
Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val

245 250 255
Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser

260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe

275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp

290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser

325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro

340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln

355 360 365

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

370 375

<210> 606

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 606

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn

20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg

85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu

115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser

130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly

145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu

195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr

210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val

245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser

260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe

275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp

290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser

325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350
Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 607
<211> 377
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 607

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30
Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45
Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95
Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125
Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu

195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr

210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val

245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser

260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe

275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp

290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser

325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro

340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln

355 360 365

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

370 375

<210> 608

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 608

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255
Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270
Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300
Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320
Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335
Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365
Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 609
<211> 377
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 609
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn

20 25 30
Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg

85 90 95
Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125
Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly

145 150 155 160
Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175
Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr

210 215 220
Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255
Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270
Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe

275 280 285
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp

290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser

325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro

340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln

355 360 365

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

370 375

<210> 610

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 610

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn

20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg

85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu

```
        115                 120                 125
Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
    130                 135                 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145                 150                 155                 160
Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
                165                 170                 175
Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
            180                 185                 190
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
        195                 200                 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
    210                 215                 220
Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val
225                 230                 235                 240
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
                245                 250                 255
Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
            260                 265                 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
        275                 280                 285
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
    290                 295                 300
Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305                 310                 315                 320
Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
                325                 330                 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
            340                 345                 350
Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
        355                 360                 365
```

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

370 375

<210> 611

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 611

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn

20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg

85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu

115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser

130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly

145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu

195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr

210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val

225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val

245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser

260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe

275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp

290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser

325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro

340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln

355 360 365

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

370 375

<210> 612

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400

> 612

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn

20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg

85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu

115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser

130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly

145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu

195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr

210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val

225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val

245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270
Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300
Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335
Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350
Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365
Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 613
<211> 377
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 613
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30
Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45
Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95
Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu

115 120 125
Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160
Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175
Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

180 185 190
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220
Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val
225 230 235 240
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val

245 250 255
Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270
Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300
Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

305 310 315 320
Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser

325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro

340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln

355 360 365

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

370 375

<210> 614

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 614

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn

20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg

85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu

115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser

130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly

145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu

195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr

210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val

225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val

245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser

260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe

275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp

290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser

325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro

340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln

355 360 365

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

370 375

<210> 615

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 615

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val

225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val

245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser

260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe

275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp

290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser

325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro

340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln

355 360 365

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

370 375

<210> 616

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 616

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn

20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg

85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu

115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser

130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly

145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu

195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr

210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val

245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser

260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe

275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300
Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320
Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335
Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 617
<211> 377
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 617

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn

20 25 30
Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45
Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg

85 90 95
Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125
Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly

145 150 155 160
Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175
Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr

210 215 220
Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255
Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270
Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe

275 280 285
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300
Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320
Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335
Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro

340 345 350
Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln

355 360 365

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

370 375

<210> 618

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 618

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn

20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg

85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu

115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser

130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly

145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu

195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr

210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val

245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser

260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe

275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp

290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser

325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro

340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln

355 360 365

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

370 375

<210> 619

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 619

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn

20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg

85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu

115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser

130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly

145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu

195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr

210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val

245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser

260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe

275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp

290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser

325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro

340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln

355 360 365

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

370 375

<210> 620

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400

> 620

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn

20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95
Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160
Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175
Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220
Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270
Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300
Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335
Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350
Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365
Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 621
<211> 377
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 621
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30
Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45
Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95
Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160
Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175
Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

180 185 190
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220
Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val

245 250 255
Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270
Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300
Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

305 310 315 320
Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335
Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350
Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365
Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

370 375

<210> 622

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 622

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220
Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255
Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270
Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320
Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335
Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350
Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 623
<211> 377
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 623
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn

20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg

85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu

115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser

130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly

145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu

195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr

210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val

225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val

245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser

260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe

275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp

290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser

325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro

340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln

355 360 365

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

370 375

<210> 624

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 624

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn

20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg

85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125
Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175
Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val
225 230 235 240
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255
Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270
Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300
Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320
Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 625

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 625

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly

145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu

195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr

210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val

225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val

245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser

260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe

275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp

290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser

325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro

340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln

355 360 365

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

370 375

<210> 626

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 626

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val
225 230 235 240
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255
Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300
Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320
Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350
Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365
Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 627
<211> 377
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 627
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30
Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95
Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125
Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser

130 135 140
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160
Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175
Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu

195 200 205
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220
Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val
225 230 235 240
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255
Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser

260 265 270
Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp

290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser

325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro

340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln

355 360 365

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

370 375

<210> 628

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400

> 628

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn

20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg

85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu

115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160
Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175
Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220
Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270
Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300
Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335
Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350
Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

370 375

<210> 629

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 629

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn

20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg

85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu

115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser

130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly

145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu

195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr

210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val

245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser

260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe

275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp

290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser

325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro

340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln

355 360 365

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

370 375

<210> 630

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 630

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn

20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg

85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu

115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser

130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly

145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu

195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr

210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val

245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270
Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320
Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335
Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350
Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 631
<211> 377
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 631
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30
Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45
Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg

85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu

115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser

130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly

145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu

195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr

210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val

245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser

260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe

275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp

290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser

325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro

340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln

355 360 365

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

370 375

<210> 632

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 632

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn

20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg

85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu

115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser

130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly

145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175
Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255
Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270
Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300
Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320
Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335
Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365
Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 633

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 633

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr

210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val

245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser

260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe

275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp

290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser

325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro

340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln

355 360 365

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

370 375

<210> 634

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 634

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn

20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

```
        35                  40                  45
Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
    50                  55                  60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
                85                  90                  95
Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110
Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
        115                 120                 125
Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
    130                 135                 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145                 150                 155                 160
Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
                165                 170                 175
Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
            180                 185                 190
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
        195                 200                 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
    210                 215                 220
Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val
225                 230                 235                 240
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
                245                 250                 255
Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
            260                 265                 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
        275                 280                 285
```

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300
Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320
Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350
Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 635
<211> 377
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 635
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30
Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45
Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95
Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

```
Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
        115                 120                 125
Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser

    130                 135                 140
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145                 150                 155                 160
Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
                165                 170                 175
Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
            180                 185                 190
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu

        195                 200                 205
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
    210                 215                 220
Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val
225                 230                 235                 240
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
                245                 250                 255
Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser

            260                 265                 270
Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
        275                 280                 285
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
    290                 295                 300
Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305                 310                 315                 320
Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser

                325                 330                 335
Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
            340                 345                 350
Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
```

355 360 365

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

370 375

<210> 636

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400

> 636

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn

20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg

85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu

115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser

130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly

145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220
Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val
225 230 235 240
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270
Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300
Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335
Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350
Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365
Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 637
<211> 377
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 637

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30
Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45
Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95
Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu

115 120 125
Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160
Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175
Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

180 185 190
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220
Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val
225 230 235 240
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val

245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser

260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe

275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp

290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser

325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro

340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln

355 360 365

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

370 375

<210> 638

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 638

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn

20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg

85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu

115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser

130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly

145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu

195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr

210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val

225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val

245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser

260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe

275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp

290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335
Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350
Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 639
<211> 377
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 639
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30
Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45
Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95
Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110
Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125
Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160
Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

165 170 175
Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220
Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val

225 230 235 240
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255
Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270
Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp

290 295 300
Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320
Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335
Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350
Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln

355 360 365
Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
370 375
<210> 640

<211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 640

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly

210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300
Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320
Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 641
<211> 364
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 641
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110
Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser

165 170 175
Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205
Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220
Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

225 230 235 240
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu

290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn

340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

355 360

<210> 642

<211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 642

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu

130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205
Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220
Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320
Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350
Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 643

<

211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 643

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

245 250 255
Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300
Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

305 310 315 320
Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350
Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 644

<211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 644

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175
Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205
Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220
Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350
Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 645
<211> 364
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 645
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125
Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu

130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp

145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn

195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly

210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala

275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu

290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn

340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

355 360

<210> 646

<211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 646

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly
225 230 235 240
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300
Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320
Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350
Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 647
<211> 364
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 647
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125
Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp

145 150 155 160
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175
Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205
Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly

210 215 220
Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly
225 230 235 240
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala

275 280 285
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300
Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn

340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

355 360

<210> 648

<211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 648

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu

130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp

145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175
Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205
Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly
225 230 235 240
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300
Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320
Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 649
<211> 364
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 649

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly

225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala

275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu

290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn

340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

355 360

<210> 650

<211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 650

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu

130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp

145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn

195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly

210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly

225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala

275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu

290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350
Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 651

<

211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 651

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

115 120 125
Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn

195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly

210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly

225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala

275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu

290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn

340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

355 360

<210> 652

<211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 652

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300
Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350
Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 653
<211> 364
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 653
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110
Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu

130 135 140
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175
Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn

195 200 205
Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220
Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

260 265 270
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300
Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320
Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn

340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

355 360

<210> 654

<211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 654

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu

130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp

145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn

195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly

210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala

275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu

290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn

340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

355 360

<210> 655

<211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 655

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu

130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp

145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn

195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly

210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala

275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu

290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn

340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

355 360

<210> 656

<211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 656

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 657

<211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 657

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn

195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly

210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala

275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu

290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn

340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

355 360

<210> 658

<211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 658

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu

130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp

145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn

195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly

210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly

225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320
Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350
Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 659

<

211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 659

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110
Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

115 120 125
Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175
Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

180 185 190
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205
Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220
Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly
225 230 235 240
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

245 250 255
Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300
Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

305 310 315 320
Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn

340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

355 360

<210> 660

<211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 660

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu

130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp

145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205
Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220
Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly
225 230 235 240
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300
Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350
Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 661
<211> 364
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 661
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu

130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp

145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn

195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly

210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly

225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala

275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu

290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn

340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

355 360

<210> 662

<211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 662

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu

130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp

145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn

195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly

210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly

225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala

275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu

290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn

340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

355 360

<210> 663

<211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 663

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu

130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp

145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn

195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly

210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly

225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala

275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu

290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn

340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

355 360

<210> 664

<211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 664

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110
Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175
Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205
Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300
Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320
Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 665
<211> 364
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 665
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu

130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp

145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn

195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly

210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala

275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu

290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn

340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

355 360

<210> 666

<211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 666

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn

195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly

210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala

275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu

290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn

340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

355 360

<210> 667

<

211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 667

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu

130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp

145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn

195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly

210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300
Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

305 310 315 320
Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350
Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 668
<211> 364
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct

<400> 668
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175
Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205
Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220
Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300
Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350
Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

355 360

<210> 669

<211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 669

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu

130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp

145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn

195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly

210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala

275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu

290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn

340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

355 360

<210> 670

<211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 670

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

```
            20                  25                  30
Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln
            100                 105                 110
Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
        115                 120                 125
Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
    130                 135                 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145                 150                 155                 160
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
                165                 170                 175
Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
            180                 185                 190
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
        195                 200                 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
    210                 215                 220
Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly
225                 230                 235                 240
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
                245                 250                 255
Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
            260                 265                 270
```

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 671

<211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 671

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125
Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp

145 150 155 160
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175
Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205
Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly

210 215 220
Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly
225 230 235 240
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala

275 280 285
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300
Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320
Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn

340 345 350
Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

355 360

<210> 672

<211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 672

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110
Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125
Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175
Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn

195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly

210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly

225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala

275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu

290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn

340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

355 360

<210> 673

<211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 673

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu

130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp

145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn

195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly

210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly

225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala

275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu

290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn

340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

355 360

<210> 674

<211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 674

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 675

<

211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 675

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn

195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly

210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly

225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala

275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu

290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn

340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

355 360

<210> 676

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 676

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ser Ser Ser Cys Leu Leu Glu Tyr Asp Tyr

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160

Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

195 200 205

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp

210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

245 250

<210> 677

<211> 250

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 677

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ser Ser Ser Cys Leu Leu Glu Tyr Asp Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
245 250

<210> 678
<211> 250
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 678
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30
Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ser Ser Ser Cys Leu Leu Glu Tyr Asp Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160
Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

195 200 205

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp

210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

245 250

<210> 679

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 679

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ser Ser Ser Cys Leu Leu Glu Tyr Asp Tyr

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160

Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

195 200 205

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp

210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

245 250

<210> 680

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 680

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ser Ser Ser Cys Leu Leu Glu Tyr Asp Tyr
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175
Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190
Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205
Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
245 250

<210> 681
<211> 250
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 681
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45
Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ser Ser Ser Cys Leu Leu Glu Tyr Asp Tyr
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160
Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175
Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190
Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205
Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp

210 215 220
Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
245 250

<210> 682

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 682

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ser Ser Ser Cys Leu Leu Glu Tyr Asp Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

245 250

<210> 683

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 683

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ser Ser Ser Cys Leu Leu Glu Tyr Asp Tyr

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160

Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

195 200 205

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp

210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

245 250

<210> 684

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 684

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ser Ser Ser Cys Leu Leu Glu Tyr Asp Tyr

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160
Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175
Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205
Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220
Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
245 250

<210> 685
<211> 249
<212>
PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 685
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125
Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140
Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160
Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175
Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu

180 185 190
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205
Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220
Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
245

<210> 686
<211> 249
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 686
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140
Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160
Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205
Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220
Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
245

<210> 687
<211> 249
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 687

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

245

<210> 688

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 688

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val

130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu

180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr

210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

245

<210> 689

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 689

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val

130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu

180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr

210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

245

<210> 690

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 690

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160
Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175
Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220
Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
245

<210> 691
<211> 249
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 691
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val

130 135 140
Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160
Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175
Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

195 200 205
Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220
Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
245

<210> 692

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400

> 692

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr

210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

245

<210> 693

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 693

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val

130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu

180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr

210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

245

<210> 694

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 694

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys

100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
130 135 140
Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp
180 185 190
Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
195 200 205
Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
210 215 220
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser
225 230 235 240

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
260 265 270
Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
275 280 285
Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg
290 295 300

Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
305 310 315 320
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
325 330 335
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu
340 345 350
Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp

355 360 365

Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
370 375 380

Ser Ala
385

<210> 695

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 695

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys
100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp
180 185 190
Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
195 200 205
Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
210 215 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser
225 230 235 240
Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
260 265 270
Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
275 280 285

Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg
290 295 300
Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
305 310 315 320
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
325 330 335
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp
355 360 365
Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser
370 375 380
Ser Ala
385
<210> 696
<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 696

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys
100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp
180 185 190

Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
195 200 205

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu

210 215 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser

225 230 235 240

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln

260 265 270

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe

275 280 285

Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg

290 295 300

Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn

325 330 335

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu

340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp

355 360 365

Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser

370 375 380

Ser Ala

385

<210> 697

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 697

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys

100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

130 135 140

Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

145 150 155 160

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro

165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp

180 185 190

Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp

195 200 205

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu

210 215 220

Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser

225 230 235 240

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln

260 265 270

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
275 280 285

Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg
290 295 300

Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
325 330 335

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp
355 360 365

Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
370 375 380

Ser Ala
385

<210> 698
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 698

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys
100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
130 135 140
Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp
180 185 190
Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
195 200 205
Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
210 215 220
Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser
225 230 235 240

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
260 265 270
Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
275 280 285
Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg
290 295 300

Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
305 310 315 320
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn

325 330 335

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu

340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp

355 360 365

Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser

370 375 380

Ser Ala

385

<210> 699

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 699

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys

100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

130 135 140

Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp
180 185 190

Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
195 200 205

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
210 215 220

Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser
225 230 235 240

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
260 265 270

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
275 280 285

Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg
290 295 300

Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
325 330 335

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp
355 360 365

Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser
370 375 380

Ser Ala

385

<210> 700

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 700

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys
100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp
180 185 190

Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
195 200 205

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
210 215 220
Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser
225 230 235 240
Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
260 265 270

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
275 280 285
Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg
290 295 300
Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
305 310 315 320
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
325 330 335

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu
340 345 350
Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp
355 360 365
Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
370 375 380
Ser Ala
385

<210> 701
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct

<400> 701

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys
100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp
180 185 190

Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
195 200 205

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
210 215 220

Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser
225 230 235 240

Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
260 265 270
Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
275 280 285
Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg
290 295 300
Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
325 330 335
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu
340 345 350
Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp
355 360 365
Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser
370 375 380

Ser Ala
385

<210> 702
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 702
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys
100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
130 135 140
Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp
180 185 190
Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
195 200 205
Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
210 215 220
Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser
225 230 235 240

Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
260 265 270
Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
275 280 285
Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg

290 295 300

Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
305 310 315 320
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
325 330 335
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu
340 345 350
Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp
355 360 365

Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser
370 375 380
Ser Ala
385

<210> 703
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 703

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys
100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp
180 185 190

Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
195 200 205

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
210 215 220

Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser
225 230 235 240

Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
260 265 270

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
275 280 285

Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg
290 295 300

Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
325 330 335

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu

340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp
355 360 365
Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
370 375 380
Ser Ala
385

<210> 704

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 704

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys
100 105 110
Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp
180 185 190
Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
195 200 205

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
210 215 220
Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser
225 230 235 240
Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
260 265 270

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
275 280 285
Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg
290 295 300
Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
305 310 315 320
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
325 330 335

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu
340 345 350
Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp
355 360 365
Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser
370 375 380
Ser Ala
385

<210> 705

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 705

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys
100 105 110
Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
130 135 140
Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp
180 185 190

Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp

195 200 205

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu

210 215 220

Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser

225 230 235 240

Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln

260 265 270

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe

275 280 285

Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg

290 295 300

Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn

325 330 335

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu

340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp

355 360 365

Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser

370 375 380

Ser Ala

385

<210> 706

<211> 375

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 706

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu

130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp

145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn

195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly

210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285
Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320
Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350
Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 707
<211> 375
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 707
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205
Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220
Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285
Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320
Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr

340 345 350

Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

355 360 365

Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

370 375

<210> 708

<211> 375

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 708

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu

130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp

145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn

195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly

210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala

275 280 285

Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly

290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr

340 345 350

Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

355 360 365

Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

370 375

<210> 709

<211> 375

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 709

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285
Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320
Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350
Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 710
<211> 375
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 710
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125
Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205
Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220
Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320
Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350
Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 711
<211> 375
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 711
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125
Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205
Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220
Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285
Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320
Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350

Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 712

<211> 375

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 712

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205
Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220
Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285
Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320
Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350
Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 713
<211> 375
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 713

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly

225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285
Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320
Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350
Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 714
<211> 375
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 714
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125
Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205
Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220
Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285
Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly

290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320
Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350
Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 715
<211> 375
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 715
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350

Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 716
<211> 375
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 716

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125
Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205
Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220
Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285
Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320
Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350
Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 717
<211> 375
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 717

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125
Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205
Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220
Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala

275 280 285

Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly

290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr

340 345 350

Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

355 360 365

Leu Val Gln Val Ser Ser Ala

370 375

<210> 718

<211> 375

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 718

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu

130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp

145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn

195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly

210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala

275 280 285

Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly

290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350
Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 719
<211> 375
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 719
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205
Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220
Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285
Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320
Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350
Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 720

<211> 375

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 720

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly

210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350

Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 721

<211> 375

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 721

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125
Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205
Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220
Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320
Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350
Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 722
<211> 375
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 722
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125
Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205
Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220
Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285
Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320
Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350

Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 723

<211> 375

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 723

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205
Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220
Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285
Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320
Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350
Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 724
<211> 375
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 724

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly

225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285
Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320
Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350
Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 725
<211> 375
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 725
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125
Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205
Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220
Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285
Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly

290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320
Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350
Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 726
<211> 375
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 726
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125
Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205
Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220
Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285
Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320
Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350
Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

355 360 365

Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 727

<211> 375

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 727

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205
Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220
Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285
Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320
Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350
Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 728
<211> 375
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 728

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125
Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205
Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220
Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala

275 280 285

Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly

290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr

340 345 350

Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

355 360 365

Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

370 375

<210> 729

<211> 375

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 729

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu

130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp

145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn

195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly

210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly

225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala

275 280 285

Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly

290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350
Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 730
<211> 382
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 730
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30
Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160
Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205
Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220
Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255
Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285
Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350
Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380
<210> 731

<211> 382

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 731

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn

275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe

290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val

325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr

340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr

355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

370 375 380

<210> 732

<211> 382

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 732

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
130 135 140
Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175
Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205
Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255
Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn

275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300
Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365
Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 733
<211> 382
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 733

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp

20 25 30
Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140
Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

145 150 155 160
Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175
Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205
Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr

210 215 220
Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255
Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn

275 280 285
Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300
Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr

340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr

355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

370 375 380

<210> 734

<211> 382

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 734

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val

130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu

180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr

210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn

275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe

290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val

325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr

340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr

355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

370 375 380

<210> 735

<211> 382

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 735

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val

130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu

180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr

210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255
Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly

260 265 270
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285
Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300
Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val

325 330 335
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350
Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365
Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 736
<211> 382
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct
<400> 736
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30
Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140
Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160
Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175
Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205
Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220
Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285
Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350
Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365
Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 737
<211> 382
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 737
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30
Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val

130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu

180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr

210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn

275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe

290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val

325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr

340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr

355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

370 375 380

<210> 738

<211> 382

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 738

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val

130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu

180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205
Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220
Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln

225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255
Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285
Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe

290 295 300
Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350
Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr

355 360 365
Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 739
<211> 382
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 739
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140
Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175
Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205
Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255
Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn

275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe

290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val

325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr

340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr

355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

370 375 380

<210> 740

<211> 382

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 740

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val

130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu

180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr

210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn

275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe

290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val

325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr

340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr

355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

370 375 380

<210> 741

<211> 382

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 741

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val

130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160
Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175
Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220
Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255
Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285
Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300
Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350
Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365
Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380
<210> 742
<211> 382

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 742

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu

180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn

275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe

290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val

325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr

340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr

355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

370 375 380

<210> 743

<211> 382

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 743

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu

180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn

275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300
Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350
Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365
Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 744
<211> 382
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 744
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30
Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
130 135 140
Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160
Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205
Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220
Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255
Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285
Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 745

<211> 382

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 745

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu

180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr

210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn

275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe

290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val

325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr

340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr

355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

370 375 380

<210> 746

<211> 382

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 746

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255
Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300
Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365
Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 747
<211> 382
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 747

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30
Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140
Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

145 150 155 160
Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175
Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205
Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr

210 215 220
Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255
Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn

275 280 285
Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300
Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val

325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr

340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr

355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

370 375 380

<210> 748

<211> 382

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 748

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val

130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160
Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175
Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220
Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255
Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285
Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300
Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350
Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365
Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 749

<211> 382

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 749

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val

130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu

180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr

210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn

275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe

290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val

325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr

340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr

355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

370 375 380

<210> 750

<211> 382

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 750

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp

```
            20                  25                  30
Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
        35                  40                  45
Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
            100                 105                 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
    130                 135                 140
Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145                 150                 155                 160
Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
                165                 170                 175
Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
            180                 185                 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
        195                 200                 205
Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
    210                 215                 220
Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225                 230                 235                 240
Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
                245                 250                 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
            260                 265                 270
```

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285
Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300
Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350
Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365
Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 751
<211> 382
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 751
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30
Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr

340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr

355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

370 375 380

<210> 752

<211> 382

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 752

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val

130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu

180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr

210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn

275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe

290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val

325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr

340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr

355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

370 375 380

<210> 753

<211> 382

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 753

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255
Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300
Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365
Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 754
<211> 382
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 754
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp

20 25 30
Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

```
Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

                85                  90                  95
Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
            100                 105                 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
    130                 135                 140
Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

145                 150                 155                 160
Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
                165                 170                 175
Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
            180                 185                 190
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
        195                 200                 205
Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr

    210                 215                 220
Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225                 230                 235                 240
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
                245                 250                 255
Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
            260                 265                 270
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn

        275                 280                 285
Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
```

290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val

325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr

340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr

355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

370 375 380

<210> 755

<211> 382

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 755

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu

180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn

275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe

290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val

325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr

340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr

355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

370 375 380

<210> 756

<211> 382

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 756

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu

180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn

275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe

290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val

325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr

340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr

355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

370 375 380

<210> 757

<211> 382

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 757

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val

130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu

180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr

210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285
Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300
Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350
Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365
Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 758
<211> 382
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 758
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30
Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140
Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160
Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205
Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220
Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255
Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285
Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val

325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr

340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr

355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

370 375 380

<210> 759

<211> 382

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 759

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val

130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu

180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr

210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn

275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe

290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val

325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr

340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr

355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

370 375 380

<210> 760

<211> 382

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 760

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr

210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255
Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300
Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365
Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 761
<211> 382
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 761
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140
Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

145 150 155 160
Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175
Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205
Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr

210 215 220
Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255
Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn

275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe

290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val

325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr

340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr

355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

370 375 380

<210> 762

<211> 382

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 762

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val

130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu

180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr

210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn

275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe

290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val

325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr

340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365
Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 763
<211> 382
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 763

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30
Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val

130 135 140
Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160
Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

195 200 205
Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220
Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255
Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly

260 265 270
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285
Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300
Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val

325 330 335
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350
Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365
Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 764

<211> 382

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 764

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285
Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300
Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350
Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365
Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 765
<211> 382
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nanobody construct
<400> 765
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30
Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140
Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160
Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205
Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220
Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255
Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285
Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val

325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr

340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr

355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

370 375 380

<210> 766

<211> 382

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nanobody construct

<400> 766

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu

180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn

275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe

290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val

325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr

355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

370 375 380